

Algoritmos Evolutivos en el Diagnóstico de Tumores de Mama

Diego Bonilla, *Seminario de Ingeniería Biomédica 2012, NIB, Facultad de Ingeniería – UdelaR*

10/07/2012

Tema acordado con Ing. Franco Simini

Resumen—El cáncer de mama es el cáncer que tiene más incidencia entre las mujeres en Uruguay [2], representa más del 70% y más del 20% de las muertes entre mujeres con cáncer. Varios investigadores [5] – [9] han desarrollado trabajos intentando determinar la relación entre los tumores de mama y los virus existentes en el ADN. Los algoritmos evolutivos que son basados en la Teoría de la Evolución de Darwin [16] pueden usarse para intentar obtener reglas que dejen en evidencia la relación de los virus ADN y los tumores de mama mediante aprendizaje de reglas. El algoritmo que se propone toma como entrada un conjunto de datos con información referente a los virus ADN que poseen mujeres que desarrollaron posteriormente fibroadenoma o cáncer de mama y obtiene como salida reglas que intentan determinar la incidencia (o al menos tener una idea de ella) de los virus ADN en el cáncer de mama.

Índice de términos—Algoritmos Evolutivos, Tumor de mama, Cáncer de mama, Fibroadenoma.

I. INTRODUCCIÓN

SEGÚN datos de la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer [1], en Uruguay, el cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres (casi un 23%) [2]. Se registran 1.800 casos nuevos de cáncer de mama al año y mueren alrededor de 650 mujeres por esta enfermedad; una de cada 8 mujeres desarrolla cáncer de mama en nuestro país y según la OMS [3] el cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo [4].

El objetivo principal de este trabajo es proponer un algoritmo evolutivo para determinar la relación entre virus ADN y los tumores de mama mediante el aprendizaje de reglas.

La principal motivación de llevar a cabo este trabajo fue el Seminario de Ingeniería Biomédica 2012 y las conferencias realizadas en él.

II. ALGORITMOS EVOLUTIVOS

La computación evolutiva es un conjunto de metaheurísticas que emulan la evolución biológica [16]. Los algoritmos evolutivos (o genéticos) son programas “autoreplicables” y “evolutivos” basados en los mecanismos de la selección natural y genética [17] inspirados en la Teoría de la Evolución de Charles Darwin.

Interpretan la naturaleza como una formidable maquinaria de resolución de problemas, tienen un mecanismo análogo al de los procesos evolutivos naturales y trabajan con una población (de representaciones) de soluciones [16].

Los principios fundamentales que se manejan son: selección natural (aptitud), reproducción (recombinación y mutación) y diversidad genética [16]. Siguen la idea de la supervivencia de los individuos más aptos, evaluando de acuerdo al problema a resolver, mediante una función de fitness [16].

III. TUMORES DE MAMA Y VIRUS ADN

Un virus se dice que es un virus ADN si su material genético está compuesto por el virus del ADN no usando el ARN como intermediario durante la replicación [10].

El fibroadenoma es el tumor benigno de las mamas más común y el tumor mamario más común en mujeres menores de 30 años; se compone de tejido de glándula mamaria y tejido que ayuda a sostener a éste [18]. El cáncer de mama por su parte, es el cáncer que comienza en el tejido mamario aunque en raras ocasiones, el cáncer de mama puede comenzar en otras áreas de la mama [19].

Un estudio en Taiwan [7] recogió las características únicas del cáncer de mama en dicho país y obtuvo como resultado que el 64,1% de los cánceres de mama de las pacientes investigadas era diagnosticado antes de los 50 años y casi un 30% antes de los 40, una edad bastante temprana para contraer la enfermedad. Por otro lado otra trabajo indica que las mujeres asiáticas al moverse a Estados Unidos aumentaban el riesgo de contraer cáncer de mama [8]. Una investigación hecha en Australia acerca de 117 casos de fibroadenoma [9] reveló que el fibroadenoma comparte algunos factores de riesgo con el cáncer de mama. En 2010 un artículo resumió los virus ADN más riesgosos para el cáncer de mama y fibroadenoma [10]. Se estima que los virus ADN contribuyen con el 20% de los cánceres humanos [13]. Para nuestra investigación estudiaremos los 5 virus ADN más riesgosos [14] para obtener reglas que permitan diagnosticar los tumores de mama, ellos son:

- HSV-1: Herpes Simplex Virus
- EBV: Epstein–Barr Virus
- CMV: Cytomegalovirus
- HPV: Human Papillomavirus
- HHV-8: Human Herpesvirus

IV. ANÁLISIS DEL PROBLEMA

Descripción

Varios investigadores [5] – [9] han desarrollado trabajos intentando determinar la relación entre los tumores de mama y los virus existentes en el ADN. El propósito de este estudio es aplicar algoritmos evolutivos para buscar encontrar la incidencia y relación entre los virus existentes en el ADN y el cáncer de mama y el fibroadenoma, tumores maligno y benigno respectivamente. La idea es proponer una técnica de extracción de reglas de decisión para la predicción del diagnóstico del tumor en el seno, intentando mejorar en algún aspecto los resultados obtenidos en trabajos previos.

Saber exactamente cuáles son los virus ADN que influyen en la aparición de los tumores y en especial del cáncer de mama podría permitir en el futuro generar prevención y diagnósticos. Si bien en este trabajo no se logrará saberlo, se busca plantear un método para intentar determinar esa relación virus–tumor para el conjunto de datos de entrada del método y así tener un indicio de cuál es la verdadera incidencia (para ese conjunto de casos). Con qué exactitud se logra, se sabrá en la etapa de análisis experimental, luego de implementado el AE, tal como se explica en la Sección VII.

Reglas de decisión

En general, una regla de decisión es una regla del tipo “Si P Entonces C” [12], donde P es un predicado lógico sobre los atributos, cuya evaluación cierta implica la clasificación con etiqueta de clase C.

En nuestro caso definimos una regla de la siguiente forma:

“Si el virus X es {positivo, negativo, positivo o negativo} (...) y el virus Y es {positivo, negativo, positivo o negativo} **entonces** el diagnóstico es {cáncer de mama, fibroadenoma}.”

Un ejemplo concreto de una regla r es:

“Si HSV-1 es positivo y EBV es positivo o negativo y HHV-8 es positivo **entonces** el diagnóstico es fibroadenoma.”

V. TRABAJOS RELACIONADOS

1) The genetic algorithm for breast tumor diagnosis—The case of DNA viruses [5]

Este artículo es el principal referente para el proyecto presentado, ya que es el único trabajo de Algoritmos Genéticos con el objetivo de descubrir conocimiento médico sobre diagnósticos de tumores de mama. Tseng y Liao en este trabajo proponen un algoritmo genético basado en técnicas de data mining para obtener reglas entre virus de ADN y tumores de mama. Los datos utilizados son de un hospital de Taiwán y los resultados muestran que el efecto en cáncer de mama incluye {(HSV)-1 (-), (HHV)-8 (-,+)}, {HSV-1 (-)}, o {HHV-8 (-)}, y el efecto en el fibroadenoma incluye {HSV-1 (+), HHV-8 (+)}, {HSV-1 (+)}, o {HHV-8 (+)}.

2) Possible DNA Viral Factors of Human Breast Cancer [6]

Los virus son considerados uno de los factores de alto riesgo estrechamente relacionados con el cáncer de mama humano. Sin embargo, diferentes estudios de los virus en el

cáncer de mama presentan resultados contradictorios y algunas de estas obras permanecen en disputa. Los virus de ADN, tales como VPH, VEB, CMV, VHS y HHV-8, se han convertido en factores causales de algunos cánceres humanos. En este trabajo se discute la incidencia de dichos virus exógenos y la posibilidad de múltiples factores virales.

3) Unique features of breast cancer in Taiwan [7]

En este trabajo se analizaron 811 pacientes en Taiwan con diagnóstico de cáncer de mama, entre 1990 y 1997, mediante estrategias de relación entre marcadores moleculares y genéticos. Concluyeron entre otras cosas que el cáncer de mama en mujeres jóvenes tuvo un comportamiento clínico más agresivo que en mujeres de mayor edad, y que para ese grupo crítico los marcadores biológicos son una buena herramienta para distinguir entre alto y bajo riesgo para así pensar estrategias de tratamiento guiadas por las características agresivas de la enfermedad.

4) Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women [8]

Históricamente las tasas de incidencia de cáncer de mama han sido entre 4 a 7 veces mayor en Estados Unidos que en China o Japón; cuando las mujeres chinas, japonesas o filipinas emigran a los Estados Unidos, el riesgo de contraer cáncer de mama se eleva durante varias generaciones. En ese marco, el objetivo de este estudio fue cuantificar los riesgos de cáncer de mama asociados con los patrones de migración de varias mujeres estadounidenses de origen asiático. Los resultados principales obtenidos fueron que las estadounidenses de raíces asiáticas nacidas en Occidente tenían un riesgo de cáncer de mama un 60% más alto que las mujeres asiático-americanas nacidas en el Oriente. Entre los nacidos en el Occidente, el riesgo se determinó en función de si sus abuelos, en especial las abuelas, nacieron en el Oriente u Occidente. La exposición a estilos de vida occidentales tiene un impacto sustancial en el riesgo de cáncer de mama en inmigrantes asiáticos a Estados Unidos durante su vida. No hubo evidencia directa de un período especialmente sensible, ya sea durante la menarquía o la vida reproductiva temprana.

5) Risk factors for fibroadenoma: a case-control study in Australia [9]

Los factores de riesgo para el fibroadenoma se examinaron en un estudio de casos y controles que abarcó a 117 casos confirmados por fibroadenoma en un importante laboratorio de Australia, entre enero de 1983 y octubre de 1985. Para cada caso, un control de la población fue seleccionada al azar del censo y coincide con el caso correspondiente por sexo, edad, y la clasificación socioeconómica de la zona de residencia. El riesgo de fibroadenoma se asoció inversamente con el índice de Quetelet, pero no hubo evidencia de una asociación con la edad de la menarquía o la menopausia. El riesgo de fibroadenoma disminuyó con un aumento del número de embarazos a término y se incrementó en asociación con el uso de anticonceptivos orales a una edad temprana (menores de 20

```

tamañoPoblación = N
representarGenéticamente()
realizarConversiónDeReglas()
númeroDeGeneración = 0
generación = inicializarGeneración(tamañoPoblación)
Mientras (noHayConvergencia)
    evaluarFitness(generación)
    siAplica(probabilidad)
        seleccionar(probabilidad)
    sino seleccionar()
    cruzar(probabilidad)
    mutar(probabilidad)
    remplazar(hijos, padres)
chequearConvergencia()
retornarMejorSolución()

```

Fig. 1. Pseudocódigo del algoritmo evolutivo propuesto.

años), sin embargo, estas dos asociaciones se observó sólo cuando los casos se compararon con los controles de la población. A pesar de que el fibroadenoma comparte algunos factores de riesgo con cáncer de mama, no hay pruebas suficientes para sugerir que representa un estado precursor.

VI. PROPUESTA DE ALGORITMO EVOLUTIVO

El algoritmo que se propone tiene su esquema reflejado en el pseudocódigo de la Fig. 1.

En esta sección, a continuación, se detallan los operadores que se usarán en el algoritmo evolutivo.

Representación

Para representar a una regla o un caso, se usará una cadena binaria en la que se identificarán dos partes separadas por el carácter “;”, la izquierda representa la condición de la regla (Si P) y la derecha la conclusión que llamaremos clase (Entonces C).

Volviendo al ejemplo de la descripción, la parte izquierda se corresponde con “Si HSV-1 es positivo y EBV es positivo o negativo y HHV-8 es positivo” y la parte derecha con “entonces el diagnóstico es fibroadenoma”. Se llama clase a la parte derecha ya que este caso pertenece a los casos que tienen el mismo diagnóstico: fibroadenoma. La otra clase es el conjunto de clases que como diagnóstico tienen cáncer de mama.

Una regla se codifica como un cromosoma que consta de varios segmentos. Cada segmento corresponde ya sea a un atributo en la parte de la condición de la regla o a una clase en la parte final de la regla. Cada segmento está formado por una cadena de 2 genes y cada gen tiene un valor binario: 0 ó 1. A su vez, cada gen corresponde a un término lingüístico del atributo o clase.

Por ejemplo supongamos que el caso de una paciente es el plasmado en Tabla I y Tabla II. Para pasar del caso a una regla lo que hacemos es convertir cada por un 1 y cada por un 0. Por lo tanto la regla que se desprende del caso es:

$$U = [(10)(01)(01)(10)(10); (10)]$$

TABLA I
FACTORES DE RIESGO

Factor de riesgo	Positivo	Negativo
HSV-1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EBV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CMV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
HPV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HHV-8	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Indica si un virus de ADN es positivo o negativo.
- Indica si un virus de ADN no es positivo o negativo.

TABLA II
CLASE

Clase	Cáncer de mama	Fibroadenoma
Enfermedad	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Representa la actual enfermedad.
- Representa la enfermedad que no posee.

Donde los paréntesis separan segmentos. Esta cadena binaria se puede interpretar como la siguiente regla: “Si HSV-1 es positivo y EBV es negativo y CMV es negativo y HPV es positivo y HHV-8 es positivo entonces el diagnóstico es cáncer de mama.”

Al crearse nuevas generaciones puede suceder que los segmentos sean además de la forma (11) y (00). En el caso del segmento (11), lo que representa es la relación “OR” de un atributo, por ejemplo si para HHV se desprende (11) significa que el virus HHV puede ser indistintamente negativo o positivo, en otras palabras no importa su valor para la regla. Sin embargo el segmento (00) es descartado ya que no tiene significado, pues un virus o es positivo o es negativo, no puede ser no positivo y no negativo a la vez.

Población inicial

En los algoritmos evolutivos tradicionales la población inicial consiste en cromosomas distribuidos al azar por el sistema, sin embargo la población inicial de la propuesta consiste en las reglas convertidas directamente a partir de los casos de virus de ADN.

Para la inicialización se probará primero elegir al azar una población distribuida aleatoriamente del dominio solución, y luego se probará elegir aquellos individuos que en conjunto aportan características lo más diferente posibles siempre buscando explorar todo el rango de soluciones. En general una población más grande demora más para decidirse por una solución pero es más probable encontrar un óptimo global debido a su grupo más diverso de genes [15]. Sin embargo se experimentará con diferentes tamaños de población para intentar buscar mejores soluciones sin perder de vista la performance.

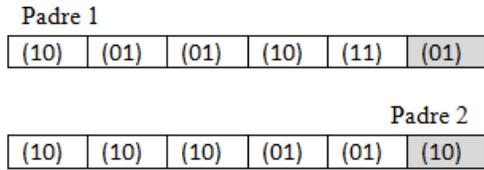


Fig. 2. Se muestran dos padres seleccionados mediante alguno de los métodos de selección planteados.

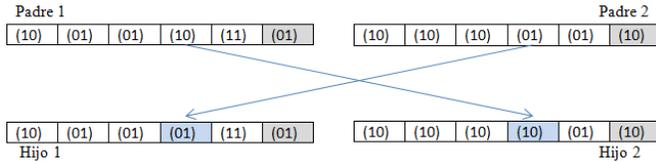


Fig. 3. Se muestran los hijos obtenidos mediante cruzamiento a partir de los padres seleccionados.

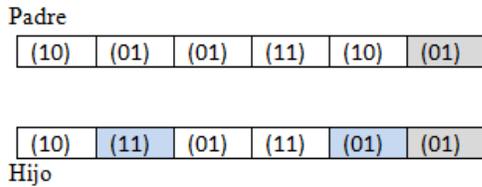


Fig. 4. Se muestra el individuo obtenido mediante mutación a partir del padre seleccionado.

Función de fitness

El objetivo de este algoritmo evolutivo es buscar la regla con el mejor rendimiento entre todas las reglas de la población. Para medir la precisión y la cobertura de la regla [1], se considera la siguiente función de fitness:

$$\text{Fitness (solución)} = \frac{\text{cantidad casos inicial}}{\text{cantidad total casos}} \times \frac{\text{cantidad casos clasificados}}{\text{cantidad casos inicial}}$$

$$\text{Fitness (solución)} = \frac{\text{cantidad casos clasificados}}{\text{cantidad total casos}}$$

(1)

Por lo tanto el objetivo de la función de fitness es:

$$\text{Objetivo: maximizar } \left(\frac{\text{cantidad casos clasificados}}{\text{cantidad total casos}} \right)$$

(2)

Operador de Selección

Los padres deberán seleccionarse de reglas con la misma clase para la reproducción porque si fueran de diferentes clases tenderían a generar hijos de baja performance.

Se probarán dos selecciones: selección por torneo, se seleccionarán los mejores individuos dentro de un conjunto aleatorio y rueda de ruleta con probabilidad de selección:

$$P_{\text{selección}}(i) = \frac{\text{fitness}(i)}{\sum_j^{\text{tam población}} \text{fitness}(j)}$$

(3)

Operador de Cruzamiento

Se experimentará con el operador de cruzamiento pero a priori se usará el siguiente:

Elijo un número m natural al azar, y calculo:

$$n \equiv m_{\text{mod } v}$$

(4)

v es la cantidad total de virus que contienen las reglas. Luego de seleccionar dos padres, genero cada hijo (dos en total) copiando el esquema de cada padre excepto en el lugar n , donde copio el esquema del otro padre. Si el hijo me queda igual al padre, hago nuevamente el procedimiento.

Por ejemplo, si seleccionamos los padres de la Fig. 2, y luego tomamos m al azar, $m = 983$. Entonces se obtiene el siguiente valor para n :

$$n \equiv 983_{\text{mod } 5} \equiv 3_{\text{mod } 5} \equiv 3$$

(5)

$v = 5$ pues son cinco los virus analizados en las reglas (hay cinco esquemas). Por lo tanto obtenemos los hijos que se muestran en la Fig. 3.

Se experimentará con las probabilidades de cruzamiento pero a priori se define la siguiente:

$$P_{\text{cruzamiento}} \in \{0.6, \dots, 0.95\}$$

(6)

Operador de Mutación

Se experimentará con el operador de mutación pero a priori se usará el que sigue.

Elijo un número m_1 al azar, y calculo, como en (4):

$$n_1 \equiv m_1_{\text{mod } v}$$

(7)

v , como antes, es la cantidad total de virus que contienen las reglas.

Elijo otro número m_2 al azar, y calculo:

$$n_2 \equiv m_2_{\text{mod } v}$$

(8)

Si $n_1 \neq n_2$ padre al azar y mutó el padre modificando los esquemas n_1 y n_2 con genes diferentes a los que posee el padre y elegidos al azar; en caso contrario vuelvo a iniciar la mutación.

Por ejemplo, tomando el padre 1 de la Fig. 2 y considerando:

$$\begin{cases} m_1 = 24 \\ m_2 = 798471 \end{cases} \rightarrow \begin{cases} n_1 = 4 \\ n_2 = 1 \end{cases}$$

(9)

Elijo al azar (11) para el esquema 1 y (01) para el esquema 4 y obtengo el hijo de la Fig. 4.

Se experimentará con las probabilidades de mutación pero a priori se define la siguiente:

$$P_{\text{mutación}} \in \{0.0001, \dots, 0.2\}$$

(10)

VII. IMPLEMENTACIÓN, DATOS Y ANÁLISIS EXPERIMENTAL

Se implementará el algoritmo evolutivo propuesto y se usarán los mismos datos que en el estudio de Tseng y Liao [5]

para poder comparar los resultados obtenidos en nuestro algoritmo con el presentado en dicho trabajo. Estos datos fueron obtenidos en el Chung Shan Medical University Hospital, de Taichung, Taiwan [14] y fueron recogidos de ese centro médico entre Noviembre de 1999 y Agosto de 2003. Se contó con el consentimiento de todos los pacientes para utilizar los tejidos con fines de investigación y se los obtuvo antes de sus respectivas cirugías.

Para probar que efectivamente funciona el algoritmo, se separarán los datos en dos grupos, uno se usará para someterlo al algoritmo y el otro para comparar con los resultados de éste.

Se intentará además obtener datos de algún centro médico de nuestro país para someterlos al algoritmo desarrollado y así poder estudiar qué reglas se cumplen en estas latitudes.

Luego se realizarán experimentos con todas las variantes de operadores propuestas y probabilidades de selección, cruzamiento y mutación evaluando con cuáles se obtienen mejores resultados. Se realizará un análisis de varianza (ANOVA) y mediciones que permitan describir detalladamente los resultados obtenidos para, fundamentalmente, poder compararlos con los resultados obtenidos en el estudio de Tseng y Liao.

VIII. CONCLUSIONES

Los algoritmos evolutivos pueden, al menos en la teoría, contribuir con la medicina y en este caso con una de las enfermedades más preocupantes que ataca a los seres humanos, en particular a las mujeres como lo es el cáncer de mama. Si se demuestra que el algoritmo propuesto obtiene un porcentaje alto de aciertos, la relación entre los virus ADN y los tumores de mama (fibroadenoma y cáncer) existente para un conjunto de casos, puede intentarse determinar a partir de someter el conjunto de datos correspondiente a dichos casos al algoritmo evolutivo, obteniendo al menos una idea de cuál es la incidencia de los virus en el cáncer para ese conjunto de casos.

REFERENCIAS

- [1] Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, Último acceso: 28 de junio de 2012. <http://www.urucan.org.uy>
- [2] “Cáncer en Uruguay 2004-2008 Principales Sitios”, Registro Nacional de Cáncer, Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, Último acceso: 30 de mayo de 2012. <http://www.urucan.org.uy/uiilayer/ve/Mort%20Inc%20principales%20sitios%20Uruguay%202004%202008.pdf>
- [3] Organización Mundial de la Salud, Último acceso: 17 de junio de 2012. <http://www.who.int>
- [4] “Breast cancer: prevention and control”, Organización Mundial de la Salud, Último acceso: 17 de junio de 2012. <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index.html>
- [5] Ming-Hseng Tseng and Hung-Chang Liao, “The genetic algorithm for breast tumor diagnosis—The case of DNA viruses”, *Applied Soft Computing* 9 pp 703–710, 2009.
- [6] Chun-Ru Hsu, Tsong-Ming Lu, Lengsu William Chin and Chi-Chiang Yang, “Possible DNA Viral Factors of Human Breast Cancer”, *Cancers* 2010, ISSN 2072-6694.
- [7] S.H. Cheng, M.H. Tsou, M.C. Liu and J.J. Jian. “Unique features of breast cancer in Taiwan”, *Breast Cancer Research and Treatment* 63 (3) pp 213–220, 2000.
- [8] R.G. Ziegler, R.N. Hoover, M.C. Pike, A. Hildesheim, A.M. Nomura, D.W. West, A.H. Wu-Williams, L.N. Kolonel, P.L. Horn-Ross, J.F.

- Rosenthal and M.B. Hyer, “Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women”, *J. Natl. Cancer. Inst.* 85 pp 1819–1827, 1993.
- [9] H. Yu, T.E. Rohan, M.G. Cook, G.R. Howe and A.B. Miller, “Risk factors for fibroadenoma: a case–control study in Australia”, *Am. J. Epidemiol.* 135 (3) pp 247–259, 1992.
- [10] N. J. Dimmock, Andrew J. Easton and Keith Leppard. “Introduction to Modern Virology”, Sixth Edition, Ed. Wiley, 2006.
- [11] David A. Coley, “An Introduction to Genetic Algorithms for Scientists and Engineers”, World Scientific, 1999.
- [12] D. Raúl Giraldez Rojo, “Mejoras en eficiencia y eficacia de algoritmos evolutivos para aprendizaje supervisado”, Sevilla, 2003, Último acceso: 08 de julio de 2012. <http://www.lsi.us.es/docs/doctorado/memorias/Memoria-Raul-Giraldez.pdf>
- [13] José Luis Quirós Alpizar, Isabel Cristina Arce Jiménez y Benjamin Ramírez Cisneros, “Cáncer de mama en mujeres jóvenes, Características clínicas y patológicas”, 2010, Último acceso: 08 de julio de 2012. <http://www.latindex.ucr.ac.cr/med-4-2/medicina-4-2-07.pdf>
- [14] Ju-Hsin Tsai, Chung-Hung Tsai, Min-Hsiung Cheng, Shyh-Jye Lin, Fang-Ling Xu and Chi-Chiang, “Yang. Association of Viral Factors With Non-Familial Breast Cancer in Taiwan by Comparison With Non-Cancerous, Fibroadenoma, and Thyroid Tumor Tissues”, *Journal of Medical Virology* 75: pp 276–281, 2005.
- [15] K.S. Shin and Y.J. Lee, “A genetic algorithm applications in bankruptcy prediction modeling”, *Expert Syst. Appl.* 23 (3) pp 321–328, 2002.
- [16] Algoritmos Evolutivos 2012, Centro de Cálculo, Instituto de Computación, Facultad de Ingeniería, Último acceso 30 de junio de 2012. http://www.fing.edu.uy/inco/cursos/geneticos/ae/2012/clases/pdf/clase02_2012.pdf
- [17] David E. Goldberg, “Genetic Algorithms in Search, Optimization and Machine Learning”, Chapter 1: “A Gentle Introduction to Genetic Algorithms”, Addison-Wesley Pub. Co, 1989.
- [18] Fibroadenoma - breast, A service of the U.S. National Library of Medicine (NIH) National Institutes of Health, Último acceso: 30 de junio de 2012. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/007216.htm>
- [19] Breast cáncer, A service of the U.S. National Library of Medicine (NIH) National Institutes of Health, Último acceso: 30 de junio. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000913.htm>