



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MATEMÁTICA-PPGM

MESTRADO EM MATEMÁTICA NA ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM ESTATÍSTICA



ROBERTO DE SOUZA OLIVEIRA

**ESTIMATIVA DE ESTADO E DE PARÂMETROS EM
MODELAGEM DO TRATAMENTO DE TUMOR PROSTÁTICO
VIA RADIOTERAPIA E HORMONIOTERAPIA**

Manaus-AM

2022

ROBERTO DE SOUZA OLIVEIRA

**ESTIMATIVA DE ESTADO E DE PARÂMETROS EM
MODELAGEM DO TRATAMENTO DE TUMOR PROSTÁTICO
VIA RADIOTERAPIA E HORMONIOTERAPIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Matemática da Universidade Federal do Amazonas
como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em
Matemática.

Orientador: Prof. Dr. José Mir Justino da Costa
Coorientador: Prof. Dr. Jeremias da Silva Leão

Manaus-AM

2022

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Oliveira, Roberto de
O48e Estimativa de estado e de parâmetros em modelagem do
tratamento de tumor prostático via radioterapia e hormonioterapia :
parâmetros / Roberto de Oliveira . 2022
64 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: José Mir Justino da Costa
Coorientador: Jeremias da Silva Leão
Dissertação (Mestrado em Matemática - Estatística) -
Universidade Federal do Amazonas.

1. filtros bayesianos. 2. modelagem matemática. 3. câncer de
próstata. 4. hormonioterapia. 5. radioterapia. I. Costa, José Mir
Justino da. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

ESTIMATIVA DE ESTADO E DE PARÂMETROS EM MODELAGEM DO TRATAMENTO DE TUMOR PROSTÁTICO VIA RADIOTERAPIA E HORMONIOTERAPIA

ROBERTO DE SOUZA OLIVEIRA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Matemática da Universidade Federal do Amazonas como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Matemática.

Aprovada por:

Prof. Dr. JOSÉ MIR JUSTINO DA COSTA
Universidade Federal do Amazonas-UFAM (Orientador)

Prof. Dr. WELLINGTON BETENCURTE DA SILVA
Universidade Federal do Espírito Santo-UFES (Membro)

Prof. Dr. JHONNATA BEZERRA DE CARVALHO
Universidade Federal do Amazonas-UFAM (Membro)

Manaus-AM, 08 de setembro de 2022.

Àquela pessoa que dedicou uma vida pra crer em minhas conquistas, Minha Mãe.

Dedico a você dona Altina de Souza Oliveira.

AGRADECIMENTOS

A Deus, em primeiro lugar, por nunca me deixar esmorecer e permitir alcançar mais um passo em minha vida.

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Mir Justino da Costa, e ao meu coorientador Dr. Jeremias da Silva Leão, pela excelente orientação e confiança depositada em mim para realização deste trabalho.

Gostaria de agradecer também por todos os conselhos, paciência e apoio para que esta dissertação fosse concluída.

Universidade Federal do Amazonas e a FAPEAM, por possibilitar a realização deste curso de mestrado.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para realização deste trabalho.

*"O maior erro que um homem pode cometer é sacrificar a sua saúde a qualquer outra
vantagem."*

(Arthur Schopenhauer (1788-1860), filósofo alemão).

RESUMO

O presente trabalho apresenta uma adaptação de um modelo matemático da literatura formulado para tratamento do câncer de próstata através de radioterapia de forma a incorporar a ação conjunta de radioterapia e hormonioterapia. O modelo adaptado é formado por um sistema de quatro equações diferenciais acopladas e leva em consideração as interações entre células normais (N), imunológicas (I), tumorais (T) e ação do agente hormonioterápico (Q). A modelagem do crescimento das populações consideradas, feitas de forma simulada considera um tumor prostático de alto risco ($5+5=10$) na escala Gleason. Devido a carência de dados reais para validação do modelo não foi considerado o Prostate Specific Antigen (PSA) e sim o número de células das populações celulares envolvidas. Nas simulações feitas para avaliar o efeito combinado de radioterapia e hormonioterapia usamos o software Matlab R2019b e para a solução do problema direto usamos a subrotina ode15s. Foram realizadas simulações a partir dos protocolos de tratamento padrão da oncologia que evidenciam que os parâmetros que regulam o crescimento de tumor são importante para compreensão do fenômeno estudado. Como este trabalho está no escopo de Problemas Inversos, a análise inversa foi feita através de um filtro Bayesiano. Este filtro trabalha com a estimativa combinada de variáveis de estado e parâmetros do modelo e foi proposto (LIU; WEST, 2001). Para avaliar a qualidade do ajuste de variáveis de estado e parâmetros usamos o erro quadrático médio (EQM). Os resultados obtidos foram bastante satisfatórios, uma vez que o modelo é capaz de capturar a dinâmica das populações envolvidas no crescimento do tumor. Além disso, as estimativas obtidas quando comparadas aos dados simulados apresentam uma boa concordância.

Palavras-chave: Filtros Bayesianos, Modelagem Matemática, Câncer de Próstata.

ABSTRACT

The present work presents an adaptation of a mathematical model from the literature formulated for the treatment of prostate cancer through radiotherapy in order to incorporate the joint action of radiotherapy and hormone therapy. The adapted model is formed by a system of four coupled differential equations and takes into account the interactions between normal (N), immunological (I), tumor (T) cells and the action of the hormone therapy agent (Q). The modeling of the growth of the populations considered, made in a simulated way, considers a high-risk prostate tumor (5+5=10) on the Gleason scale. Due to the lack of real data for model validation, the Prostate Specific Antigen (PSA) was not considered, but the number of cells of the cell populations involved. In the simulations carried out to evaluate the combined effect of radiotherapy and hormone therapy we used the Matlab R2019b software and for the solution of the direct problem we used the ode15s subroutine. Simulations were performed from the standard oncology treatment protocols that show that the parameters that regulate tumor growth are important for understanding the phenomenon studied. As this work is in the scope of Inverse Problems, the inverse analysis was done through a Bayesian filter. This filter works with the combined estimation of state variables and model parameters and was proposed (LIU; WEST, 2001). To assess the goodness of fit of state variables and parameters, we used the mean squared error (MSE). The results obtained were quite satisfactory, since the model is able to capture the dynamics of the populations involved in tumor growth. Furthermore, the estimates obtained when compared to the simulated data show a good agreement.

Keywords: Bayesian filters, Mathematical Modeling, Prostate Cancer.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1	Ilustração do aparelho geniturinário com destaque na próstata	21
2	Câncer de próstata de baixo grau , que consiste em glândulas malignas adjacentes, de tamanho uniforme (Score Gleason $1 + 1 = 2$) (KUMAR; NELSON; ASTER, 2014).	22
3	Adenocarcinoma indiferenciado , composto por lençóis de células malignas. (Score Gleason $5 + 5 = 10$) (KUMAR; NELSON; ASTER, 2014).	22
4	Dinâmica de crescimento dos modelos estudados.	30
5	Trajétórias temporais do sistema de crescimento de um tumor sem controle	33
6	Trajétórias temporais do sistema de crescimento de um tumor com controle.	35
7	Protocolo de hipofracionamento.((SILVEIRA, 2007))	36
8	Causas e efeitos nas modelagens matemáticas.	40
9	Forma geral do funcionamento do filtro de partícula SIR, em uma única etapa extraído de (COSTA, 2015).	42
10	Variação do Número de Células Normais, para diferentes números de partículas: a)100, b) 300, c)1000, d) 5000.	46
11	Variação do Número de Células Tumorais, para diferentes números de partículas: a)100, b) 300, c)1000, d) 5000.	47
12	Variação do Número de Células Imunológicas, para diferentes números de partículas: a)100, b) 300, c)1000, d) 5000.	48
13	Taxa de crescimento de Células Normais α_1 , para diferentes números de partículas: a)100, b) 300, c)1000, d) 5000.	49
14	Taxa de crescimento de Células tumorais α_2 , para diferentes números de partículas: a)100, b) 300, c)1000, d) 5000.	50

15	Capacidade suporte de Células Tumorais q_1 , para diferentes números de partículas: a)100, b) 300, c)1000, d) 5000.	51
16	Capacidade suporte de Células Tumorais q_2 , para diferentes números de partículas: a)100, b) 300, c)1000, d) 5000.	52
17	Taxa de crescimento de Células tumorais α_3 , para diferentes números de partículas: a)100, b) 300, c)1000, d) 5000.	53
18	Capacidade suporte de Células Normais k_1 , para diferentes números de partículas: a)100, b) 300, c)1000, d) 5000.	54
19	Capacidade suporte de Células Tumorais k_2 , para diferentes números de partículas: a)100, b) 300, c)1000, d) 5000.	55
20	Capacidade suporte de Células Tumorais p_1 , para diferentes números de partículas: a)100, b) 300, c)1000, d) 5000.	56

LISTA DE TABELAS

1	Estimativa dos casos de câncer de próstata e outros tipos de câncer no Brasil.	17
2	Escala de Gleason.	19
3	Valores dos parâmetros utilizados para simulação da Figura 4.	30
4	Parâmetros do modelo em hormonioterapia.	34
5	Protocolos de fracionamento convencionais e não-convencionais.((SILVEIRA, 2007))	35
6	Parâmetros estimados e RMSE usando o Filtro com 100 partículas. . .	45
7	Parâmetros estimados e RMSE usando o Filtro com 5000 partículas. .	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UFAM	: Universidade Federal do Amazonas
PPGM	: Programa de Pós-Graduação em Matemática
DE	: Departamento de Estatística
ICE	: Instituto de Ciências Exatas
INCA	: Instituto Nacional do Câncer
RTOG	: Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento de Câncer
CHART	: Terapia de Radiação Acelerada Hiperfractionada Contínua
PSA	: Antígeno Específico da Próstata
TNM	: Tumor Nódulo linfático Metástase
NK	: Natural killer, essencial para o sistema de defesa imunológico inato
TCD8	: Células do sistema imune adaptativo capazes de induzir a morte de células infectadas através de mecanismos citotóxicos
FAPEAM	: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas
ICRP	: International Commission on Radiological Protection
EDO	: Equações Diferenciais Ordinárias
EDP	: Equações Diferenciais Parciais
RMSE	: Root Mean Squared Error, Erro Quadrático médio

LISTA DE SÍMBOLOS

α e β	constantes que representam o sistema biológico (Modelo LQ)
α/β	define a sensibilidade do tecido ao tratamento, ou ainda a capacidade de reparo
λ	taxa de reparo constante / decaimento
μ	taxa de reparo
$r > 0$	taxa de crescimento
T_{pot}	tempo potencial de duplicação celular
T	volume do tumor ($T > 0$)
θ	representa o tamanho máximo do tumor
$N(t)$	Número de células normais no instante t
$T(t)$	Número de células tumorais no instante t
$I(t)$	Número de células imunes no instante t
r_1	taxa de crescimento de células tumorais
r_2	taxa de crescimento de células normais
b_1	coeficientes de inibição do crescimento de células tumorais
b_2	coeficientes de inibição do crescimento de células normais
c_i	taxas de competição, com $i = 1...4$
s	taxa de fonte de entrada de células imunes (taxa de invasão)
α	relação com a declividade inversa da curva de resposta imune ($\alpha > 0$)
ρ	taxa de resposta imune ($\rho > 0$)
d_1	taxa de morte de células imunes
α_1	coeficientes de resposta, relacionados com a taxa de matança celular
$u(t)$	função de controle ótimo feedback

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	Motivação e Objetivos	17
1.1.1	Objetivo Geral	21
1.1.2	Objetivos Específicos	22
1.1.3	Estruturação da Dissertação	22
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	24
3	MODELOS MATEMÁTICOS EM CÂNCER	28
3.1	Modelo de Malthus ou Exponencial	28
3.2	Modelo de Verhulst ou Logístico	29
3.3	Modelo Logístico Generalizado	29
3.4	Modelo de Gompertz	30
3.5	Modelo de Gatenby e Gawlinski, 1996	31
3.6	Modelos Matemáticos para Crescimento de Tumores Prostáticos com Tratamento via Radioterapia e Hormonioterapia	32
4	METODOLOGIA	39
4.1	Solução do Problema Direto	39
4.2	Solução do Problema Inverso	39
4.2.1	Filtro de Partículas de (LIU; WEST, 2001)	40
5	RESULTADOS	44
6	CONCLUSÕES E PROPOSTAS DE TRABALHOS FUTUROS	57

6.1	Propostas para trabalhos futuros	57
-----	--	----

Referências		59
--------------------	--	-----------

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer de próstata é o segundo mais comum entre os homens (atrás apenas do câncer de pele não-melanoma). Se considerarmos ambos os sexos, é o segundo tipo mais comum. A taxa de incidência é maior nos países desenvolvidos em comparação aos países em desenvolvimento conforme (FEITOZA, 2013). De acordo com (INCA, 2013; TOEBE; FIGUERÓ; MENDES, 2020) o câncer de próstata, se destaca por ser o sexto câncer mais comum no mundo e o segundo mais prevalente entre o sexo masculino. Ademais, é considerado uma neoplasia de terceira idade, isso por que cerca de 75% da população masculina atingida tem mais de 65 anos.

O rastreamento do câncer de próstata segundo (AMORIM VIVIAN MAE SCHMIDT LIMA, 2011) é realizado por meio do toque retal e da dosagem do *Antígeno Específico Prostático* (PSA). O toque retal é utilizado para avaliar o tamanho, a forma e a consistência da próstata no sentido de verificar a presença de nódulos, mas sabe-se que este exame apresenta algumas limitações, uma vez que somente possibilita a palpação das porções posterior e lateral da próstata, deixando 40% a 50% dos tumores fora do seu alcance; depende também do treinamento e experiência do examinador e ainda existe a resistência e rejeição de parcela importante dos pacientes em relação a esse tipo de exame. Outros exames como ultrassom da próstata e ressonância magnética multiparamétrica da próstata também podem ser usados para detecção de alguma anomalia na próstata.

De estudos da literatura observa-se que existem basicamente duas frentes de atuação no combate ao câncer de próstata: os tratamentos convencionais, baseados em radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e combinações destas e a modelagem matemática que tem por finalidade descrever a dinâmica de crescimento do tumor com e sem tratamento (COSTA, 2015). Diversos modelos matemáticos são encontrados na literatura (VERHULST, 1838; BARROS; BASSANEZI, 2010; TAVONI, 2013). Como um modelo é um retrato do fenômeno que se pretende modelar, existem modelos mais

parcimoniosos, bem como modelos bastante complexos do ponto de vista da solução, que em geral usam métodos numéricos.

A maioria dos tumores prostáticos, cresce de forma lenta (leva cerca de 15 anos para atingir 1 cm^3) que não chega a dar sinais durante a vida e nem a ameaçar a saúde do homem, segundo (SILVEIRA, 2007). Outros, dependendo da diferenciação celular podem crescer rapidamente. A terapia hormonal, também denominada terapia de privação de andrógeno ou terapia de supressão androgênica, tem o objetivo de reduzir o nível dos hormônios masculinos (andrógenos) no corpo como afirma (CUNHA, 2020) para impedir o crescimento das células cangerígenas.

A hormonioterapia geralmente não é indicada para o câncer de próstata em fase inicial (ARAÚJO, 2016). Esse tratamento se aplica, geralmente a homens com PSA alto (Na Escala Gleason) e/ou já apresentem metástase (MORBECK IGOR ALEXANDRE PROTZNER; LEITE, 2019).

Parte dos tipos de câncer de próstata tratados com hormonioterapia se tornam resistentes ao tratamento ao longo do tempo. Alguns pesquisadores como (QUADROS, 2017) acreditam que a supressão androgênica constante pode não ser necessária, por isso, indicam o tratamento intermitente, acreditando que a pausa na supressão androgênica, também haverá uma pausa nos efeitos colaterais, como diminuição da energia, ondas de calor e problemas sexuais.

Numa forma de hormonioterapia intermitente, o tratamento é interrompido quando o PSA cai para um nível muito baixo. Se o nível de PSA começar a subir, os medicamentos são reintroduzidos. Outra forma de terapia intermitente é a terapia hormonal por períodos fixos de tempo, por exemplo, duração de três anos para tumores muito agressivos e/ou que apresentem metástases (BORREGO, 2008).

Em nossa revisão bibliográfica verificamos que a maioria dos modelos matemáticos de crescimento de tumores são baseados em Equações Diferenciais Ordinárias (EDO), embora, alguns autores, como (MELO; MELO, 2018) por exemplo, defendam o uso de EDP para descrever o crescimento de tumores.

Os filtros Bayesianos são muito utilizados para inferência on line. Porém a depender da complexidade do modelo e das incertezas associadas ao processo, o Filtro de Kalman, por exemplo, apesar de ser o filtro mais conhecido, pode não funcionar bem (RISTIC; ARULAMPALAM; GORDON, 2003). Como tais modelos normalmente são não lineares, a ideia é a utilização de filtros de partículas que além de se aplicar

a modelos não lineares, não requer que os ruídos associados as variáveis de estado e das medidas sejam aditivos e gaussianos (RISTIC; ARULAMPALAM; GORDON, 2003). Neste trabalho utilizamos o filtro proposto por (LIU; WEST, 2001). Esse filtro pode ser aplicado em qualquer transição de estado, em problemas lineares ou não lineares, com perturbações gaussianas ou não gaussianas de acordo com (COSTA, 2015). O filtro de (LIU; WEST, 2001) é uma versão estendida do filtro ASIR como afirma (MAGALHÃES, 2019), onde é possível estimar os parâmetros estáticos do modelo dinâmico, utilizando a ideia de suavização através de uma mistura de densidades de acordo com a hipótese de (LIU; WEST, 2001).

1.1 Motivação e Objetivos

O câncer é ocasionado pelo crescimento desordenado de células que se diferenciam das células do tecido e são capazes de burlar as barreiras impostas pelo sistema autoimune e com isso podem continuar se desenvolvendo. Os recentes dados divulgados pelo (INCA), órgão auxiliar do Ministério da Saúde no desenvolvimento e na coordenação das ações integradas para a prevenção e o controle do câncer no Brasil, revelam que será elevada a incidência da doença nos próximos três anos no país.

No Amazonas a neoplasia com maior incidência e que mais mata é a de colo de útero, seguido do câncer de próstata. Em 2021, houveram 480 novos casos, segundo dados do INCA e da FCECON. Estimam-se que no Brasil cerca de 65.840 casos novos de câncer de próstata (**CaP**) para cada ano do triênio 2020-2022. Esse valor corresponde a um risco estimado de 62,95 casos novos a cada 100 mil homens (DAVID; PARENTE; AMARAL, 2020; FLÔR; FERNANDES, 2021; QUEIROZ; SOUSA, 2022).

O país deve registrar cerca de 625 mil novos casos de câncer por ano de 2020 a 2022, conforme Tabela 1. Nesta Tabela vemos a estimativa dos casos de câncer de próstata e outros tipos de câncer no Brasil.

Ano	Números de CaP	Número geral de câncer
2017/2018	61.200	495.000
2018/2019	68.220	525.000
2019/2020	66.000	600.000
2020/2022	65.840	625.000

Tabela 1: Estimativa dos casos de câncer de próstata e outros tipos de câncer no Brasil.

A estimativa divulgada pelo (INCA), aponta que somente entre a população infanto juvenil são esperados 8.460 novos casos por ano no mesmo período de acordo com (QUEIROZ; SOUSA, 2022). Sem considerar os tumores de pele não-melanoma, o câncer de próstata ocupa a primeira posição no país em todas as regiões brasileiras, com um risco estimado de 72,35/100 mil na região Nordeste; de 65,29/100 mil na região Centro-Oeste; de 63,94/100 mil na região Sudeste; de 62,00/100 mil na região Sul; e de 29,39/100 mil na região Norte.

A próstata é um órgão pequeno, mede aproximadamente de 4 a 6 *cm* de diâmetro, fica localizado abaixo da bexiga e na frente do reto (vide Figura 1). É uma glicoproteína produzida primariamente pelas células epiteliais da próstata, secretada no líquido seminal. Este é um órgão sexual secundário responsável pela produção de um dos componentes do líquido seminal. Também, produz o PSA, que tem a função biológica de auxiliar na reprodução humana e é com base nele que os profissionais da saúde podem verificar se há indício de alguma anormalidade. De acordo com (INCA, 2013) geralmente aceita-se como valores limites normais até 4 *ng/ml*, porém podem existir tumores com PSA abaixo deste valor. Quando o PSA estiver acima de 10 *ng/ml*, há indicação formal para biópsia. Para valores entre 4 a 10 *ng/ml* deve-se também levar em consideração a velocidade do PSA e a relação PSA livre / total.

Os problemas mais frequentes da próstata são:

Crescimento benigno, chamado de hiperplasia, que acomete quase 90% dos homens após 40 anos e que produz dificuldades para a eliminação da urina.

Câncer da próstata, que surge associado ou não ao crescimento benigno e que se manifesta na maioria das vezes após os 50 anos.

Para decidir qual terapia é a mais adequada para o tratamento, os profissionais se valem do estadiamento, para classificar a agressividade do tumor (vide Tabela 2). O método mais comum de estadiamento do câncer de próstata com base em biópsia do tecido neoplásico é o sistema de estadiamento **TNM**.

O sistema de estadiamento TNM é dividido em três componentes:

- **T se refere ao tamanho do tumor primário;**
- **N descreve a extensão do envolvimento do nódulo linfático;**
- **M se refere à presença ou ausência de metástases.**

O estadiamento **TNM** é um sistema internacional desenvolvido pelo *The American Joint Committee on Cancer*, adotado desde 1975, que descreve os estádios do câncer de próstata e os métodos mais comuns de tratamento (HEIDENREICH; BASTIAN; MOTTET, 2008). Vale lembrar que a agressividade do tumor é definida com base na escala de Gleason (THIGPEN; CALA; RUSSELL, 1996).

Para se obter o escore total da classificação de Gleason (ver Tabela 2), que varia de 2 a 10, o patologista gradua de 1 a 5 as duas áreas mais frequentes do tumor e soma os resultados. Quanto mais baixo o escore de Gleason, melhor será o prognóstico do paciente. Escores entre 2 e 4 significam que o câncer provavelmente terá um crescimento lento. Escores intermediários, entre 5 e 7, podem significar um câncer de crescimento lento ou rápido e este crescimento vai depender de uma série de outros fatores, incluindo o tempo durante o qual o paciente tem o câncer. Escores do final da escala, entre 8 e 10, significam um câncer de crescimento muito rápido (INCA, 2013).

Categoria	Estadiamento	Score de Gleason
Risco baixo	Doença localizada e unilateral	2 a 6
Risco intermediário	Doença bilateral	7
Risco alto	Extraprostática	8 a 10

Tabela 2: Escala de Gleason.

Fonte: Extraído de (THIGPEN; CALA; RUSSELL, 1996).

Para (SILVEIRA, 2007), utilizando o sistema de estadiamento **TNM**, o médico patologista será capaz de identificar o estágio da doença, e poderá sugerir os métodos comuns de tratamento para cada estágio. **O estadiamento patológico continua sendo o mais poderoso parâmetro de previsão de comportamento tumoral e do resultado do tratamento.** As chances de cura dos pacientes portadores de câncer de próstata diminuem significativamente quando o estadiamento patológico indica acometimento das margens cirúrgicas, penetração no tecido periprostático, invasão das vesículas seminais e, finalmente, metástases locais ou distantes (SILVEIRA, 2007).

Dados do (INCA) estimam mais de 65 mil novos casos do problema somente para este ano e cerca de 25% desses homens perdem a vida para a doença, o que equivale a 16 mil mortes por ano ou a uma morte a cada 35 minutos.

O câncer de próstata pode ser uma enfermidade grave, mas cerca de 90% dos casos conseguem ser curados desde que a detecção seja realizada precocemente. Pacientes diagnosticados com a doença na fase inicial e tumores com características de pouca

agressividade podem ser orientados a fazer um acompanhamento evolutivo do quadro sem a necessidade de tratamentos mais invasivos.

Quando o grau de agressividade é maior ou a doença está mais avançada, porém, é aconselhado partir para tratamentos mais radicais, como a remoção cirúrgica da glândula, a quimioterapia, a hormonioterapia e a radioterapia.

Nesse contexto, novas formas de tratamento têm surgido nos últimos anos é o caso das terapias focais e da imunoterapia, que ampliam a possibilidade de tratar os pacientes de forma mais efetiva e individualizada.

A ideia é evitar ou minimizar os impactos da doença, incentivando os homens a se cuidarem e procurarem o médico. A seguir mostramos um resumo das terapias mais utilizadas para tratamento e controle de câncer de próstata, as terapias são descritas abaixo:

Prostatectomia radical

O nome por si só induz a retirada da próstata, via procedimento cirúrgico. Sendo que para se chegar a esse tipo de tratamento é necessário que seja feito o estadiamento, afim de averiguar se o tumor alojado está apenas no âmbito da próstata (NUNES; ROLO; MOTA, 2004).

Quimioterapia

Consiste na utilização de medicamentos que tem ação citotóxica (matam as células). Essas drogas são introduzidas na corrente sanguínea com o intuito de inibir o crescimento de células tumorais. No entanto, as células normais também são afetadas pelo crescimento, daí a importância das terapias alvos, ou seja as que tem maior ação nas células tumorais. Caso o tumor já tenha metástase, a quimioterapia ainda pode aliviar os sintomas causados pelo crescimento do tumor (SAWADA; CARDOZO; ZAGO, 2009).

Radioterapia

Uma forma de combater o crescimento desregulado das células tumorais, é o tratamento por radioterapia, o qual emprega feixes de radiação ionizantes para destruir as células tumorais. Esse tipo de radiação danifica tanto as células saudáveis quanto as células neoplásicas, alterando o material genético da célula do tumor evitando que ela cresça e se reproduza.

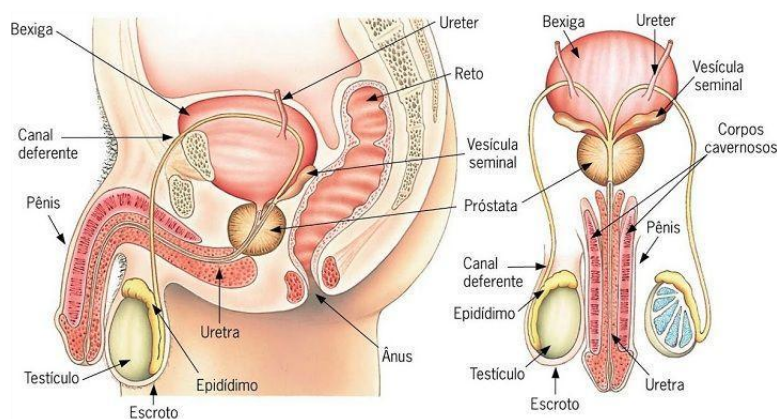


Figura 1: Ilustração do aparelho geniturinário com destaque na próstata .

Devido à fase mitótica ser mais radiosensível e as tumorais apresentarem um crescimento mais rápido que as células normais o efeito da radiação é maior em células tumorais do que em células normais (JHAM; FREIRE, 2006).

Hormonioterapia

A hormonioterapia é um tratamento que visa reduzir drasticamente o hormônio masculino testosterona, um “*alimento*” para as neoplasias prostáticas. Essa terapia combinada com a radioterapia é um dos procedimentos mais adotados para tumores de próstata agressivo (SILVEIRA, 2007).

A hormonioterapia está indicada, principalmente, para o tratamento do câncer de próstata e câncer de mama. Em ambos os casos, a intenção do tratamento é bloquear os efeitos dos hormônios sexuais masculinos (testosterona) e femininos (estrogênio).

As Figuras 1, 2, 3 mostram o aparelho genito-urinário com ênfase na próstata, um câncer de próstata de baixo grau na escala Gleason e um adenocarcinoma de alto grau (5+5) na escala Gleason, respectivamente.

1.1.1 Objetivo Geral

Apresentar um modelo matemático da literatura, baseado em Equações Diferenciais Ordinárias (EDO) e modificá-lo para incorporar tratamento de câncer de próstata via radioterapia e hormonioterapia, bem como usar filtro Bayesiano para estimativa combinada de estados e parâmetros.

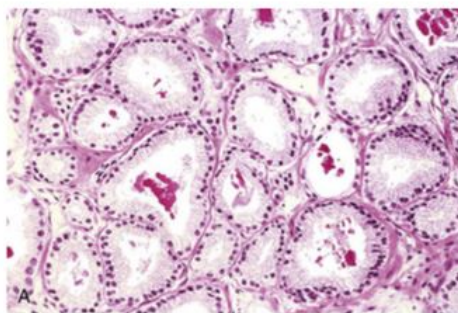


Figura 2: Câncer de próstata de baixo grau , que consiste em glândulas malignas adjacentes, de tamanho uniforme (Score Gleason $1 + 1 = 2$) (KUMAR; NELSON; ASTER, 2014).

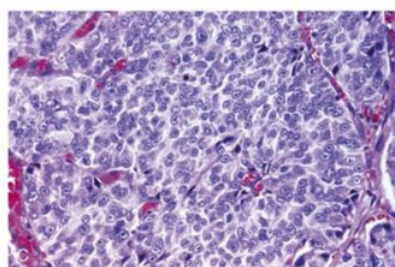


Figura 3: Adenocarcinoma indiferenciado , composto por lençóis de células malignas. (Score Gleason $5 + 5 = 10$) (KUMAR; NELSON; ASTER, 2014).

1.1.2 Objetivos Específicos

Revisar a literatura relacionada a modelos matemáticos aplicados a tratamento de câncer de próstata.

Mostrar que a modelagem matemática para tratamento do câncer de próstata pode ser realizada por um sistema de EDO acoplado que compreenda as iterações entre as populações celulares presentes no modelo e o tratamento via radioterapia e hormonioterapia.

Utilizar o filtro de partícula proposto por (LIU; WEST, 2001), para estimar de forma simultânea, as variáveis de estado e os parâmetros do modelo.

1.1.3 Estruturação da Dissertação

A dissertação está estruturada em sete capítulos, abordando os itens relacionados a área de interesse do estudo como aplicação de filtro de partículas e modelagem matemática da dinâmica do crescimento do câncer de próstata e o tratamento por radi-

oterapia e hormonioterapia.

No Capítulo I faremos uma explanação geral sobre o escopo deste trabalho, bem como os objetivos para os quais o trabalho se destina.

No Capítulo II, é feita uma revisão de literatura sobre os trabalhos relacionados a problemática do câncer de próstata e seus possíveis tratamentos.

O Capítulo III, traz a motivação para a realização desse trabalho e traz números sobre as ocorrências da doença. Traz também previsões feitas pelo (INCA) sobre a incidência da doença para os próximos anos.

No capítulo IV apresentamos alguns modelos matemáticos bem difundidos na literatura e a apresentação da estimativa de variáveis de estado para uso de filtro de partícula de (LIU; WEST, 2001). Nem todos modelos formulados para tratamento de câncer de próstata, mas com potencial para serem adaptados.

O Capítulo V, por sua vez, destina-se a metodologia estatística aplicada neste trabalho para estimação combinada de parâmetros e variáveis de estado no escopo de problemas inversos.

No capítulo VI apresentamos e discutimos os resultados obtidos via simulação para o modelo adaptado e no Capítulo VII estão as considerações e propostas de trabalho futuro.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Apresentamos aqui uma revisão de literatura no que concerne a utilização de modelos matemáticos para crescimento de tumor sólido, bem como a utilização dos mesmos para o tratamento de diversos tipos de câncer. A ênfase dada é o tratamento combinado de radioterapia e hormonioterapia em Câncer de Próstata (CaP).

O modelo matemático desenvolvido por (JACKSON, 2004) investiga a policlonalidade da células tumorais e a apoptose reduzida como mecanismos para a recaída independente de andrógenos do câncer de próstata.

Um modelo que descreve a aplicação de radioterapia através de um sistema de Equações Diferenciais Ordinárias (EDO), foi proposto por (SILVEIRA, 2007). O trabalho proposto por (SILVEIRA, 2007) permite avaliar o efeito de diferentes protocolos de tratamento sobre a evolução do tumor, podendo-se obter um protocolo menos agressivo ao paciente e que permita a cura em menor tempo e com dose total de radiação menor.

A radioterapia consiste na utilização de radiações ionizantes para destruir células tumorais. A radiação danifica o material genético da célula do tumor evitando que ela cresça e se reproduza. Para a realização deste tipo de ensaio é aplicado um feixe de irradiação em cultivos celulares (*in vitro*) de células de tumor e de tecido sadio e assim são determinados os parâmetros da radiosensibilidade. A quantidade de sessões prevista por (SILVEIRA, 2007) de radiação utilizada e o tempo de exposição é determinada pelo tipo e tamanho do tumor segundo o modelo anunciado anteriormente.

Os modelos matemáticos que encontramos na literatura para crescimento de tumor com e sem tratamento são baseados em equações diferenciais ordinárias (EDO), equações diferenciais parciais (EDP) e modelos híbridos, sendo que este último não será abordado nesta dissertação. Assumimos, em tal abordagem, que os parâmetros são constantes (exceto quando há dependência explícita do tempo). Optamos por uti-

lizar o número de células como variável de interesse, embora a formulação para volume ou massa tumoral seja feita de forma análoga de acordo com (GUO; QIAN TAO; AIHARA, 2008).

Para (TANAKA; BRUCHOVSKY; KAZUYUKI, 2010) a modelagem matemática do SAI (*Supressão Androgênica Intermitente*) para câncer de próstata, pode ser feita através de um modelo estocástico que mostrou-se bastante adequado em reproduzir características estatísticas da evolução temporal do PSA sérico em ensaios clínicos (CASTRO; MOURÃO; AJZEN, 2011), como o encurtamento dos períodos sem tratamento com mais ciclos dentro e fora do tratamento e a relação inversa entre o nível de PSA sérico e a duração do intervalo sem tratamento.

Apesar dos modelos baseados em EDP, conseguirem também modelar localmente vários tipos de tumor, agregando características inerentes a região tumoral (BORTOLUSSI; POLICRITI, 2011), a implementação computacional não é trivial, daí o motivo de ainda vermos utilização de modelos clássicos baseados somente em (EDO).

Ao longo dos anos, o bloqueio androgênico tem sido cada vez mais utilizado no tratamento de CaP, não só nos tumores que apresentam metástase, mas também atuando como terapia coadjuvante a outras terapias como a radioterapia externa (JAIN; FRIEDMAN, 2011).

Para (PORTZ; KUANG; D, 2012) a terapia de supressão androgênica através de um modelo matemático serve para investigar o mecanismo de recaída independente de androgênio.

No modelo de (HIRATA; BRUCHOVSKY; KAZUYUKI, 2012) é reproduzida três fases típicas no tempo de acordo com o do nível de PSA sob (*Supressão de Angrogênio Contínua*): o crescimento exponencial antes da hormonioterapia, o decaimento exponencial imediatamente após a ação da hormonioterapia e a eventual reincidência.

O modelo inicial de SAI (*Supressão Androgênica Intermitente*), conforme mostrado por (HIRATA; BRUCHOVSKY; KAZUYUKI, 2012), pode ser estendido como um modelo de equações diferenciais parciais que leva em consideração a distribuição espacial de células tumorais no câncer de próstata, onde um tumor é modelado como uma esfera radialmente simétrica densamente empacotada com adenocarcinoma e células de IA (*Inibidores de Androgênios*).

O modelo proposto por (FRIEDMAN; HARSH, 2013) que utiliza EDP, faz uma

abordagem sobre tratamento de câncer de próstata metastático, as variáveis consideradas são: células de câncer de próstata, concentração de andrógeno (A) e PSA. Neste modelo o tumor é tratado como um meio contínuo formado por dois tipos de células (andrógeno-dependentes e andrógeno-independentes) cuja proliferação e taxas de morte apoptótica diferem em resposta às condições ricas e pobres em andrógenos. A compreensão da resposta do tumor às terapias que bloqueiam parcial ou completamente a produção de andrógenos é obtida aplicando uma combinação de técnicas analíticas e numéricas às equações do modelo.

O modelo de (FRIEDMAN; HARSH, 2013), abre caminho para prevermos novas possíveis interações entre as moléculas sinalizadoras, pois, identificar as moléculas envolvidas no câncer de próstata pode ser um alvo para a descoberta de medicamentos no futuro conforme afirma (STAMOULI, 2015).

O modelo utilizado por (BAEZ; KUANG, 2016) de imunoterapia para câncer prostático é representado matematicamente por um sistema de sete equações diferenciais ordinárias que descrevem este sofisticado sistema biológico, mas com equações que permitem de forma relativamente simples implementá-lo e extrair informações relevantes do problema abordado.

Para estudar a dinâmica temporal do câncer de próstata, (BAEZ; KUANG, 2016), desenvolveram dois modelos matemáticos baseados em EDO. No primeiro modelo, não distinguimos células sanguíneas (CS) de células regionais (CR). Neste modelo, as células tumorais e a taxa de mortalidade é assumida como uma função exponencial monotonamente decrescente para explicar implicitamente o desenvolvimento de resistência em células cancerosas. O outro modelo proposto é um modelo com duas populações celulares, onde separa as células CS das células CR explicitamente. Para ser biologicamente mais relevante e consistente em um modelo bidimensional e para formulação deste, assume-se no segundo modelo que o desenvolvimento de resistência de células cancerosas a Supressão Androgênica Intermitente, é uma função decrescente dos níveis de andrógenos. O bloqueio hormonal ou terapia de privação androgênica (ADT, do inglês *Androgen Deprivation Therapy*) é utilizado como um dos principais tratamentos para o câncer de próstata (CaP) avançado.

Para refletir sobre a importância das orientações e esclarecimentos quanto aos benefícios, riscos e efeitos colaterais do tratamento para câncer de mama, ovário e endométrio com hormonioterapia, (GUEDES; LEITE, 2017) observaram que mulheres em

uso de hormonioterapia por mais de 5 anos tiveram seu seguimento truncado ao fim do período estabelecido para observação.

Os protocolos mais utilizados para o tratamento de câncer prostático são radioterapia, hormonioterapia, quimioterapia ou combinação destes. O câncer de próstata tem relação íntima com os hormônios sexuais masculinos (principalmente a Testosterona). Tanto as células sadias da glândula prostática como as tumorais têm o crescimento estimulado por androgênios (CRUZ, 2018).

Estudos realizado por (SANTANA; NORMANN; LANZARINI, 2018) adotaram a recomendação de um comprimido diário de um dado agente hormonioterápico (1 mg; 2 mg; 2,5 mg) por 5 anos para o tratamento do câncer de mama. O mesmo estudo utilizou os medicamentos tamoxileno de 20 mg (TMX) e os inibidores da aromatase que são alternativa para tratamento hormonal (IA), como o anastrozol (1 mg), e de forma similar, respeitando os diferentes parâmetros do modelo também pode ser usado para câncer de próstata.

No próximo capítulo, veremos alguns modelos matemáticos de crescimento tumoral que servem para modelar vários tipos de câncer e seus respectivos tratamentos. Usaremos um modelo da literatura para tratamento de câncer de próstata via radioterapia e extendemos o modelo para o tratamento combinado de radioterapia e hormonioterapia.

3 MODELOS MATEMÁTICOS EM CÂNCER

Os modelos matemáticos são utilizados praticamente em todas as áreas da ciência, como, por exemplo, na biologia, química, física, economia, engenharia e na própria matemática pura e aplicada (TAMBARUSSI, 2021). Em teoria de modelos, um modelo é uma estrutura composta por um conjunto universo e por constantes, relações e funções definidas no conjunto universo.

Os modelos matemáticos apresentados nesse trabalho tem por finalidade averiguar alguns modelos bastante utilizados na literatura e que ao longo dos anos foram estendidos para incorporar crescimento tumoral e tratamento. São em geral modelos baseados em (EDO), (EDP) e modelos híbridos, sendo os dois primeiros os mais utilizados. Alguns desses modelos possuem poucos parâmetros para serem estimados e são de fácil implementação, outros apresentam maior complexidade em sua formulação (GOMES; ARAÚJO; NASCIMENTO, 2008). A seguir apresentamos alguns desses modelos, bastante difundidos na literatura e que se destacam pela simplicidade da formulação e implementação.

3.1 Modelo de Malthus ou Exponencial

Um dos modelos de crescimento populacional mais conhecidos é do economista inglês Thomas Malthus, apresentado em 1798 (MALTHUS; WINCH; JAMES, 1992; IMECC; CMCC, 2009).

O modelo malthusiano pressupõe que a taxa segundo a qual uma população cresce em um determinado instante é proporcional à população total naquele instante. No âmbito de crescimento tumoral vemos que a variação temporal (t) do número de células N é proporcional a uma constante, ou seja,

$$\frac{dN}{dt} = rN, \quad (3.1)$$

onde, N é o número de células, r é a taxa de crescimento celular, $N(t) = N_0 e^{rt}$ é a solução analítica do modelo e N_0 é a condição inicial.

Apesar de ser útil para ajustar dados de crescimento tumoral em estágio inicial, sabe-se que as células não crescem indefinidamente conforme visto na solução analítica (BASSANEZI, 2014).

3.2 Modelo de Verhulst ou Logístico

Para superar a questão de crescimento indefinido do Modelo de Malthus, Pierre François Verhulst aprimorou-o acrescentando um fator limitante. Ele supôs que a população deve crescer até um limite máximo sustentável, K , e em seguida, tende a se estabilizar. O modelo Logístico é dado por: ((VERHULST, 1838; EISERMANN; THOMAS, 2019)).

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{K} \right), \quad (3.2)$$

onde K é denominada capacidade suporte.

Este modelo assume que sem oxigênio e nutrientes necessários o tumor não pode continuar se desenvolvendo (TAVONI, 2013).

3.3 Modelo Logístico Generalizado

O Modelo Logístico Generalizado é uma extensão do Modelo de Verhulst e dado por:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{r}{\theta} N \left(1 - \left(\frac{N}{K} \right)^{\frac{1}{\theta}} \right), \quad (3.3)$$

Aqui, o parâmetro θ é a taxa de saturação do crescimento e quando $\theta = 1$ temos o Modelo Logístico usual. Este parâmetro é útil quando se busca ajustar dados que tem um crescimento inicial mais lento (SOUZA; FILHO, 2020).

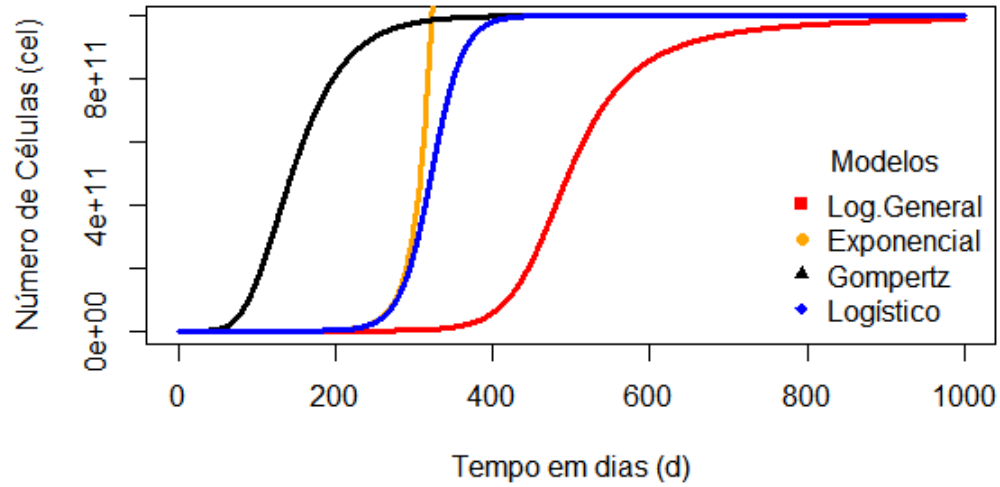


Figura 4: Dinâmica de crescimento dos modelos estudados.

3.4 Modelo de Gompertz

Um dos modelos mais conhecido e ainda bastante utilizado em modelagem de crescimento de tumores é o modelo de Benjamin Gompertz dado por:

$$\frac{dN}{dt} = rN \ln\left(\frac{K}{N}\right), \quad (3.4)$$

Este modelo consegue um bom ajuste em estados iniciais de alguns tipos de câncer e também admite que sem os meios necessários (nutriente e oxigênio, por exemplo) o tumor tem um limitante (XU, 1987).

A Figura 4 mostra uma simulação feita para os modelos (3.1 a 3.4) com condição inicial igual a 10^9 e com os parâmetros da Tabela 3, (COSTA; ORLANDE; SILVA, 2018).

Parâmetro	Valor	Unidade
N_0	10^9	células
r	0.05	dia^{-1}
K	10^{12}	células
θ	1.5	adimensional

Tabela 3: Valores dos parâmetros utilizados para simulação da Figura 4.

3.5 Modelo de Gatenby e Gawlinski, 1996

Um modelo composto por três equações de reação-difusão acopladas que descreve a distribuição espacial e o desenvolvimento temporal do tecido normal (N_1), cel/cm^3 , tecido tumoral (N_2), cel/cm^3 e excesso de concentração de íons H^+ (L), é apresentado por (GATENBY; GAWLINSKI, 1996). A unidade de L é Molar denotado por M . Este modelo prevê um gradiente de pH que se estende para além da interface tumor-tecido hospedeiro e mostra também que para determinados níveis de pH a sobrevivência das células normais torna-se inviável, enquanto as tumorais continuam a se reproduzirem normalmente. O sistema é descrito por:

$$\frac{\partial N_1}{\partial t} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{K_1} - \alpha_{12} \frac{N_2}{K_2} \right) + \nabla \cdot (D_{N_1} [N_2] \nabla N_1). \quad (3.5)$$

$$\frac{\partial N_2}{\partial t} = r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{K_2} - \alpha_{21} \frac{N_1}{K_1} \right) - d_1 L N_1 + \nabla \cdot (D_{N_2} [N_1] \nabla N_2). \quad (3.6)$$

$$\frac{\partial L}{\partial t} = r_3 N_2 - d_2 L + D_3 \nabla^2 L. \quad (3.7)$$

Em que, r_i , $i = 1, 2, 3$ são as taxas de crescimento, α_{12} e α_{21} são taxas de competição entre as células tumorais e normais (adimensional), d_1 ($1/(M \cdot s)$) representa a taxa de morte de células normais devido o aumento da acidez local, d_2 ($1/(M \cdot s)$) está relacionado a redução da acidez devido ao próprio metabolismo. D_2 e D_3 são coeficientes de difusão (cm^2/s) e, x e t são a posição em (cm) e tempo (s), respectivamente. Assumindo que apenas células tumorais podem se difundir no tecido hospedeiro e adjacentes, tem-se que:

$$D_{N_1} [N_2] = 0 \text{ e } D_{N_2} [N_1] = D_2 \left(1 - \frac{N_1}{K_1} \right).$$

Observe que se $K_1 = N_1$ teríamos a situação de um tumor encapsulado que não vai se expandir.

Muitos outros modelos podem ser encontrados na literatura. Se não especificamente formulado para modelar crescimento de tumores prostáticos, mas com potencial para serem adequados de forma a permitir tal modelagem.

Os modelos híbridos têm ganhado força e importância nos últimos anos para descrever interações entre fenômenos que ocorrem em diversas escalas espaço-temporais do crescimento de tumores. O modelo proposto por (CARNEIRO; SANTOS, 2017) para o crescimento tumoral avascular integra fenômenos que ocorrem em duas escalas, uma escala a nível celular e outra a nível de tecido (para detalhes ver (CARNEIRO; SANTOS, 2017)).

No próximo Capítulo apresentamos a metodologia utilizada no presente trabalho. Duas frentes são abordadas: problemas inversos e filtros Bayesianos.

Por ser bastante vasta e devido à complexidade na dinâmica entre câncer, sistema imunológico e tratamentos, a modelagem matemática e as ferramentas estatísticas tendem a ser importantes aliados para análise do crescimento tumoral. Os resultados de estudos teóricos com as simulações numéricas dos modelos matemáticos podem dar suporte a hipóteses, provocar e idealizar novos questionamentos ou mesmo servir de direcionamento para testes mais novos e experimentais de protocolos para tratamento, preservando assim a saúde dos pacientes em testes clínicos iniciais (GIL, 2018). Mostraremos a seguir, modelos matemáticos formulados para crescimento de tumores prostáticos, mas, que podem ser extendidos para absorver protocolos de tratamentos.

3.6 Modelos Matemáticos para Crescimento de Tumores Prostáticos com Tratamento via Radioterapia e Hormonioterapia

Neste trabalho estamos particularmente interessados na resposta funcional de modelos matemáticos que sejam capazes de ajustar dados de crescimento de tumores prostáticos, bem como absorver termos que incorporem protocolos de tratamento. Portanto o modelo adotado é o modelo de (SILVEIRA, 2007) que envolve tratamento via radioterapia com controle linear ótimo feedback. O modelo é dado por:

$$\frac{dN}{dt} = r_2N(1 - b_2N) - c_4TN - a_3u. \quad (3.8)$$

$$\frac{dT}{dt} = r_1N(1 - b_1T) - c_2IT - c_3TN - a_2u. \quad (3.9)$$

$$\frac{dI}{dt} = s + \frac{\rho IT}{\alpha + T} - c_1IT - d_1I - a_1u. \quad (3.10)$$

Sujeitando às condições iniciais :

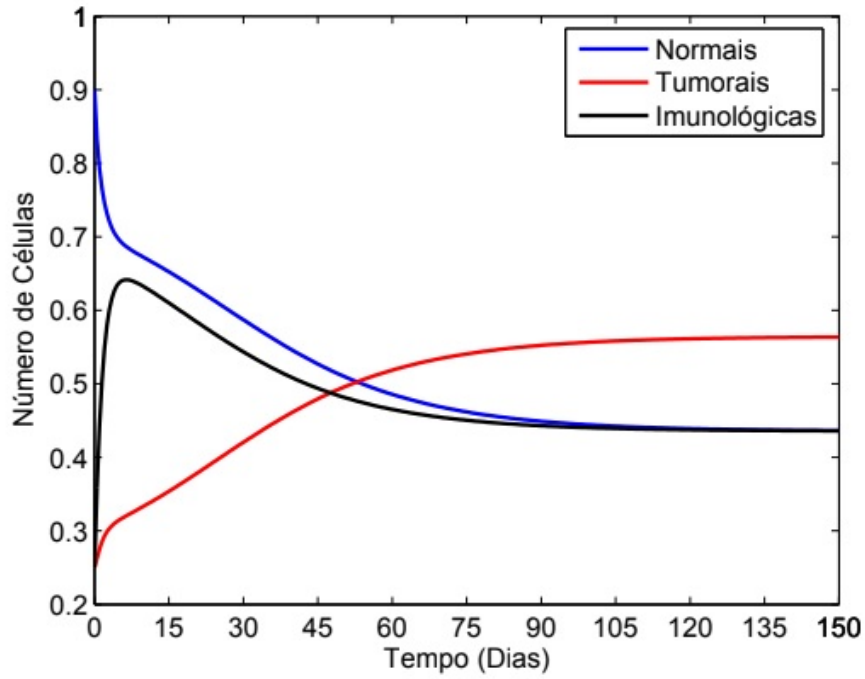


Figura 5: Trajetórias temporais do sistema de crescimento de um tumor sem controle .

$$\begin{cases} N(0) = N_0 \\ T(0) = T_0 \\ I(0) = I_0 \end{cases} \quad (3.11)$$

onde N corresponde as células normais, T corresponde as células tumorais e I corresponde as células imunes. r_1 e r_2 são taxas de crescimento de células tumorais e normais, respectivamente, b_1 e b_2 estão relacionados com a taxa de crescimento e capacidade suporte para as células tumorais e normais, respectivamente, c_4TN e c_3TN representam competição entre células normais e tumorais, c_1IT e c_2IT representam competição entre células tumorais e células do sistema imunológico, d_I representa um termo de morte das células do sistema imune, $\frac{\rho IT}{\alpha + T}$ mostram como as células imunológicas tentam induzir a morte de células tumorais e o último termo das três equações do sistema representa o controle linear, cujos parâmetros α_i estão relacionados com a taxa de morte celular. Para o sistema definido pelas Equações 3.8 a 3.10 as trajetórias sem o controle linear é dada pela Figura 5, onde os termos a_i para $i = 1, 2, 3$, são todos iguais a zero.

Os parâmetros usados na simulação estão na Tabela 4.

As condições iniciais usadas foram $N_0 = 0.95$, $T_0 = 0.25$ e $I_0 = 0.25$ (SILVEIRA,

Parâmetros	Valores
a_1	0.2
a_2	0.3
a_3	0.1
b_1	1.0
b_2	1.0
c_1	1.0
c_2	0.5
c_3	1.0
c_4	1.0
d_1	0.2
r_1	1.5
s	0.33
ρ	0.01

Tabela 4: Parâmetros do modelo em hormonioterapia.

Fonte: Dados retirado de (SILVEIRA, 2007).

2007).

A mesma Tabela 4 também foi usada para averiguar as trajetórias de crescimento das três populações celulares do modelo com a ação do controle linear ótimo feedback. A Figura 6 mostra tais trajetórias (SILVEIRA, 2007).

Observa-se que a função controle na Figura 6 de fato induz um aumento da células imunes o que permite o crescimento de células normais e a diminuição das células tumorais. A função usada por (SILVEIRA, 2007) foi:

$$u = -0.0550(N - 1) + 0.6395T - 0.0132(I - 1.65).$$

Como é de conhecimento da literatura a radioterapia figura entre os tratamentos mais utilizados no combate ao câncer prostático, em particular em estádios mais avançado. A radioterapia é um tratamento no qual se utilizam radiações ionizantes (raios-x, por exemplo), que são um tipo de energia para destruir as células do tumor ou impedir que elas se multipliquem. A intensidade da dose em Gray (Gy) depende do estágio da doença. Essas radiações não são vistas durante a aplicação e o paciente não sente nada durante a aplicação. Dada a complexidade que se apresenta ao formular um modelo que represente o fenômeno físico e biológico, existem algumas propostas na literatura para o tratamento de câncer de próstata via radioterapia. Algumas dessas propostas podem ser encontradas em (SILVEIRA, 2007), como por exemplo, o Modelo linear

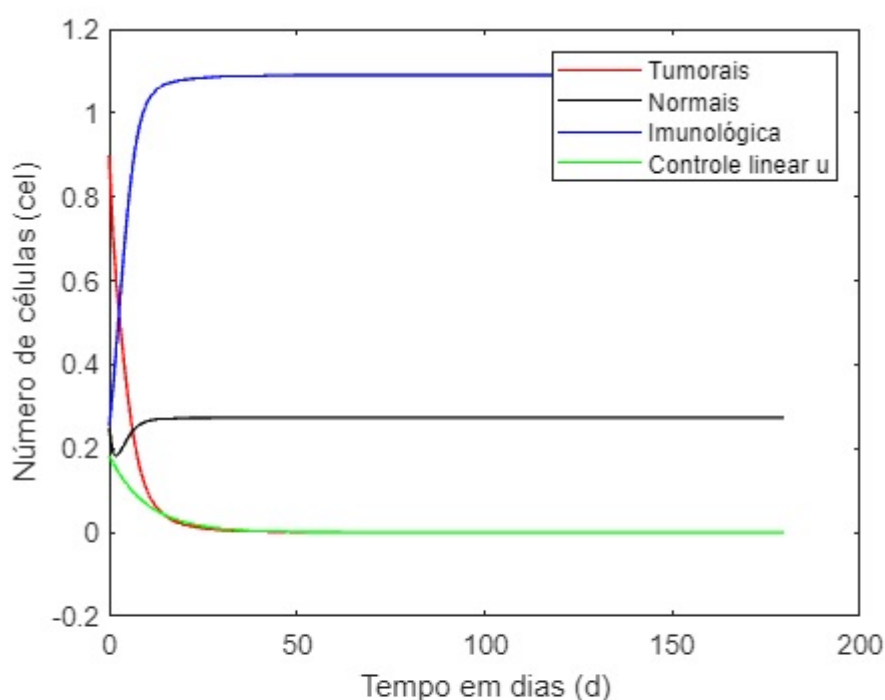


Figura 6: Trajetórias temporais do sistema de crescimento de um tumor com controle.

quadrático. Este modelo se baseia em dois componentes principais: um linear (α) proporcional a dose utilizada e outro quadrático β , que é proporcional ao quadrado desta dose. Tais parâmetros precisam ser estimados e a resposta funcional também da dose biologicamente efetiva (DBE) aplicada.

Segundo (BRENNER, 2000) o fracionamento tem um papel fundamental na radioterapia, fornecendo uma vantagem terapêutica no controle do tumor, bem como para estudo das complicações tardias do tratamento. O fracionamento pode ser convencional (1.8 a 2 Gy), hiperfracionamento (1.15 a 1.25 Gy) e hipofracionamento (2 a 8 Gy). O tempo de tratamento varia de acordo com o paciente. A Tabela 5 mostra as dose e protocolo a ser utilizado durante o tratamento.

Tipo de Tratamento	Frs. –	dose por fração	Dose Total –	Tempo de Tratamento	Intervalo –	Método –
Convencional	35	2	70 Gy	7 sem.	24 horas	Convencional
Hiperfrac.	58	1.2	69,6 Gy	6 sem.	≤ 12 horas	RTOG
Hipofrac.	15	3.62	54,3 Gy	3 sem.	24 horas	Fowler (2003)
Frac. Acelerado	36	1.50	54 Gy	12 dias	8 horas	CHART

Tabela 5: Protocolos de fracionamento convencionais e não-convencionais. ((SILVEIRA, 2007))

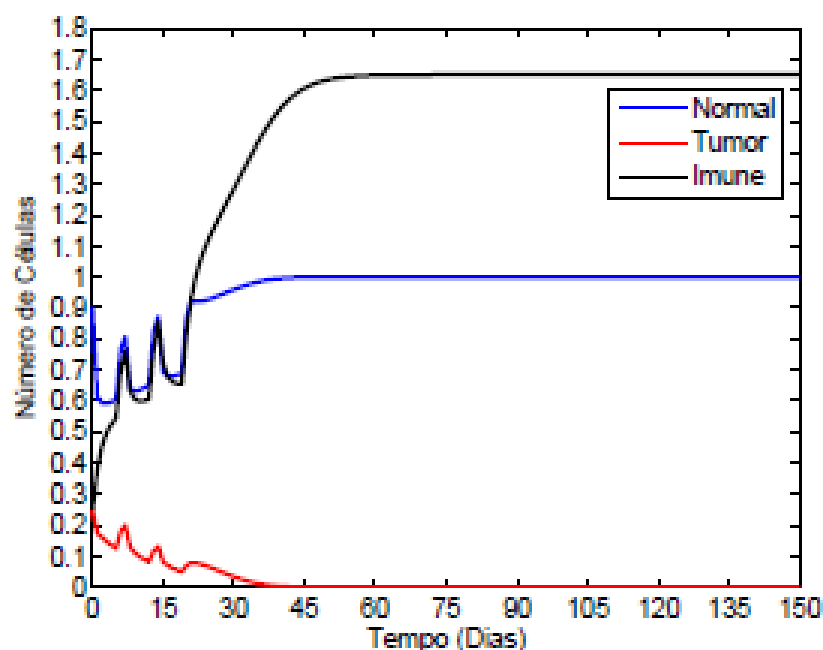


Figura 7: Protocolo de hipofracionamento.((SILVEIRA, 2007))

A Figura 7 mostra o resultado de um protocolo de hipofracionamento, onde percebe-se que após algumas sessões do tratamento as células do sistema imune e as células normais voltaram a crescer enquanto as células tumorais reduziram a zero em torno de 45 dias de tratamento.

Outro tratamento para câncer de próstata também bastante utilizado é o tratamento combinado por radioterapia e hormonioterapia. Normalmente se aplica a tumores de próstata considerado de alto risco, de acordo com a escala Gleason. Como o cerne deste trabalho reside em averiguar a resposta funcional do modelo desse tratamento, o modelo original proposto (SILVEIRA, 2007) foi alterado de modo a incorporar a ação da hormonioterapia.

A hormonioterapia é um tipo de tratamento de combate ao câncer por meio do bloqueio da ação dos hormônios, no caso masculino, a testosterona. Ela utiliza substâncias que são medicamentos antagonistas aos hormônios ou capazes de inibir as enzimas usadas na produção hormonal. A supressão total da produção hormonal no paciente também é qualificada como hormonioterapia. A hormonioterapia é feita por meio de comprimidos ou de injeções periódicas. As dosagens da hormonioterapia devem ser seguidas da forma correta, conforme indicação pelo oncologista. A hormonioterapia pode ser feita por um longo período de tempo, como forma de realmente impedir o crescimento do câncer (SOARES, 2016).

No organismo humano, em situações normais, há a produção de vários hormônios responsáveis por, entre outras funções, estimular o crescimento dos mais diversos tipos de células. Espera-se, portanto, que o corpo humano tenha capacidade de produzir a testosterona necessária para o desenvolvimento masculino, com multiplicação celular sistemática e organizada. Se esta proliferação celular, estimulada por diversos fatores, inclusive hormonais, ocorre de forma anárquica, pode-se resultar em aparecimento de cânceres, neste caso em especial, do câncer de próstata. Partindo deste princípio, uma das formas de inibir o crescimento das células prostáticas neoplásicas (cancerosas) é suprimindo a produção de hormônios masculinos, denominados andrógenos em destaque, a testosterona (SILVEIRA, 2007; BALZANO, 2014).

De forma sucinta, pode-se dizer que esses hormônios atuarão na glândula sexual masculina (testículo), produzindo testosterona, que também pode ser produzida, em menor escala, por outra glândula, chamada adrenal (CÂMARA, 2014).

O bloqueio da via de produção da testosterona, em suas diferentes etapas, é o alvo principal da hormonioterapia para o tratamento do câncer de próstata. A denominada terapia de privação androgênica ou “castração”, pode ser medicamentosa ou cirúrgica (orquiectomia bilateral) de acordo com (VALE; OLIVEIRA, 2018).

Neste trabalho foi considerado um modelo monocompartimental e uma farmacocinética de primeira ordem para guiar o agente químico. O modelo modificado ficou assim definido, por um sistema formado por quatro equações diferenciais ordinárias como dado abaixo: (SILVEIRA, 2007), (RODRIGUES, 2011), (COSTA, 2015).

$$\frac{dN}{dt} = \alpha_2 N(1 - q_2 N) - k_2 T N - p_1 \frac{N Q}{a_1 + N}. \quad (3.12)$$

$$\frac{dT}{dt} = \alpha_1 N(1 - q_1 T) - k_1 I T - b T N - p_2 \frac{T Q}{a_2 + T}. \quad (3.13)$$

$$\frac{dI}{dt} = \alpha_3 + \frac{\rho I T}{\alpha + T} - k_3 I T - d_1 I - p_3 \frac{I Q}{a_3 + I}. \quad (3.14)$$

$$\frac{dQ}{dt} = q(t) - \lambda Q. \quad (3.15)$$

Sujeito às condições iniciais :

$$\begin{cases} N(0) = N_0 \\ T(0) = T_0 \\ I(0) = I_0 \\ Q(0) = Q_0 \end{cases} \quad (3.16)$$

Nesta modelagem o último termo nas Equações 3.12 a 3.13 representam a ação da hormonioterapia nas células normais e tumorais, respectivamente, com taxas p_1 , p_2 e p_3 . Foi assumido que a hormonioterapia não afeta as células imunológicas, portanto, $p_3 = 0$, q_1 e q_2 são coeficiente de inibição e estão relacionados a capacidade suporte e taxa de crescimento de cada população celular (N e T). Na Equação 3.14, ρ e α são constantes positivas e assumidas iguais a 1. A saturação é feita de acordo com o número de células e a_1 , a_2 e a_3 são constantes de *Rolling tipo 2*. Na equação (3.15) que corresponde a variação temporal da hormonioterapia, temos que o primeiro termo diz respeito a quantidade do agente químico aplicado e o segundo termo representa a redução gradual do agente químico.

O nível do PSA também é usado para definir o diagnóstico, bem como o controle. Nesse trabalho não estamos levando em conta os níveis de PSA e sim as populações celulares submetidas ao tratamento combinado de radioterapia e hormonioterapia. Mas vale algumas considerações a respeito. O PSA aumenta com o avanço do estágio clínico (**TNM**) e é proporcional ao volume estimado do tumor, pacientes com tumores confinados na próstata costumam ter níveis séricos de PSA inferiores a 20 *ng/ml* (Estádio $\leq T2$), enquanto que, em pacientes com doença extraprostática, esses níveis situam-se entre 20 e 80 *ng/ml* (Estádio $\leq T3$). Níveis acima de 100 *ng/ml* indicam metástase (Estádio M).

A produção de PSA pelas células saudáveis da próstata é variável, portanto não é possível determinar um valor máximo de PSA em um paciente sem câncer.

Para a geração das medidas que foram utilizadas neste trabalho adotamos o seguinte:

$$\eta_{medido} = \eta_{simulado} + \varepsilon$$

Em que, η_{medido} , resulta da soma de $\eta_{simulado}$, que é a solução do problema direto e de ε . Aqui consideramos ε como uma variável aleatória tendo distribuição normal, com média igual a zero e variância conhecida e igual a 5% do valor máximo de cada população medida. Vale ressaltar que foi gerado medidas apenas para a população de células normais e tumorais.

4 METODOLOGIA

4.1 Solução do Problema Direto

A metodologia utilizada nesse trabalho está no escopo de problemas inversos. Os problemas inversos formam um conjunto de problemas matemáticos onde se objetiva determinar a causa de um fenômeno particular (solução do problema), observando-se o efeito por ele produzido (dados). De acordo com (ENGL; HANKE; NEUBAUER, 1996) *“Resolver um problema inverso é determinar causas desconhecidas a partir de efeitos desejados ou observados”*. Na Figura 8 é mostrado de forma esquemática a relação entre problema direto e inverso. *Causas*, num modelo matemático, são as condições iniciais e de contorno, termo fontes/sumidouro e propriedades do sistema (material). *Efeitos* são as propriedades calculadas a partir de um modelo direto, como o campo de temperatura, concentração de partículas, corrente elétrica, etc. Outra forma de fazer esta relação entre problema direto e inverso, é através da obtenção indireta de medidas dado que não podemos observar diretamente, como por exemplo, a temperatura no interior de um cilindro maciço de ferro quando só podemos extrair informação com base em sensores que são colocados na parede externa do cilindro. A aplicação de problemas inversos no estudo do crescimento de tumores precisa da aquisição de medidas de alguma variável envolvida nos modelos, o que pode ser feita de forma simulada ou através da realização de experimentos *in vivo* ou *in vitro*.

4.2 Solução do Problema Inverso

Na literatura encontramos várias técnicas com a finalidade de obter informação daquilo que não pode ser medido diretamente. Dentre elas se destacam as técnicas Bayesianas. Em geral o Filtro de Kalman se destaca pela simplicidade na implementação, porém se aplica a problemas lineares, com ruídos aditivos e gaussianos. (RISTIC;

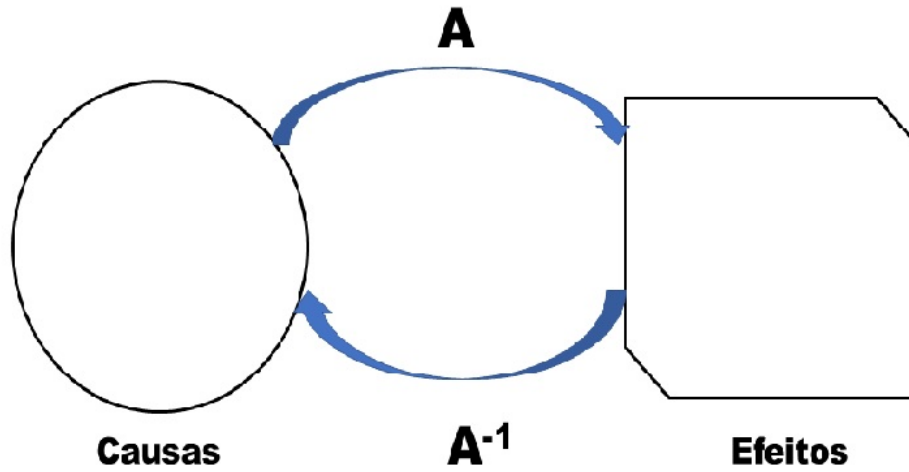


Figura 8: Causas e efeitos nas modelagens matemáticas.

ARULAMPALAM; GORDON, 2003). Outras versões do Filtro de Kalman para superar a questão da não linearidade foram propostos, tais como, *Extended and Unscented Kalman Filtering* (RISTIC; ARULAMPALAM; GORDON, 2003),(SÄRKKÄ, 2013). Outros filtros Bayesianos foram construídos e lidam com problemas não lineares e sem a exigência de que os ruídos sejam aditivos e gaussianos. Dentre eles, podemos destacar: *SIS (Sequential Importance Sampling)*, *SIR (Sampling Importance Resampling)*, *ASIR (Auxiliary Sampling Importance Resampling)*, dentre outros (RISTIC; ARULAMPALAM; GORDON, 2003). Neste trabalho usaremos o filtro de partículas proposto por (LIU; WEST, 2001) para estimar simultaneamente os estados do processo (população celular) e os parâmetros do modelo matemático modificado, que incorpora um termo concernente ao tratamento de câncer de próstata via radioterapia e hormonioterapia. A seguir passamos a descrever as principais ideias do filtro de partícula.

4.2.1 Filtro de Partículas de (LIU; WEST, 2001)

Em um problema de estimativa de estado consideramos o seguinte modelo de evolução:

$$x_k = f(x_{k-1}, v_{k-1}) \quad (4.1)$$

O vetor \mathbf{x} é o vetor de estado que contém todas as variáveis que serão estimadas dinamicamente. O subscrito $k = 1, 2, \dots$, representa o instante de tempo t , f é geralmente uma função não linear das variáveis de estado \mathbf{x} e do vetor de incertezas, \mathbf{v} , associados a essas variáveis (ruídos para cada tempo anterior medido).

Sendo $\mathbf{z}_k \in \mathbf{R}^n$ as medidas observadas e $\boldsymbol{\eta} \in \mathbf{R}^n$ as incertezas associadas a essas medidas, podemos considerar o modelo de observação ou de medidas como:

$$\mathbf{z}_k = \mathbf{h}(\mathbf{x}_k, \boldsymbol{\eta}_k) \quad (4.2)$$

O problema de estimação de estado tem por objetivo obter informações sobre \mathbf{x}_k baseado nas equações (4.1 - 4.2), e as seguintes suposições são feitas:

- (i) A sequência \mathbf{x}_k para $k = 1, 2, \dots$ é um processo Markoviano de primeira ordem, ou seja

$$\pi(\mathbf{x}_k | \mathbf{x}_0, \mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_{k-1}) = \pi(\mathbf{x}_k | \mathbf{x}_{k-1}) \quad (4.3)$$

- (ii) A sequência \mathbf{z}_k para $k = 1, 2, \dots$ é um processo Markoviano com respeito a história de \mathbf{x}_k , isto é:

$$\pi(\mathbf{z}_k | \mathbf{z}_0, \mathbf{z}_1, \dots, \mathbf{z}_{k-1}) = \pi(\mathbf{z}_k | \mathbf{z}_{k-1}) \quad (4.4)$$

- (iii) A sequência \mathbf{x}_k depende das observações passadas através da sua própria história, ou seja:

$$\pi(\mathbf{x}_k | \mathbf{x}_{k-1}, \mathbf{z}_{1:k-1}) = \pi(\mathbf{x}_k | \mathbf{x}_{k-1}) \quad (4.5)$$

onde a expressão $\pi(a|b)$ representa a densidade de probabilidade de a dado b .

Outras suposições também são feitas, tais como (KAPIO; SOMERSALO, 2006):

- (a) Os vetores de ruídos \mathbf{v}_i e \mathbf{v}_j para $i \neq j$, bem como $\boldsymbol{\eta}_i$ e $\boldsymbol{\eta}_j$ são mutuamente independentes e mutuamente independentes do estado inicial \mathbf{x}_0 .
- (b) Os vetores \mathbf{v}_i e $\boldsymbol{\eta}_i$ são mutuamente independente para todos os valores de $i \neq j$.

Sendo $\pi(\mathbf{x}_0 | \mathbf{z}_0) = \pi(\mathbf{x}_0)$ uma informação *a priori* no instante inicial t_0 em um problema de filtragem o objetivo é obter uma aproximação da distribuição *a posteriori* $\pi(\mathbf{x}_k | \mathbf{z}_{1:k})$. Esta *posteriori* é obtida em dois passos: previsão e atualização. A Figura 9 mostra

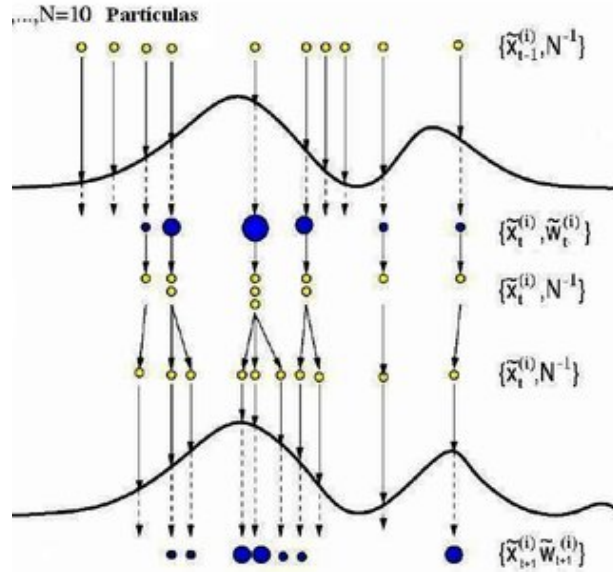


Figura 9: Forma geral do funcionamento do filtro de partícula SIR, em uma única etapa extraído de (COSTA, 2015).

duas etapas do filtro SIR, mas a ideia serve para os demais filtros de partículas. Como neste trabalho estamos interessados na estimativa combinada de estados e parâmetros, usamos o filtro de (LIU; WEST, 2001) que é uma generalização do filtro ASIR. Neste filtro a inferência é feita sobre a densidade *a posteriori* conjunta $\pi(\mathbf{x}_k, \boldsymbol{\theta} | \mathbf{z}_{1:k})$. Sendo $\boldsymbol{\theta}$ o vetor de parâmetros e \mathbf{x}_k as variáveis de estado.

(LIU; WEST, 2001) assume que para um vetor de parâmetros estáticos $\boldsymbol{\theta}$ a aproximação da densidade *a posteriori* $\pi(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{z}_k)$ é feita por densidade suavizada via kernel

$$\pi(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{z}_k) \approx \sum_{i=1}^N w_k^i N(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{m}_k^i, h^2 \mathbf{V}_k). \quad (4.6)$$

Dessa forma temos que a distribuição artificial do parâmetros $\boldsymbol{\theta}$ é representada pela mistura ponderada por w_k^i de distribuições normais com média \mathbf{m}_k^i e variância $h^2 \mathbf{V}_k$ ((LIU; WEST, 2001),(COSTA, 2015)). A sugestão ainda de (LIU; WEST, 2001) é a de que a constante h , parâmetro de suavização, seja escolhida como uma função suave e decrescente com relação a N . Outras considerações feitas foram que:

$$\mathbf{m}_k^i = a\boldsymbol{\theta}_k^i + (1-a)\bar{\boldsymbol{\theta}}_k. \quad (4.7)$$

$$a = \sqrt{(1-h^2)}. \quad (4.8)$$

$$\bar{\boldsymbol{\theta}} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \boldsymbol{\theta}_k^i. \quad (4.9)$$

$$\mathbf{V}_k = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\boldsymbol{\theta}_k^i - \bar{\boldsymbol{\theta}})(\boldsymbol{\theta}_k^i - \bar{\boldsymbol{\theta}})^T, \quad (4.10)$$

onde T denota o transposto da matriz, a está relacionado a um fator de desconto δ de acordo com (LIU; WEST, 2001) da seguinte forma :

$$a = \frac{3\delta - 1}{2\delta}. \quad (4.11)$$

O algoritmo do filtro de partículas para estimativa combinada de parâmetros e variáveis de estado no passo de tempo t_{k-1} com base nas medidas disponíveis no tempo t_k pode ser encontrado em ((LIU; WEST, 2001), (COSTA, 2015)).

5 RESULTADOS

Neste capítulo são apresentados os resultados obtidos através de simulações numéricas para o modelo modificado conforme descrito no capítulo 4. Todos os códigos utilizados nas simulações foram implementados no software Matlab R2019b em um computador Intel(R) Core(TM) i7-8700 CPU @3.20GHz 3.19 GHz e 16GB de memória RAM. Para a solução das equações diferenciais ordinárias (EDO) foi usada a subrotina do Matlab ode15s. Com relação ao problema de estimativa combinada de parâmetros e variáveis de estado para o referido modelo foi utilizado o algoritmo proposto por (LIU; WEST, 2001). Como o protocolo para tratamento de tumores prostáticos agressivos (escala Gleason, $5+5 = 10$), por exemplo, demora em média três anos, esse foi o tempo usado nas simulações. Na simulação foram assumidas 20 sessões de radioterapia, com pausa nos fins de semana e considerando um adenocarcinoma de próstata de alto risco, (escala Gleason, $5+5 = 10$), o protocolo usado foi: hipofracionamento, com dose de 6000 cGy na próstata e vesículas seminais, dose de 4600 cGy em drenagem linfonodal pélvica eletiva para radioterapia. Para a hormonioterapia foi usado Eligard 22.5 mg a cada 90 dias totalizando 12 infusões do hormonioterápico em três anos de tratamento, cuja função primordial é reduzir os níveis de testosterona que é o principal "*alimento*" das células tumorais.

As Figuras 10 (a-d) e 11 (a-d) mostram a variação temporal do número de células normais e tumorais. Nelas podemos observar o sucesso do tratamento, uma vez que em torno de 400 dias a quantidade de células tumorais é reduzida a zero e a quantidade de células normais evoluem positivamente em termos de crescimento. Observa-se também que no início do tratamento ocorre um aumento das células tumorais o que é natural ocorrer quando o hormonioterápico (Eligard 22.5 mg) é introduzido fazendo aumentar controladamente essas células nos dias iniciais, depois disso o efeito do agente químico provoca o decrescimento da população de células tumorais. Olhando a Figura 12 (a-d) vemos também que em torno de quatrocentos dias as células imunológicas

Parâmetro	Exato	Média	RMSE
α_1	6.8×10^{-3}	0.007	15.516
k_1	2×10^{15}	1.9×10^{15}	2×10^{15}
q_1	3.6×10^{-15}	3.3×10^{-15}	12.523
p_1	2.4×10^{-5}	2.4×10^{-5}	12.521
a_1	2.2×10^{15}	2.2×10^{15}	2.2×10^{15}
α_2	0.022	0.01	12.513
k_2	1.95×10^{11}	2.1×10^{11}	1.95×10^{11}
γ	0.15	0.16	12.373
q_2	3.6×10^{-16}	3.8×10^{-16}	12.523
p_2	40	46	27.478
a_2	9×10^{11}	8.5×10^{11}	9×10^{11}
α_3	2×10^{-9}	2.1×10^{-9}	2.520
k_3	6×10^{11}	5.8×10^{11}	6×10^{11}
b	4×10^2	3.9×10^2	3.89×10^2
λ	22.5	22.31	0.107

Tabela 6: Parâmetros estimados e RMSE usando o Filtro com 100 partículas.

atingem a capacidade suporte, o que favorece a redução do tumor. Com relação ao processo de estimação vemos o ajuste produzido pelo filtro de partículas para 4 diferentes número de partículas utilizadas, a saber, 100, 300, 1000 e 5000. Visualmente percebe-se uma boa concordância entre a estimativa produzida pelo filtro de partículas quando comparada as medidas. Não observou-se para as variáveis de estado, Células Normais e Células Tumorais uma melhoria em termos de estimação quando aumentou-se o número de partículas. Já para as células Imunológica verifica-se que o ajuste com 300, 1000 e 5000 partículas é superior ao ajuste quando utilizou-se 100 partículas. O intervalo de credibilidade utilizado nesse trabalho tanto para as variáveis de estado quanto para os parâmetros do modelo foi de 95%.

Os parâmetros utilizados nesse trabalho, tomou como base os trabalhos de ((SILVEIRA, 2007), (RODRIGUES, 2011)) e (COSTA, 2015). A Tabela 6 mostra os parâmetros exatos usados para gerar as medidas bem como o valor estimado pelo filtro para 100 partículas e os respectivos erros RMSE (*Root Mean Squared Error*)

A Tabela 7 mostra os parâmetros exatos, o valor médio estimado pelo filtro para 5000 partículas e os respectivos erros RMSE. Podemos perceber que o RMSE para 5000 partículas não apresentou redução significativa com relação ao RMSE com 100 partículas. Inclusive para alguns parâmetros o RMSE foi maior para 5000 partículas.

Para verificarmos o papel do filtro de partículas para estimar alguns dos parâme-

Parâmetro	Exato	Média	RMSE
α_1	6.8×10^{-3}	0.006	15.716
k_1	$2e \times 10^{15}$	1.89×10^{15}	2×10^{15}
q_1	3.6×10^{-15}	3.5×10^{-15}	12.723
p_1	2.4×10^{-5}	2.424×10^{-5}	12.671
a_1	2.2×10^{15}	2.2×10^{15}	2.2×10^{15}
α_2	0.01	0.01	12.763
k_2	1.95×10^{11}	1.97×10^{11}	1.95×10^{11}
γ	0.15	0.147	12.625
q_2	3.6×10^{-16}	3.6×10^{-16}	12.763
p_2	40	40.04	27.224
a_2	9×10^{11}	9.1×10^{11}	9×10^{11}
α_3	2×10^{-9}	2×10^{-9}	2.720
k_3	6×10^{11}	5.9×10^{11}	6×10^{11}
b	4×10^2	4×10^2	387.22
λ	22.5	22.77	0.104

Tabela 7: Parâmetros estimados e RMSE usando o Filtro com 5000 partículas.

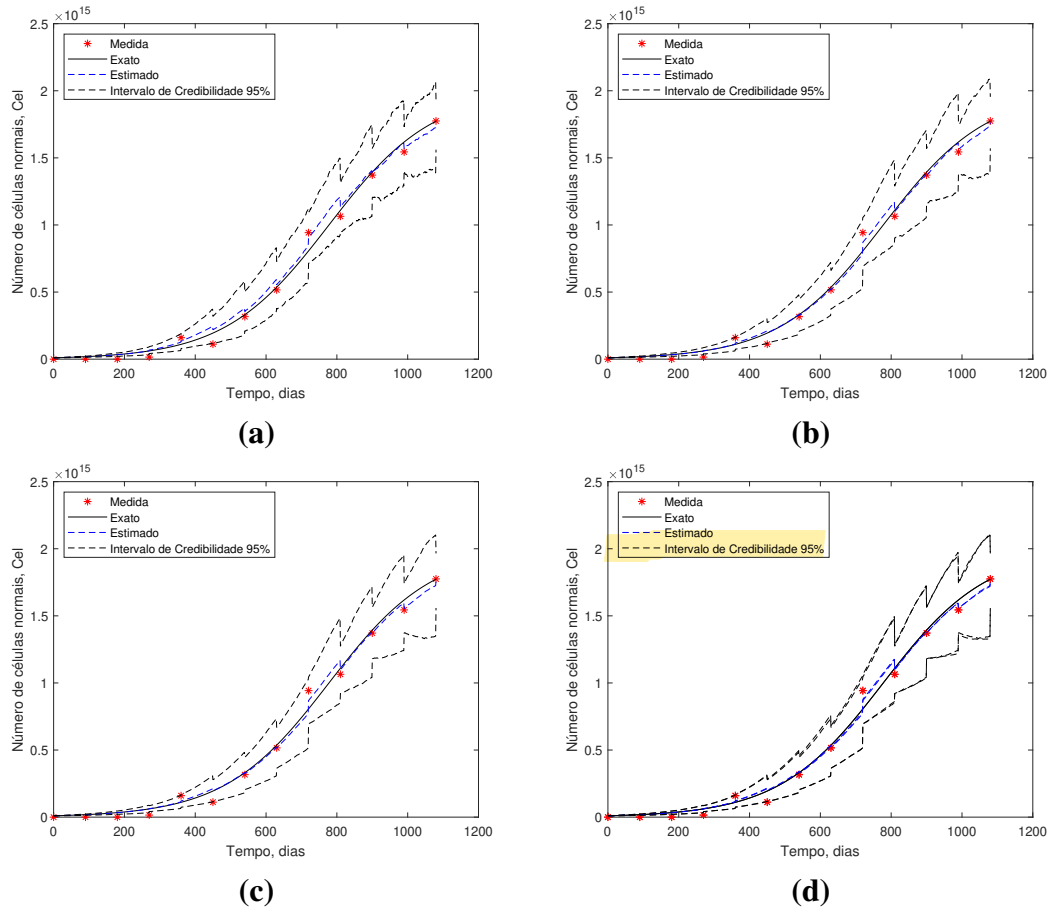


Figura 10: Variação do Número de Células Normais, para diferentes números de partículas: a) 100, b) 300, c) 1000, d) 5000.

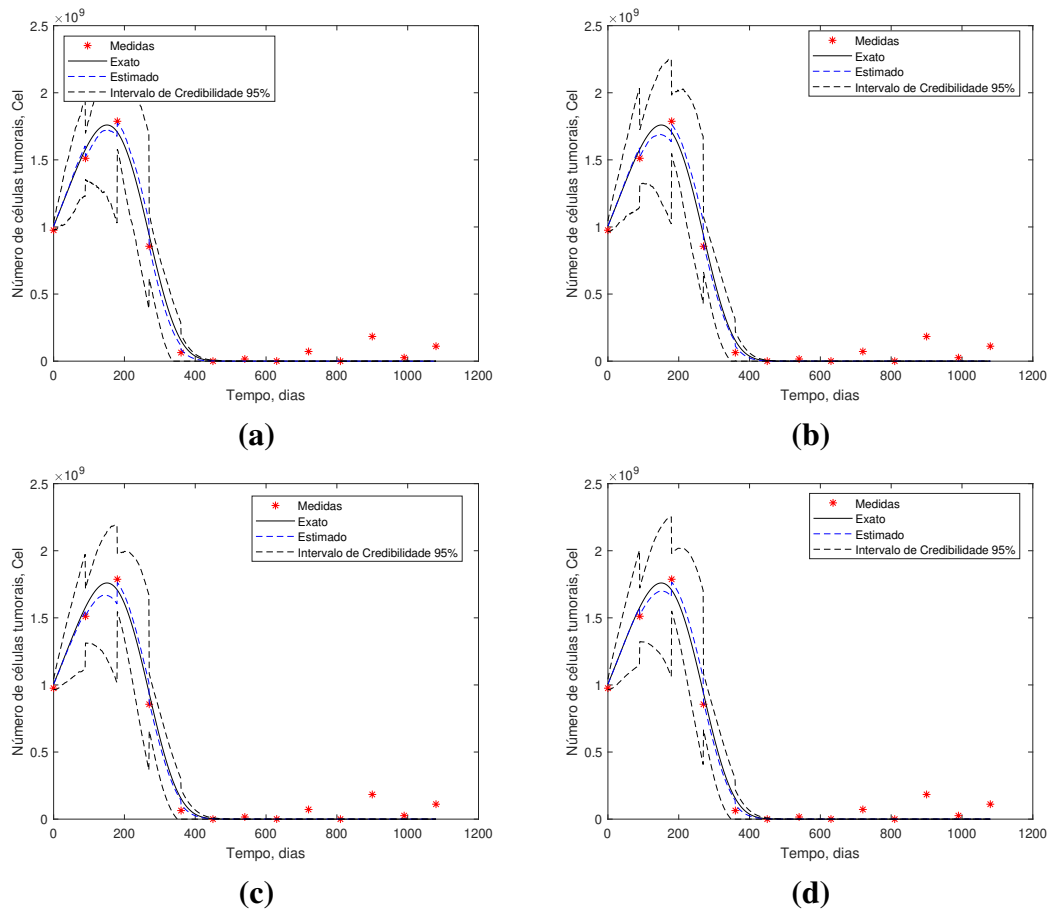
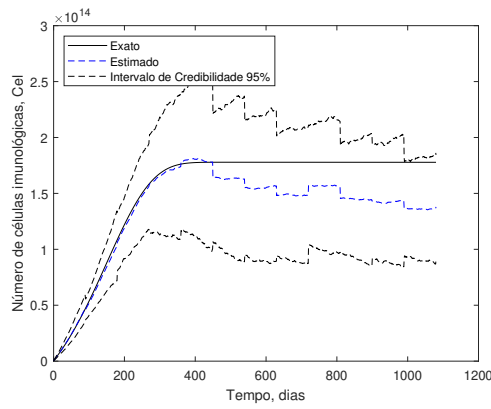
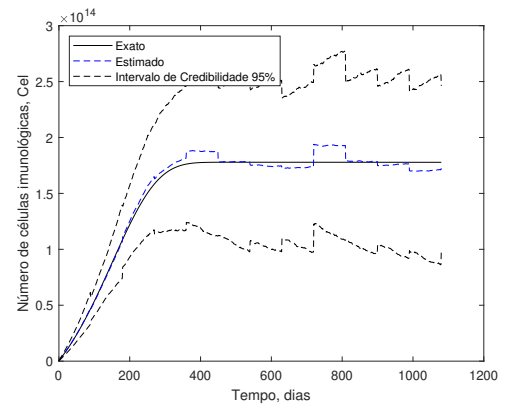


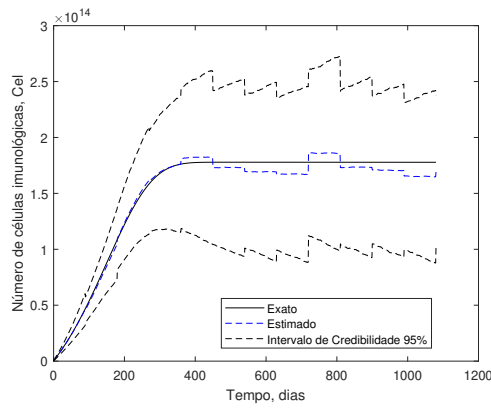
Figura 11: Variação do Número de Células Tumorais, para diferentes números de partículas: a) 100, b) 300, c) 1000, d) 5000.



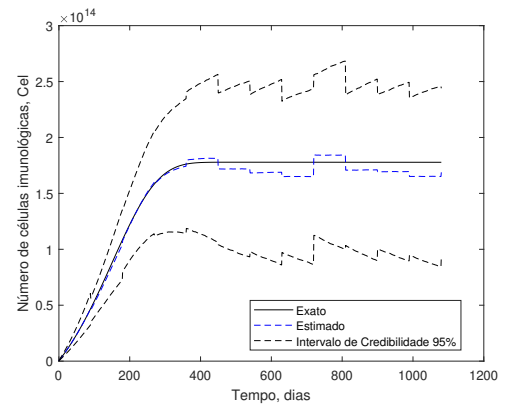
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 12: Variação do Número de Células Imunológicas, para diferentes números de partículas: a) 100, b) 300, c) 1000, d) 5000.

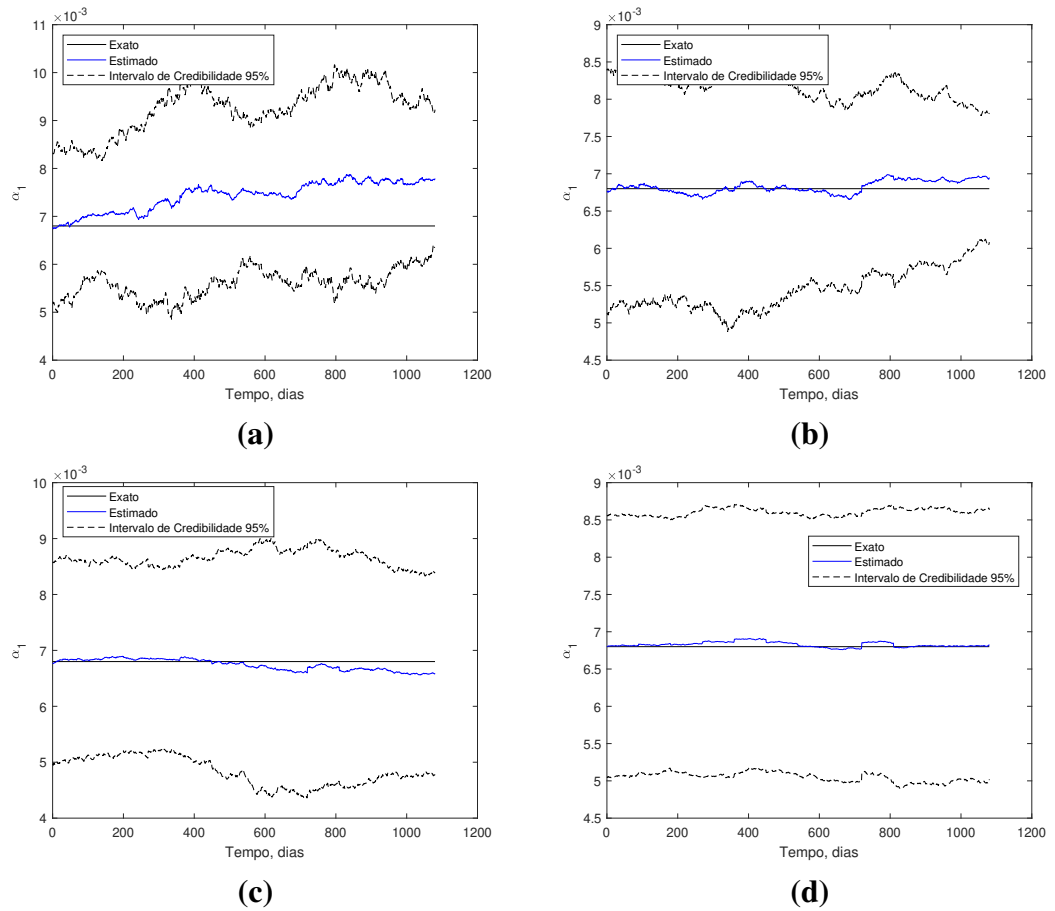
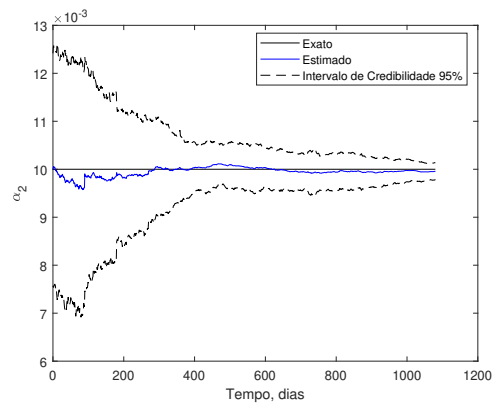


Figura 13: Taxa de crescimento de Células Normais α_1 , para diferentes números de partículas: a) 100, b) 300, c) 1000, d) 5000.

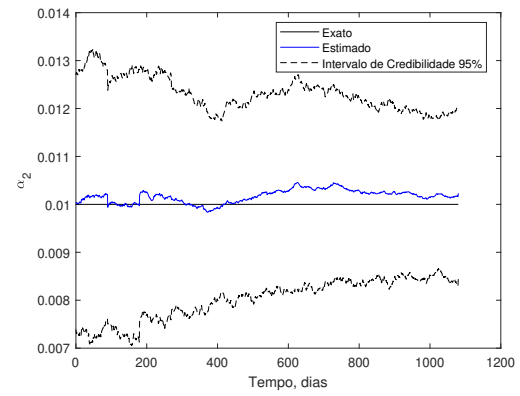
tros que regulam a dinâmica do modelo com o tratamento combinado de radioterapia e hormonioterapia podemos observar as Figuras (13-16) para diferentes números de partículas.

Ainda que para algumas variáveis de estado (N e T) já tenhamos obtido um bom ajuste com 100 partículas para o filtro utilizado de (LIU; WEST, 2001), para alguns parâmetros somente com aumento do número de partículas é que tivemos um bom ajuste quando comparado ao valor exato. Na Figura 13 vemos que o parâmetro α_1 que corresponde a taxa de crescimento das células tumorais foi necessário 5000 partículas para uma boa convergência. Para a taxa de crescimento tumoral α_2 vemos através da Figura 14 que com 100 partículas já temos uma boa aproximação entre o valor estimado e valor exato.

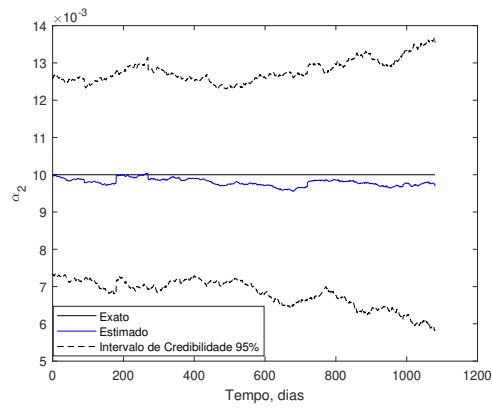
Devido ao caráter não linear do modelo utilizado neste trabalho, para alguns parâmetros o filtro de partículas tem dificuldade em convergir para o valor exato, sendo



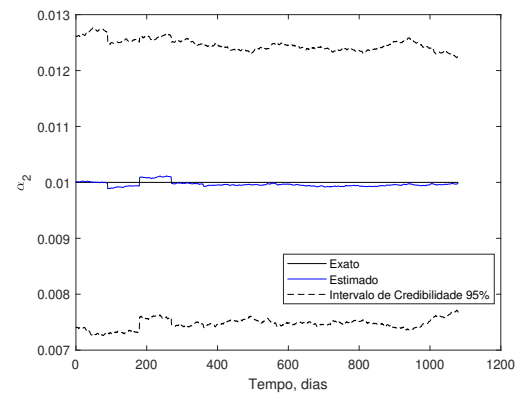
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 14: Taxa de crescimento de Células tumorais α_2 , para diferentes números de partículas: a) 100, b) 300, c) 1000, d) 5000.

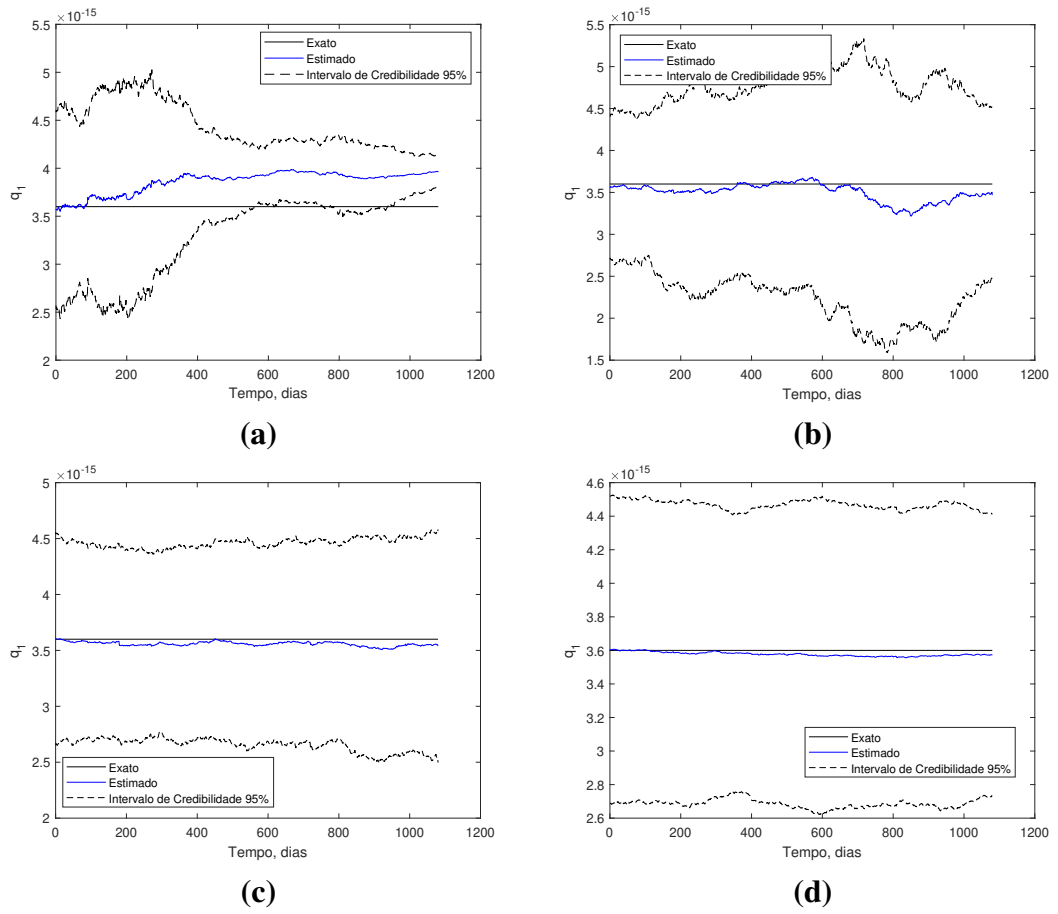


Figura 15: Capacidade suporte de Células Tumorais q_1 , para diferentes números de partículas: a) 100, b) 300, c) 1000, d) 5000.

necessário um número elevado de partículas para termos um melhor ajuste. Este comportamento pode ser observado nas Figuras 15, 16 e 17, que correspondem a capacidade suporte para as células normais, tumorais, e taxa de crescimento das células imunológicas, respectivamente.

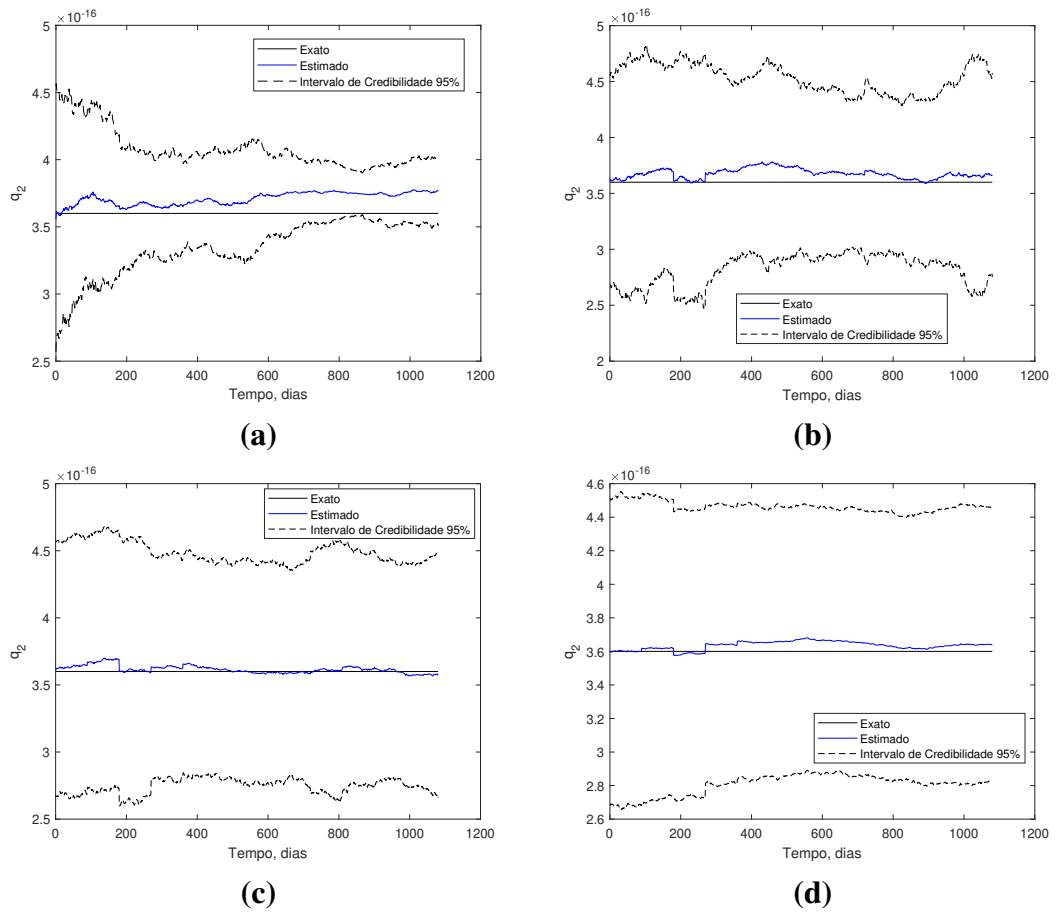
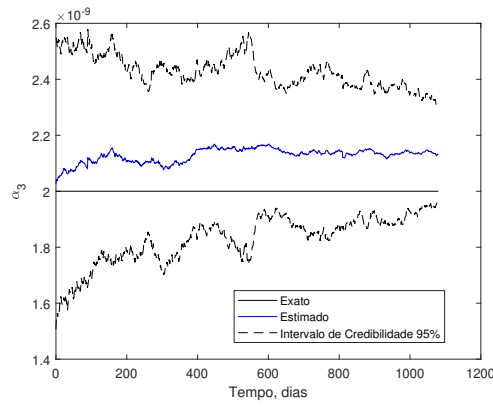
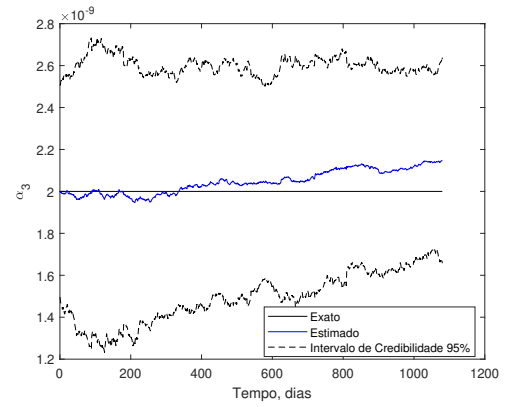


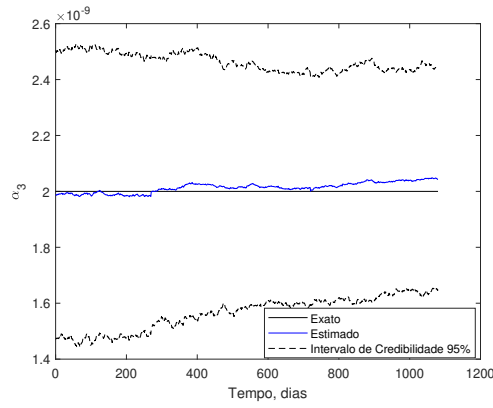
Figura 16: Capacidade suporte de Células Tumorais q_2 , para diferentes números de partículas: a) 100, b) 300, c) 1000, d) 5000.



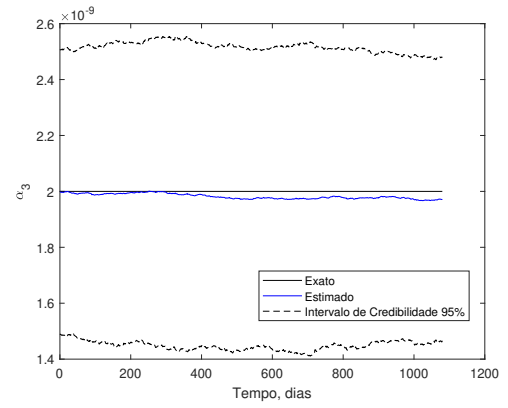
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 17: Taxa de crescimento de Células tumorais α_3 , para diferentes números de partículas: a) 100, b) 300, c) 1000, d) 5000.

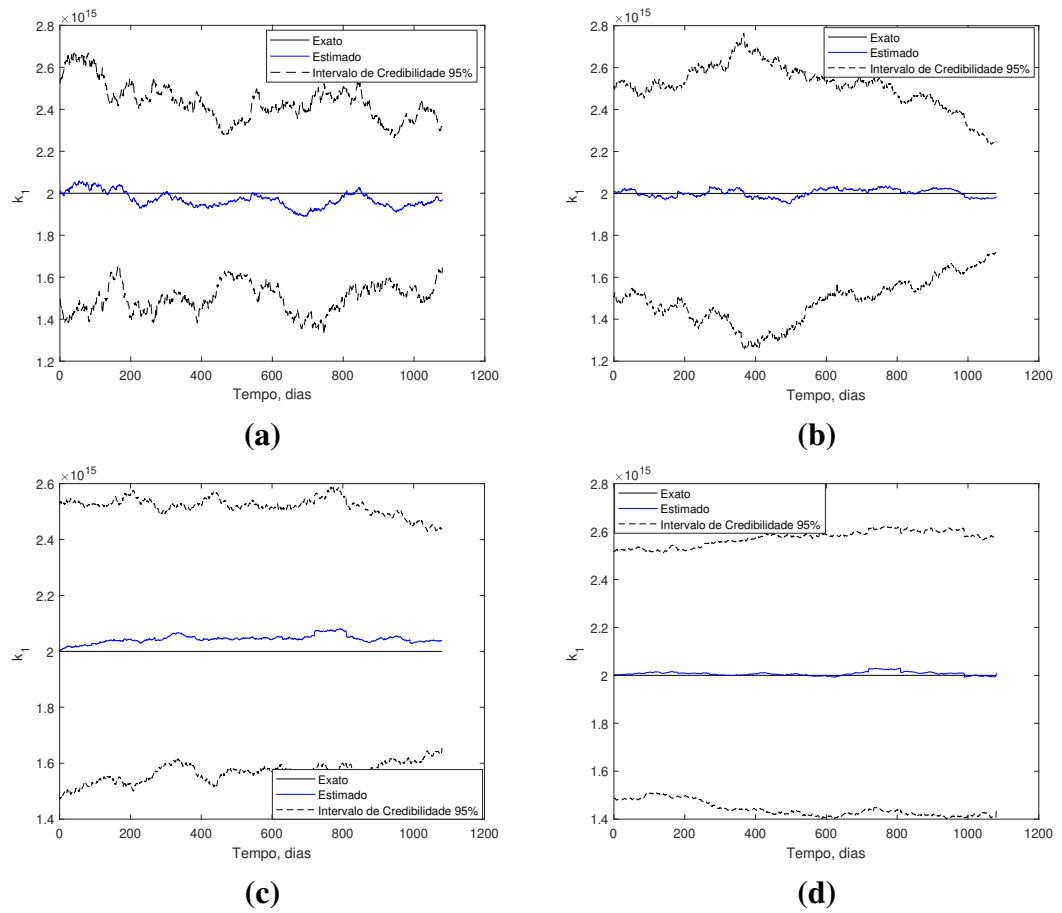


Figura 18: Capacidade suporte de Células Normais k_1 , para diferentes números de partículas: a) 100, b) 300, c) 1000, d) 5000.

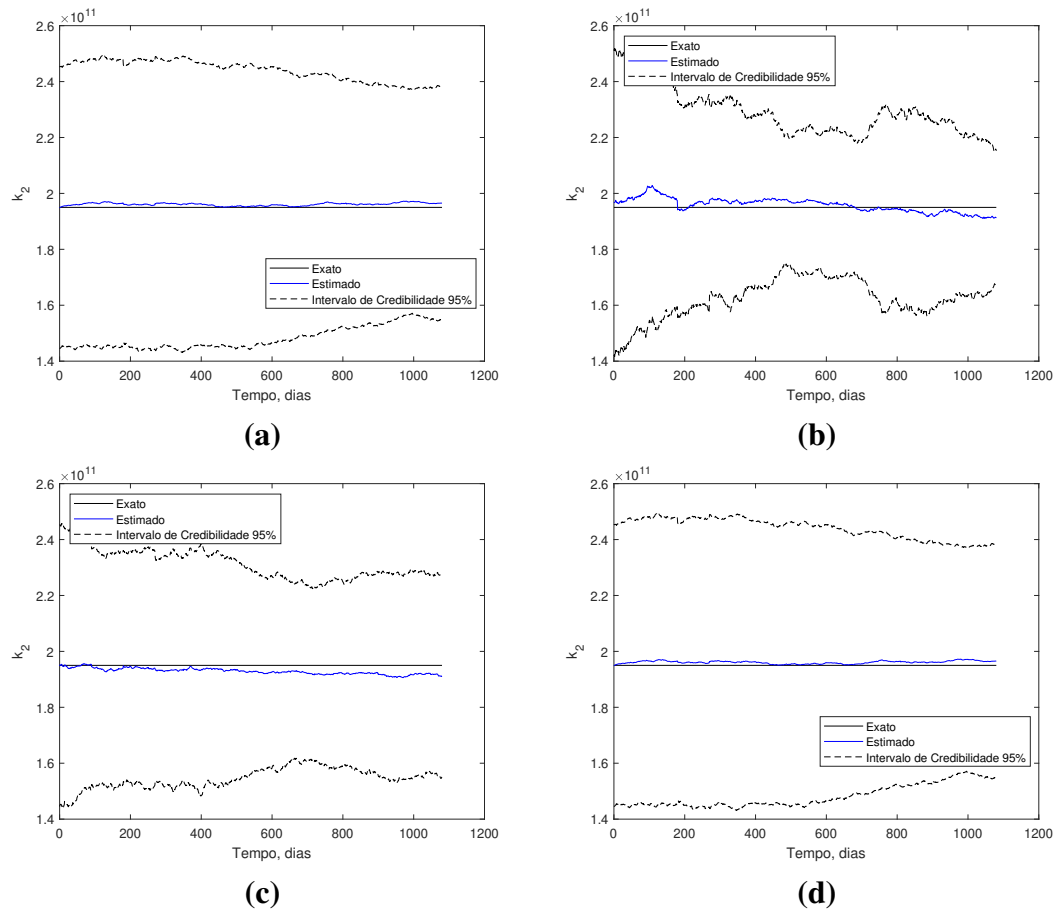


Figura 19: Capacidade suporte de Células Tumorais k_2 , para diferentes números de partículas: a) 100, b) 300, c) 1000, d) 5000.

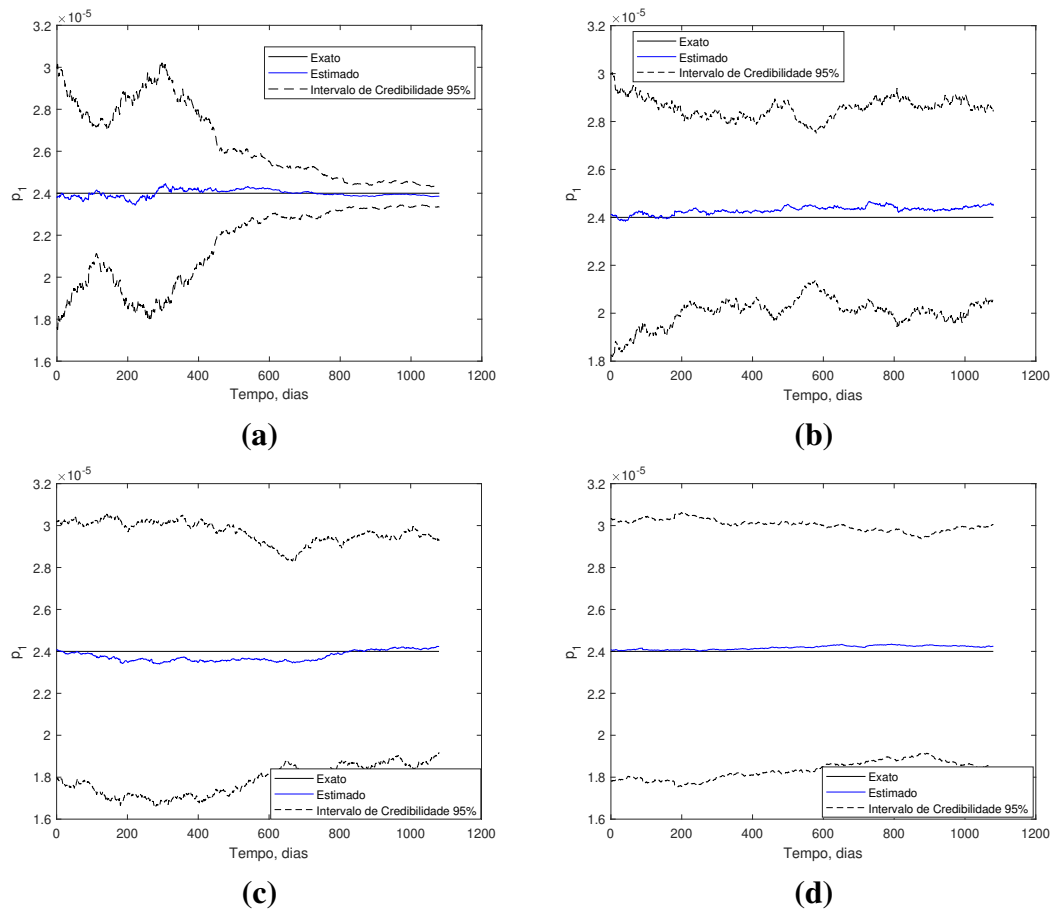


Figura 20: Capacidade suporte de Células Tumorais p_1 , para diferentes números de partículas: a) 100, b) 300, c) 1000, d) 5000.

6 CONCLUSÕES E PROPOSTAS DE TRABALHOS FUTUROS

Neste trabalho foi proposto a adequação de um modelo da literatura que foi formulado para tratamento de câncer de próstata por radioterapia de forma a incorporar o tratamento via hormonioterapia. Em câncer de próstata avançado é comum combinar as duas terapias com intuito de aumentar a chance de sucesso no tratamento. As simulações feitas, mostram ainda que de forma simulada que o modelo apresenta-se com potencial para ser utilizado nesse tipo de problema. Mostra que a população de células tumorais é reduzida a zero em pouco mais de ano de tratamento e a população de células normais e imunológicas se recuperam gradualmente.

A utilização do filtro de partículas para estimativa combinada de variáveis de estado e parâmetros também funcionou de forma bastante satisfatória. Até mesmo para a variável, população de células imunológicas a qual não tínhamos medida, o filtro conseguiu boa estimativa quando utilizadas 5000 partículas. Com relação aos parâmetros também foram obtidos, em geral, um bom ajuste quando comparados aos valores exatos. Dada a natureza não linear do modelo utilizado alguns parâmetros precisaram de quantidade de partículas maiores do que para outros parâmetros.

6.1 Propostas para trabalhos futuros

Com o objetivo de dar continuidade à pesquisa, abordando aspectos não estudados no presente trabalho ou melhorar as formulações apresentadas, faz-se a seguir algumas sugestões e considerações para trabalhos futuros com tratamentos via hormonioterapia relativos a outros tipos de câncer. Pretende-se também:

- a) Aprimorar o modelo incorporando a medida do PSA ao longo do tratamento.
- b) Utilizar outros filtros de partículas para fazer comparação de performance;

- c) Calcular a estabilidade do sistema;
- d) Fazer uma aplicação com dados reais.

REFERÊNCIAS

AMORIM VIVIAN MAE SCHMIDT LIMA, M. C. G. P. Fatores associados à realização dos exames de rastreamento para o câncer de próstata: um estudo de base populacional. **Cadernos de Saúde Pública**, SciELO Public Health, v. 27, p. 347–356, 2011.

ARAÚJO, J. S. **A experiência do homem com câncer de próstata na perspectiva da antropologia das masculinidades**. Tese (Doutorado) — Universidade de São Paulo, 2016.

BAEZ, J.; KUANG, Y. Modelos matemáticos de resistência androgênica em pacientes com câncer de próstata sob terapia intermitente de supressão androgênica. **Ciências Aplicadas**, Instituto Multidisciplinar de Publicação Digital, v. 6, n. 11, 2016.

BALZANO. **Cromoterapia vol. II: Tratamento para mais de 100 doenças**. [S.l.]: LeBooks Editora, 2014. v. 2.

BARROS, L. C. de; BASSANEZI, R. C. **Tópicos de lógica fuzzy e biomatemática**. Campinas: Grupo de Biomatemática, Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica (IMECC), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), 2010.

BASSANEZI, R. C. Malthus and the evolution of models. **Ciência and Natura**, v. 36, n. 3, p. 97–100, 2014.

BORREGO, R. S. M. **Disfunção Sexual em Homens com Carcinoma da Próstata sob Terapêutica Hormonal**. Tese (Doutorado) — FCS,DCM, 2008.

BORTOLUSSI, L.; POLICRITI, A. Modelos programáveis de crescimento e mutação de populações de células cancerosas. **arXiv pré-impressão arXiv:1109.1364**, 2011.

BRENNER, D. J. **Toward optimal external-beam fractionation for prostate cancer**. [S.l.]: Citeseer, 2000. 315–316 p.

CÂMARA, M. C. Anatomia e fisiologias humanas. 2014.

CARNEIRO, D. dos S.; SANTOS, T. F. Estudo do câncer via equações diferenciais ordinárias. **Revista de Matemática**, v. 4, n. 1, 2017.

CASTRO, H. A. S. d.; MOURÃO, J. E.; AJZEN, S. Contribution of psa density in the prediction of prostate cancer in patients with psa values between 2.6 and 10.0 ng/ml. **Radiologia Brasileira**, SciELO Brasil, v. 44, n. 4, p. 205–209, 2011.

COSTA, J. M. J. da. **PROBLEMA DE ESTIMATIVA DE ESTADO E DE ESTIMATIVA SIMULTÂNEA DE MODELOS E PARÂMETROS EM CRESCIMENTO DE TUMORES**. Tese (Doutorado) — Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2015.

COSTA, J. M. J. da; ORLANDE, H. R. B.; SILVA, W. B. da. Model selection and parameter estimation in tumor growth models using approximate bayesian computation-abc. **Computational and Applied Mathematics**, Springer, v. 37, n. 3, p. 2795–2815, 2018.

CRUZ, G. B. Construção de simulador antropomórfico de próstata 3d para uso em radioterapia. 2018.

CUNHA, I. V. N. Uma revisão dos principais sistemas transdérmicos de testosterona utilizados em terapias de reposição hormonal. Florianópolis, SC, 2020.

DAVID, C. G.; PARENTE, P. G.; AMARAL, W. N. D. Main findings of breast ultrasonography examinations and bi-rads classification. **RBUS BOARD| 2018-2021**, p. 9, 2020.

EISERMANN, J. I.; THOMAS, G. C. Equações diferenciais como modelos matemáticos de dinâmicas populacionais: um estudo voltado ao município de santa rosa/rs. **REMAT: Revista Eletrônica da Matemática**, v. 5, n. 2, p. 143–157, 2019.

ENGL, H. W.; HANKE, M.; NEUBAUER, A. **Regularization of inverse problems**. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 1996. v. 375.

FEITOZA, F. **Estudo in vitro do efeito da prostaglandina E2 na migração das células U87MG e U251MG, evidenciando a matriz extracelular e as moléculas de adesão**. Tese (Doutorado) — Universidade de São Paulo, 2013.

FLÔR, E. C. C.; FERNANDES, W. V. Fatores de risco para o câncer de próstata e a importância do exercício físico como fator preventivo, como parte integrante do tratamento e para sobreviventes do câncer de próstata. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 14265–14274, 2021.

FRIEDMAN, A.; HARSH, V. J. Um modelo de equação diferencial parcial de câncer de próstata metastatizado. **Biociências Matemáticas & Engenharia**, American Institute of Mathematical Sciences, v. 10, n. 3, p. 591, 2013.

GATENBY, R. A.; GAWLINSKI, E. T. A reaction-diffusion model of cancer invasion. **Cancer research**, AACR, v. 56, n. 24, p. 5745–5753, 1996.

GIL, W. F. F. M. Modelos matemáticos de dinâmica de células tumorais e imunes: análise de estabilidade e simulações numéricas. Universidade Estadual Paulista (UNESP), 2018.

GOMES, R.; ARAÚJO, F. C. d.; NASCIMENTO, E. F. d. A prevenção do câncer de próstata: uma revisão da literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, SciELO Brasil, v. 13, p. 235–246, 2008.

GUEDES, J. B. R.; LEITE, I. C. G. Fatores associados à adesão e à persistência na hormonioterapia em mulheres com câncer de mama. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, SciELO Brasil, v. 20, p. 636–649, 2017.

GUO; QIAN TAO, Y.; AIHARA, K. Modelagem matemática do crescimento do tumor da próstata sob supressão androgênica intermitente com equações diferenciais parciais. **International Journal of Bifurcation and Chaos**, v. 18, n. 12, p. 3789–3797, 2008.

HEIDENREICH, A.; BASTIAN, V.; MOTTET. Diretrizes sobre câncer da próstata. **Eur Urol**, v. 53, n. 1, p. 68–80, 2008.

HIRATA, Y.; BRUCHOVSKY, N.; KAZUYUKI, A. Quantitative mathematical modeling of psa dynamics of prostate cancer patients treated with intermittent androgen suppression. **Journal of molecular cell biology**, Oxford University Press, v. 4, n. 3, p. 127–132, 2012.

IMECC, U.; CMCC, U. Malthus e a evolução de modelos. 2009.

INCA. **PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DO CÂNCER DA PRÓSTATA**. 2013. [Http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cancer da prostata.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cancer_da_prostata.pdf). Acesso em 21/03/2022.

JACKSON, T. L. A mathematical model of prostate tumor growth and androgen-independent relapse. **Discrete & Continuous Dynamical Systems-B**, American Institute of Mathematical Sciences, v. 4, n. 1, p. 187, 2004.

JAIN, H.; FRIEDMAN, A. Modelagem matemática da progressão do câncer de próstata em resposta à terapia de ablação androgênica. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, National Acad Sciences, v. 108, n. 49, p. 19701–19706, 2011.

JHAM, B. C.; FREIRE, A. R. d. S. Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, SciELO Brasil, v. 72, p. 704–708, 2006.

KAPIO, J.; SOMERSALO, E. **Statistical and computational inverse problems**. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2006. v. 160.

KUMAR, V.; NELSON; ASTER, J. C. **Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book**. [S.l.]: Elsevier health sciences, 2014.

LIU, J.; WEST, M. Combined parameter and state estimation in simulation-based filtering. In: **Sequential Monte Carlo methods in practice**. [S.l.]: Springer, 2001. p. 197–223.

MAGALHÃES, F. Y. Uso de filtros bayesianos para a estimativa do termo de geração metabólica renal e da taxa de filtração em hemodialisadores. 2019.

MALTHUS, T. R.; WINCH, D.; JAMES, P. **Malthus: 'An Essay on the Principle of Population'**. [S.l.]: Cambridge University Press, 1992.

MELO, I.; MELO, I. R. S. Ensino e aprendizagem de equações diferenciais numa perspectiva motivacional: alguns modelos populacionais e aplicações. Universidade Federal de Campina Grande, 2018.

MORBECK IGOR ALEXANDRE PROTZNER, F.; LEITE, E. Câncer de próstata. **Diretrizes oncológicas**, 2019.

NUNES, P.; ROLO, F.; MOTA, A. Prostatectomia radical e actividade sexual. **Acta Urológica**, v. 21, n. 1, p. 15–31, 2004.

PORTZ, T.; KUANG, Y.; D, N. J. Um modelo matemático validado por dados clínicos do crescimento do câncer de próstata sob terapia de supressão androgênica intermitente. **Aip Advances**, American Institute of Physics, v. 2, n. 1, p. 011002, 2012.

QUADROS, J. P. d. Persistência do aumento do coeficiente de mortalidade por câncer de próstata no período de 2005 a 2014 no brasil: uma proposta de intervenção. 2017.

QUEIROZ, L. d. F. R.; SOUSA, R. F. de. Morbimortalidade por câncer de próstata nas regiões brasileiras no período de 2016 a 2020. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 3, p. e26511326293–e26511326293, 2022.

RISTIC, B.; ARULAMPALAM, S.; GORDON, N. **Beyond the Kalman filter: Particle filters for tracking applications**. [S.l.]: Artech house, 2003.

RODRIGUES, D. S. Modelagem matemática em câncer: dinâmica angiogênica e quimioterapia anti-neoplásica. Universidade Estadual Paulista (UNESP), 2011.

SANTANA, T. B.; NORMANN, K. A. S.; LANZARINI, T. 4. relações entre qualidade vida, câncer de mama e hormonioterapia. **REVISTA CUIDADO EM ENFERMAGEM-CESUCA-ISSN 2447-2913**, v. 4, n. 5, p. 38–46, 2018.

SÄRKKÄ, S. **Bayesian filtering and smoothing**. [S.l.]: Cambridge university press, 2013.

SAWADA, N. O.; CARDOZO, F. M. C.; ZAGO, M. M. F. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com câncer submetidos à quimioterapia. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, SciELO Brasil, v. 43, p. 581–587, 2009.

SILVEIRA, J. C. **Modelagem matemática do crescimento do câncer de próstata com controle Ótimo do tratamento através da radioterapia**. Tese (Doutorado) — Dissertação de Mestrado, 2007.

SOARES, F. d. S. Proposta de protocolo de enfermagem: assistência na administração da pulsoterapia. Florianópolis, SC, 2016.

SOUZA, F. B. de; FILHO, A. C. da S. Equações diferenciais e o crescimento populacional: uma comparação entre a curva de gompertz e o modelo logístico. **Revista Eletrônica do Curso de Licenciatura em Matemática**, v. 1, n. 1, 2020.

STAMOULI, S. **Modelagem matemática das vias de sinalização da próstata normal e do câncer**. 2015.

TAMBARUSSI, C. M. A produção do conhecimento matemático ao se trabalhar com modelagem matemática. Universidade Estadual Paulista (UNESP), 2021.

TANAKA, G.; BRUCHOVSKY, N.; KAZUYUKI, A. Modelagem matemática do crescimento do câncer de próstata e sua aplicação à terapia hormonal. **Transações Filosóficas da Royal Society A: Ciências Matemáticas, Físicas e de Engenharia**, The Royal Society Publishing, v. 368, n. 1930, p. 5029–5044, 2010.

TAVONI, R. Os modelos de crescimento populacional de malthus e verhulst: uma motivação para o ensino de logaritmos e exponenciais. Universidade Estadual Paulista (UNESP), 2013.

THIGPEN, A. E.; CALA, J. D.; RUSSELL, D. W. Increased expression of early growth response-1 messenger ribonucleic acid in prostatic adenocarcinoma. **The Journal of urology**, Wolters Kluwer Philadelphia, PA, v. 155, n. 3, p. 975–981, 1996.

TOEBE, A. L.; FIGUERÓ, C. A. Z.; MENDES, G. A. Câncer de próstata: revisão da literatura acerca dos diversos aspectos da doença. **Anais do Seminário Interinstitucional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, 2020.

VALE, J. M. M. do; OLIVEIRA, S. S. Radioterapia no tratamento da ginecomastia resultante de hormonioterapia anti-neoplásica prostática: Relato de experiência. In: **13º Congresso Internacional Rede Unida**. [S.l.: s.n.], 2018.

VERHULST, P.-F. Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement. **Corresp. Math. Phys.**, v. 10, p. 113–126, 1838.

XU, X. The biological foundation of the gompertz model. **International journal of bio-medical computing**, Elsevier, v. 20, n. 1-2, p. 35–39, 1987.