

**Modelagem Matemática do
Crescimento do Câncer de
Próstata com Controle Ótimo do
Tratamento através da
Radioterapia**

por

Jean Carlos Silveira

Dissertação de Mestrado

Ijuí, RS – Brasil

2007.

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE REGIONAL DO NOROESTE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
DEPARTAMENTO DE FÍSICA, ESTATÍSTICA E MATEMÁTICA
DEPARTAMENTO DE TECNOLOGIA

**Modelagem Matemática do
Crescimento do Câncer de
Próstata com Controle Ótimo
do Tratamento através da
Radioterapia**

por

Jean Carlos Silveira

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Modelagem Matemática.

Ijuí, RS – Brasil

2007.

UNIVERSIDADE REGIONAL DO NOROESTE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
DeFEM – DEPARTAMENTO DE FÍSICA, ESTATÍSTICA E MATEMÁTICA
DeTEC – DEPARTAMENTO DE TECNOLOGIA

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação

**“Modelagem Matemática do Crescimento do
Câncer de Próstata com Controle Ótimo do
Tratamento através da Radioterapia”**

elaborada por

JEAN CARLOS SILVEIRA

como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências, no domínio
da Modelagem Matemática

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Gerson Feldmann (Orientador) – DeFEM/UNIJUÍ

Prof. Dr. Marat Rafkov (Co-Orientador) – DeFEM/UNIJUÍ

Prof. Dr. Rubem P. Mondaini – UFRJ/RJ

Prof. Dr. Gilmar de Oliveira Veloso – DeFEM/UNIJUÍ

Ijuí, 01 de Fevereiro de 2007.

*À minha esposa Marieli,
que sempre apoiou nos momentos difíceis.*

*Ao meu querido filho,
Ian Carlos Silveira.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, com Ele todas as coisas são possíveis.

À minha esposa, Marieli, por todo o apoio, por toda paciência, não só agora, mas em todos os momentos da minha vida.

Aos Professores Drs. Gerson Feldmann e Marat Rafikov, meus orientadores, pelos ensinamentos, pela atenção, pela amizade e pela confiança depositada.

A CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível Superior), pela Bolsa de Mestrado.

Aos colegas e amigos pela amizade.

Às funcionárias do DeFEM, pela prontidão em ajudar.

*“É graça divina começar bem.
Graça maior é persistir na caminhada certa.
Mas graças das graças, é não desistir nunca.”*

D. Helder Câmara

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE TABELAS	xv
LISTA DE SÍMBOLOS	xvi
RESUMO	xx
ABSTRACT	xxi
INTRODUÇÃO	1
1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA DA MODELAGEM MATEMÁTICA DO TRATAMENTO DO CÂNCER	5
1.1 O que é o Câncer ?	5
1.2 O Câncer de Próstata	8
1.2.1 Aspectos fisiológicos	9
1.2.2 Causas	10
1.2.3 Diagnóstico do câncer de próstata	10
1.2.4 Sistema de Estadiamento TNM	11
1.2.5 Escala de Gleason e agressividade do câncer de próstata	13
1.2.6 O Crescimento Benigno	14
1.2.7 Prevenção	14
1.3 O Sistema Imunológico no Combate ao Câncer	15
1.4 Oncologia e a Terapia de radiação	17

1.4.1	O que é Radioterapia?	19
1.4.2	Reações colaterais da Radioterapia	20
1.4.3	Princípios Básicos em Radioterapia	21
1.4.4	Interação biológica da radiação	22
1.4.5	Ensaio preditivo de resposta radiobiológica	25
1.5	A Modelagem Matemática na Radioterapia	26
1.5.1	Qual a importância da Modelagem Matemática na Radioterapia?	27
1.5.2	Fracionamento em Radioterapia	28
1.6	Modelos de Resposta Radiobiológica	30
1.6.1	Modelo da Lei de Potência	30
1.6.2	Modelo Linear Quadrático	31
1.6.2.1	Determinação dos parâmetros α e β do modelo LQ	33
1.6.2.2	Reparo	35
1.6.2.3	Repopulação	36
1.6.2.4	Hipoxia	37
1.7	Modelos de crescimento de tumores sólidos	38
1.8	PSA, Gleason e taxa de crescimento do câncer de próstata	40
2	MODELO DE CRESCIMENTO DE TUMORES	43
2.1	O Modelo - Equações	43
2.2	Pontos de Equilíbrio do Sistema	45

2.3	Análise da Estabilidade do Ponto de Equilíbrio Livre de Tumor	46
2.4	Descrição dos parâmetros do modelo	48
2.5	Taxa de crescimento do câncer de próstata	51
3	MÉTODO NUMÉRICO	55
3.1	Método de Euler	55
3.2	Erro Local de Truncamento	56
3.3	Convergência, Consistência e Estabilidade do Método Numérico	57
3.3.1	Prova da Consistência e Estabilidade do Método	58
4	PROBLEMA DE SÍNTESE LINEAR FEEDBACK	61
5	CONTROLE ÓTIMO DO MODELO DE CRESCIMENTO DE TUMORES	66
5.1	Formulação do Problema de Controle Ótimo Linear Feedback	66
5.1.1	Simulações Numéricas	68
6	MODELAGEM MATEMÁTICA DO TRATAMENTO DE CÂNCER POR RADIOTERAPIA	75
6.1	Radioterapia e o Modelo Linear Quadrático	75
6.1.1	Dose Biologicamente Efetiva (BED)	81
6.1.2	Dose Total Normalizada (NTD)	81
6.2	Técnicas de Fracionamento em Radioterapia	82
6.2.1	Fracionamento convencional	82

6.2.2	Hiperfracionamento	83
6.2.3	Hiperfracionamento e Fracionamento acelerado	83
6.2.4	Hipofracionamento	83
6.2.5	Protocolos de tratamento	84
6.3	Simulações Numéricas	85
7	HIPOFRACIONAMENTO NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA	89
7.1	Controle do câncer de próstata por Radioterapia	89
7.2	Simulações Numéricas	93
8	PROCOLOS OTIMIZADOS DE TRATAMENTO POR RA- DIOTERAPIA	97
8.1	Determinação da dose ótima de Radiação	97
8.2	Resultados	99
	CONCLUSÕES	105
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109
	APÊNDICE A	116
A.1	Glossário	116
A.2	Trabalhos Relacionados com a Dissertação	120

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1	Ilustração do Aparelho Geniturinário, próstata (em vermelho). . . .	9
Figura 1.2	Estádio T1a (à esquerda). Estádio T3a (à direita).	12
Figura 1.3	Sistema de Gleason para graduação histológica do câncer de próstata de acordo com a aparência das células cancerígenas do tecido prostático biopsiado.	14
Figura 1.4	(a) Célula T do sistema imune (laranja) matando célula cancerosa (rosa). (b) Outro tipo de célula T, chamada de citotóxica (menor, verde), ataca uma célula cancerosa (maior, amarelada). Os "furos" indicados pelas setas são chamados de danos subletais. Foto do <i>Science Museum</i>	16
Figura 1.5	(a) Acelerador linear para Terapia de radiação externa. (b) Sala de Radioterapia. (c) e (d) Aparelho utilizado em Braquiterapia. Acelerador linear móvel com braço robótico, THE LANCET Oncology Vol. 5 March 2004.	20
Figura 1.6	Esquema do mecanismo de lesão celular retirado de Hall E. J [21]. . .	22
Figura 1.7	Fases do Ciclo Celular [21].	24
Figura 1.8	Placa com cultivo de células tumorais (<i>in vitro</i>) irradiadas com doses de 1–4 Gy.	26
Figura 1.9	(a) Curva de sobrevivência clássica para um regime multi-fracionado, no qual a dose total de irradiação é fornecida em frações idênticas, separadas por um período de tempo longo o suficiente que permita o reparo do dano sub-letal entre as frações. (b) Relação Dose-Resposta clássica para (A) Tumores e Tecidos Normais de Resposta Precoce e (B) Tecidos Normais de Resposta Tardia.	33

Figura 1.10	Imobilização dos animais em dispositivos plásticos, acoplados a um suporte de madeira, de modo que apenas a região da cabeça e pescoço estivesse no campo da radiação.	34
Figura 1.11	(a) Gráfico da dose total recíproca contra dose/fração, das equações do modelo LQ (1.4) e (1.5). (b) Curva de sobrevivência celular.	34
Figura 1.12	Taxa de crescimento do tumor em função do nível de PSA para um volume fixo de tumor, segundo o modelo de Swanson e colaboradores [55].	41
Figura 1.13	Taxa de crescimento do tumor em função dos níveis de PSA no sangue, considerando a escala de Gleason igual a 6, segundo o modelo de Castanho [9].	42
Figura 2.1	Trajетórias temporais do sistema de crescimento de um tumor sem controle.	50
Figura 2.2	Taxa de crescimento do câncer de próstata em função dos níveis de PSA e da Escala de Gleason . PSA < 20 ng/ml: Tumor confinado na próstata. PSA de 20 a 80 ng/ml: tumor extraprostático. PSA > 100 ng/ml: metástase	53
Figura 4.1	Sistema de Controle Ótimo Linear Feedback. Adaptado de Ogata [40].	65
Figura 5.1	Trajетórias temporais do Sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo linear feedback (5.11).	69
Figura 5.2	Diagrama de Fase do Sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo linear feedback (5.11).	70
Figura 5.3	Soma de desvios quadráticos das trajetórias do sistema ($L(t) = y^T \tilde{Q}y$).	70
Figura 5.4	(a) Funções de controle linear (u) a partir da variação de R; (b) Soma de Desvios Quadráticos das Trajetórias do sistema a partir da variação de R.	71
Figura 5.5	Comparação das Trajetórias do Tumor com R = 0,75 e R = 1: Em detalhe o regime oscilatório apresentado pela trajetória T0.75.	73

Figura 6.1	Esquema de Controle do sistema (2.3) por Radioterapia.	78
Figura 6.2	(a) Curvas de Sobrevivência celular para Tecidos normais de resposta precoce e Tumores em geral $\alpha/\beta = 10$ Gy. (b) Curvas de Sobrevivência celular para Tumores prostáticos $\alpha/\beta = 1.5$ Gy, para os valores ajustados no presente trabalho e Tecidos de resposta tardia $\alpha/\beta = 3$ Gy.	79
Figura 6.3	Curvas de Sobrevivência celular para os valores ajustados no presente trabalho (Tumores em geral $\alpha/\beta = 10$ Gy, Tumores prostáticos $\alpha/\beta = 1,5$ Gy).	80
Figura 6.4	(a) Fracionamento Convencional (35F x 2 Gy) 6 interrupções de final de semana. (b) Hiperfracionamento (RTOG) 5 interrupções de final de semana. (c) Fracionamento Acelerado (CHART) nenhuma interrupção. (d) Hipofracionamento (Próstata) 2 interrupções de final de semana.	87
Figura 7.1	Protocolos de Hipofracionamento: (a) Protocolo 13. (b) Protocolo 14. (c) Protocolo 15. (d) Protocolo 16. (e) Protocolo 17. (f) Protocolo 18.	93
Figura 7.2	Protocolos de Hipofracionamento: (a) Protocolo 19 (McGill University - Montreal-Canadá (2001)[11]. (b) Protocolo 20 (Christie Hospital NHS 1995–1998). (c) Protocolo 21 (Christie Hospital NHS 1995–1998) [35].	95
Figura 7.3	Comparação das trajetórias do Tumor calculadas do sistema (2.3) de acordo com os protocolos sugeridos por Fowler e os protocolos usados atualmente.	96
Figura 8.1	Diagrama de Blocos da Configuração do Controle Ótimo do Tratamento do Câncer de Próstata por Radioterapia.	100
Figura 8.2	Cada fração de dose é representada por ■, enquanto □□ representa uma interrupção do fim de semana.	101

Figura 8.3	Protocolos de Tratamento Otimizados: (a) Fracionamento 1 com interrupção no final de semana. (b) Fracionamento 2 sem interrupção no final de semana. (c) Fracionamento Convencional (35 F x 2 Gy). (d) Fração de células mortas por dose de radiação e função de controle linear feedback (u).	102
Figura 8.4	Protocolos de Tratamento Otimizados: (a) dose por fração. (b) Efetividade Relativa. (c) Dose Total Normalizada. (d) Dose Biologicamente Efetiva. . .	103
Figura 8.5	População de células de tumor com controle ótimo do tratamento por Radioterapia.	104

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1	Relação entre número de duplicações, número de células e tamanho do tumor.	7
Tabela 1.2	Estádio clínico do câncer de próstata - TNM	12
Tabela 3.1	Comparação das soluções obtidas entre os métodos de Euler e RK4 com $h = 1$	59
Tabela 3.2	Comparação das soluções obtidas entre os métodos de Euler e RK4 com $h = 0,5$	59
Tabela 6.1	Valores de α e β de acordo com [18, 21, 7, 59].	79
Tabela 6.2	Protocolos de Fracionamento convencionais e não-convencionais [17, 37].	85
Tabela 6.3	Resultados dos regimes não convencionais de radioterapia considerando $\alpha/\beta = 1,5$ Gy.	88
Tabela 7.1	Futuros protocolos para o câncer de próstata: iso-efetivo para complicações tardias com $\alpha/\beta = 3$ Gy. Adaptada de Fowler <i>et al.</i> [17].	91
Tabela 7.2	Protocolos para o Tratamento do câncer de próstata: Complicações tardias considerando $\alpha/\beta = 3$ Gy.	96

LISTA DE SÍMBOLOS

A lista é apresentada na ordem em que os símbolos aparecem nos capítulos seguintes.

D : Dose Total

NSD : constante (proporcional ao tecido que está sendo irradiado)

N : número de frações (Modelo da Lei de Potência)

T : tempo de tratamento global

S : fração de células sobreviventes

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

E : \log_e de células mortas por radiação

n : número de frações

G : função de correção para o reparo incompleto

$R(t)$: taxa-dose para um determinado número de frações

λ : taxa de reparo constante

λ : constante de decaimento

μ : constante de reparo

$r > 0$: taxa de crescimento

N : número de células clonogênicas

T_{pot} : tempo potencial de duplicação celular

q_α e q_β : valores limitantes do OER em pequenas e grandes doses por fração

T : volume do tumor ($T > 0$)

γ : taxa efetiva de crescimento do tumor

θ : representa o tamanho máximo do tumor

$G(T, u(t))$: descreve a interação entre o tratamento prescrito pelo médico e o volume do tumor.

m : massa de células replicativas

-
- γ : taxa de crescimento
 n : população de células diferenciadas (tecido morto)
 y : taxa de inibição devida a quantidade de tecido morto presente no tumor
 p : probabilidade das células serem viáveis
 p : níveis de PSA no sangue (modelo fuzzy)
 $N(t)$: 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 : está relacionado 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
 x : vetor das variáveis de estado
 J : matriz Jacobiana
 P : níveis de PSA no sangue (modelo analítico)
 G : graduação de Gleason para classificação histológica do câncer
 x e y : são as variáveis independentes e dependentes, respectivamente
 $f(x, y)$: função derivada que é em geral função das variáveis independentes
 n : n-ésimo ponto da solução numérica
 h : passo (constante) de integração da equação diferencial
 $x \in \mathfrak{R}^n$: vetor das variáveis de estado
 $A \in \mathfrak{R}^{n \times n}$: matriz constante
 $g(x)$: vetor, cujos elementos são funções contínuas
 \tilde{x} : função vetorial que caracteriza a trajetória desejada
 $U \in \mathfrak{R}^m$: vetor de controle que consiste de duas partes

\tilde{u} : vetor de controle que mantém o sistema controlado na trajetória desejada (*feed-forward*)

u_t : vetor de controle que estabiliza o sistema em torno da trajetória desejada (*feedback*)

$B \in \mathfrak{R}^{n \times m}$: matriz constante

y : desvio da trajetória do sistema da trajetória desejada

$G(x, \tilde{x})$: matriz, cujos elementos dependem de x e \tilde{x}

\tilde{J} : funcional a ser minimizado

$P \in \mathfrak{R}^{n \times n}$: matriz simétrica

$Q \in \mathfrak{R}^{n \times n}$ e $R \in \mathfrak{R}^{m \times m}$: são constantes, definidas positivas, cujos elementos são coeficientes de ponderação do funcional J

J : funcional a ser otimizado (índice de Desempenho)

\tilde{Q} : matriz definida positiva

V : função de Lyapunov definida positiva

$L(t)$: caracteriza a soma de desvios quadráticos do sistema da trajetória desejada

a_i : coeficientes de resposta, relacionados com a taxa de matança celular.

\tilde{N} : regime desejado para as células Normais

\tilde{T} : regime desejado para as células Tumorais

\tilde{I} : regime desejado para as células Imunológicas

S : fração de células sobreviventes depois de uma irradiação

α e β : são parâmetros constantes caracterizando o sistema biológico

D : Dose total absorvida

G : função de reparo celular

n : número de aplicações

d : dose por fração

F_i : fração de morte celular por dose de radiação

f_i : fração diária de células mortas a cada dose aplicada no local de tumor

$u(t)$: função de controle ótimo feedback

D : Dose otimizada

d : dose por fração otimizada

k : fator de correção de dose/tempo.

n : número de sinais de controle

τ : tempo de exposição do paciente a radiação.

RESUMO

Neste trabalho é proposta uma metodologia alternativa para o estudo do tratamento do câncer de próstata através da radioterapia, a partir de resultados obtidos da modelagem matemática. O crescimento do tumor é simulado através da utilização de um modelo matemático no qual são consideradas as interações entre células normais (N), imunológicas (I) e tumorais (T), representado por um sistema de três equações diferenciais ordinárias. A modelagem do processo leva em conta um modelo específico para taxa de crescimento do câncer de próstata baseada em dados clínicos reais: a escala de Gleason e o nível de PSA para pacientes individuais. O efeito do tratamento por radioterapia é simulado pela aplicação do modelo linear-quadrático (LQ). Foram realizadas simulações a partir dos protocolos de tratamento padrões. Em nossos resultados, mostramos que o controle ótimo pode ser usado para descrever protocolos de tratamento mais eficientes que os protocolos padrões utilizados atualmente na medicina. A metodologia de estudo proposta permitiu 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.

Palavras-chave: Câncer de próstata, Modelagem matemática, Controle ótimo linear feedback, Radioterapia, Dinâmica populacional, Crescimento de tumores.

ABSTRACT

In the present work we propose an alternative methodology for the mathematical modeling of prostate cancer growth and treatment by radiotherapy. The tumor growth is simulated using a mathematical model in which the interactions between normal cells (N), immune (I) and tumor (T) are considered, represented by a system of three ordinary differential equations. The model takes in account a specific growth rate for the prostate cancer based on real clinical datas: the Gleason scale and the PSA level for individual patients. The treatment effect for radiotherapy is simulated by the application of the linear-quadratic model (LQ) to simulate the effect of radiation on the growth rate of the various cell types. We performed simulations of the different treatment standard protocols. In our results, we show that the optimal control can be used to describe more efficient treatment protocols than the standards currently used. Our methodology allowed to evaluate the effects of different treatment protocols on the evolution of the tumor, being able to get a less aggressive protocol to the patient that allows the cure in shorter time and with smaller total dose of radiation.

Keywords: Prostate cancer, Mathematical modelling, Optimal linear feedback control , Radiotherapy, Dynamic populacional, Tumors growth.

INTRODUÇÃO

Do estudo da literatura observa-se que existem basicamente duas frentes de atuação que consideram a modelagem matemática e o tratamento de tumores. Por um lado, existem os modelos de crescimento de tumores. Estes podem ser de uma grande variedade e a resolução também utiliza uma grande variedade de métodos numéricos e/ou analíticos. Em nossa revisão bibliográfica verificou-se que a maioria dos modelos de crescimento de tumores são baseados em Equações Diferenciais Ordinárias, embora, alguns autores, como Sachs *et al.* [49] por exemplo, defendam o uso de Equações Diferenciais Parciais para descrever o crescimento de tumores. Uma revisão muito abrangente da aplicação de modelos matemáticos para o estudo do crescimento de tumores pode ser encontrada em Araújo [1]. Por outro lado, os modelos para tratamentos por radioterapia são baseados principalmente no conhecido modelo linear-quadrático (LQ). O modelo LQ é bem conhecido na comunidade científica das áreas de física médica e radiobiologia e existem muitos trabalhos de revisão, dentre os quais podemos citar Fowler [18]. Este modelo é baseado na hipótese de que é possível avaliar a efetividade de um dado tratamento a partir do conhecimento de certos parâmetros radiobiológicos que determinam os aspectos físicos e biológicos da interação da radiação com os tecidos. Os parâmetros radiobiológicos são determinados empiricamente a partir de experimentos *in vivo* ou em laboratório. A grandeza importante é a fração de células sobreviventes após o tratamento ou após uma dada aplicação da radiação. Porém, um dos aspectos relevantes do modelo é a necessidade de se realizar correções na fração de células sobreviventes devido a fenômenos bem conhecidos ligados à radioterapia, tais como: reparo, repopulação, reoxigenação e redistribuição. No Capítulo 1 apresentamos com mais detalhes estas questões. Neste momento é importante apenas citar de passagem que aqueles fenômenos são de natureza biológica, enquanto que a dose de radiação aplicada é uma grandeza física. Seria interessante e desejável separar as questões biológicas dos aspectos físicos da radioterapia.

Na última década, vários autores têm apresentado estratégias ótimas

de tratamento de câncer, sejam através da quimioterapia, sejam através da radioterapia, baseadas nos modelos matemáticos [17, 27, 37, 45, 58], entre outros. Em Pillis e Radunskaya [45] foi estudada a dinâmica de crescimento de tumores, onde foram determinados os valores dos parâmetros que permitem o controle do tumor por quimioterapia. Neste modelo é possível incluir muitos efeitos de origem biológica como, por exemplo, o estado do sistema imunológico do paciente e a agressividade do tumor. Outros aspectos como reoxigenação, repopulação e reparo também podem, em princípio, ser incluídos no modelo, mas isto não será feito no presente trabalho. Baseados em considerações radiobiológicas, Moonem e Bartelink [37], apresentam várias estratégias de fracionamento, testadas clinicamente, que ofereceram um ganho terapêutico promissor para melhorar o controle do tumor e suas complicações finais. Fowler e seus colaboradores [17], planejaram um conjunto de protocolos de hipofracionamento para o câncer de próstata de forma que as complicações tardias dos tecidos retais fossem mantidas constantes ao longo do tratamento. Isto foi feito ajustando a dose por fração e dose total para manter um nível constante de efeitos tardios.

Devido ao crescimento da incidência de câncer, nos últimos anos, em conseqüência do aumento da expectativa de vida e de uma maior exposição da população a fatores de risco, vários autores têm demonstrado o interesse no estudo da prevenção e tratamento desta doença.

Como o câncer de próstata é o tumor maligno com maior incidência em homens com idade acima de 50 anos e a radioterapia é o tratamento mais adequado para este tipo de tumor, êste foi escolhido como tema do presente trabalho e, sendo o modelo Linear Quadrático o melhor modelo disponível da atualidade para descrever o efeito biológico da morte celular radio-induzida, este modelo foi utilizado para modelar o tratamento por radioterapia.

O objetivo principal da Radioterapia é fornecer ao tumor uma dose de radiação suficientemente alta e uniformemente distribuída, de forma a poupar os tecidos adjacentes saudáveis dos efeitos da radiação. Atualmente, a técnica de Radioterapia de intensidade modulada do feixe (IMRT) [58] usada na Radioterapia

Convencional desempenha um avanço importante para o tratamento de tumores situados perto de estruturas anatômicas complexas, como é o caso dos tumores de próstata e de cabeça e garganta.

Um dos objetivos do presente trabalho é mostrar que a modelagem matemática do tratamento do câncer de próstata pode ser realizada pelo acoplamento entre um modelo de crescimento de tumores e o modelo Linear Quadrático utilizado para descrever o efeito do tratamento por Radioterapia, observando a dinâmica do sistema do crescimento de tumores. Com esse acoplamento é possível analisar as diferenças entre os diversos protocolos de tratamento por radioterapia, além de permitir a inclusão de fatores importantes, como a agressividade do tumor e a efetividade do sistema imunológico.

Outro objetivo deste trabalho é encontrar um modelo específico para taxa de crescimento do câncer de próstata, do modelo de crescimento de tumores, em função de dados clínicos reais: a escala de Gleason e o nível de PSA para pacientes individuais.

E finalmente, o objetivo principal deste trabalho é mostrar que o controle ótimo pode ser usado para descrever protocolos de tratamento mais eficientes que os protocolos padrões utilizados atualmente na medicina. A metodologia de estudo proposta permitirá 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.

O Capítulo 1 apresenta informações sobre o câncer, em particular sobre o câncer de próstata. É comentado sobre a importância do sistema imunológico no combate ao câncer, a descoberta da terapia de radiação bem como os princípios básicos em radioterapia. Na seção 1.5 é feita uma análise sobre a importância da modelagem matemática da radioterapia e nas seções 1.7 e 1.8 são mostrados alguns exemplos de modelos de crescimento de tumores sólidos e da taxa de crescimento para o câncer de próstata. Foram estudados os aspectos radiobiológicos e a fundamentação teórica da modelagem matemática do tratamento do câncer.

No Capítulo 2 é apresentado o modelo matemático utilizado para des-

crever a dinâmica do crescimento do câncer de próstata baseado em um modelo específico para taxa de crescimento do câncer de próstata em função de dados clínicos reais: a escala de Gleason e o nível de PSA para pacientes individuais.

No Capítulo 3 será apresentado o método numérico de resolução do sistema de equações diferenciais ordinárias, no qual será feito um breve estudo sobre a convergência do método utilizado.

Os Capítulos 4 e 5 são dedicados à formulação do problema de controle ótimo do modelo de crescimento de tumores, baseada na aplicação do controle ótimo linear feedback.

No Capítulo 6 é formulado o controle do crescimento do câncer de próstata por radioterapia e a seguir são testados alguns protocolos de tratamento utilizados atualmente na medicina.

O Capítulo 7 é destinado ao tratamento do câncer de próstata por hipofracionamento utilizando os protocolos de tratamento sugeridos por Fowler e seus colaboradores os quais são comparados com os protocolos utilizados por alguns centros especializados no tratamento do câncer de próstata.

No Capítulo 8 serão encontrados os protocolos otimizados de tratamento por radioterapia segundo o controle ótimo linear feedback. Neste capítulo são sugeridos alguns protocolos de tratamentos que podem ser menos agressivos ao paciente e que permitam a cura do tumor em menor tempo e com dose total de radiação menor, resultando com isso, uma economia considerável de recursos humanos e financeiros.

O último Capítulo é destinado as conclusões do trabalho e sugere trabalhos futuros.

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA DA MODELAGEM MATEMÁTICA DO TRATAMENTO DO CÂNCER

A resposta de um tumor a um dado tratamento depende de vários fatores, inclusive do grau de severidade da doença, o tipo de tratamento e a capacidade do sistema imunológico do próprio paciente em reagir à doença. A modelagem matemática desse processo é considerada uma poderosa ferramenta no desenvolvimento de novos regimes de tratamento. Nas últimas décadas esse tema tem sido abordado por muitos autores, que utilizaram uma variedade de modelos para descrever diversos tipos de tratamentos. No entanto, observamos em nossa pesquisa bibliográfica que a utilização da modelagem matemática tem acontecido nos casos de tratamentos através de quimioterapia. Nos tratamentos mais modernos de radioterapia a aplicação de modelos matemáticos não alcançou o mesmo grau de desenvolvimento. O objetivo deste trabalho é mostrar que utilizando a teoria do controle ótimo, é possível descrever protocolos de tratamento mais eficientes que os protocolos padrões utilizados na atualidade.

1.1 O que é o Câncer ?

O câncer se origina de uma única célula transformada, que sofreu algum tipo de mutação, seja por um agente externo ou interno ao organismo. Esta célula não obedece ao regulamento de diferenciação e proliferação celular, forma um clone, e continua a crescer sem respeitar as necessidades do corpo.

Durante uma divisão celular, as novas células copiam o código genético do DNA das células existentes. Na duplicação do DNA acontecem muitas mutações, muitas delas implicam em mudanças que não são detectadas na atividade metabólica do organismo e passam despercebidas pelos órgãos de vigilância imunológica. Outras podem determinar a morte destas células e, por conseqüência, também não

são detectadas. Apenas um pequeno número de mutações que ocorrem em genes específicos (geralmente aqueles responsáveis pelo crescimento, reparação e divisão celular) podem determinar o crescimento sem controle das células dando início ao tumor.

Então, o câncer é uma doença causada por danos no DNA e sua alteração do código genético, ao longo do tempo.

As células tumorais possuem características comuns a todos os tipos de câncer, como por exemplo, a perda do controle do crescimento celular e de suas funções no tecido saudável, infiltração nos tecidos adjacentes e formação de metástases, que são propagações irregulares de fragmentos da célula cancerígena para outras regiões ou órgãos distantes do tumor de origem, por via hematogênica ou linfática.

Dos casos de câncer conhecidos atualmente, 80% a 90% estão associados ao uso de produtos químicos e afins, ao consumo de certos alimentos e medicamentos ou ainda aos hábitos de saúde, como a exposição excessiva aos raios solares, causadores do câncer de pele, por exemplo. Os casos de câncer relacionados a fatores exclusivamente hereditários e étnicos são raros.

A aparição e crescimento do câncer em sua fase inicial é relativamente silenciosa e seus poucos sintomas se confundem facilmente com os produzidos por doenças banais. Somente quando o câncer se expande é que aparecem manifestações que permitem o seu diagnóstico.

Estima-se que 1g de tumor contenha aproximadamente 1 bilhão (10^9) de células e ocupe um volume de 1 cm^3 . Supondo que o tumor se desenvolve de uma única célula, quando alcança 1 cm^3 , isto significa que ele já completou 30 duplicações celulares. Mais 10 duplicações resultariam numa massa de 1 kg de tumor, que é o tamanho máximo que um tumor pode alcançar [10, 21]. (Ver Tabela 1.1).

O tratamento do câncer é complicado pela habilidade que as células tumorais têm de se espalhar pelos tecidos adjacentes. Todas as células tumorais devem ser removidas sem que as funções dos tecidos normais sejam prejudicadas. Se alguma célula sobreviver, pode-se desenvolver um novo tumor e, eventualmente

Tabela 1.1: Relação entre número de duplicações, número de células e tamanho do tumor.

Duplicações	Células	Gramas de tumor	Detecção
0	1	Nanograma	...
10	10^3	Micrograma	...
20	10^6	Miligrama	Microscópica
30	10^9	Gramas	Palpável *
40	10^{12}	Quilograma	Debilitação/Morte

* A menor massa de tumor clinicamente detectável tem 1 grama de peso e um centímetro cúbico de diâmetro [10, 21].

o reaparecimento da doença.

Atualmente, os tratamentos disponíveis para o câncer são:

- **Cirurgia:** é um tratamento local com o objetivo de remover o tecido doente e o mínimo possível de tecido saudável. Porém, pode haver disseminação das células tumorais para outras partes do corpo e estas células podem não ser detectadas e, então, a cirurgia não é suficiente para eliminar a doença completamente. Nesses casos associam-se outras modalidades de tratamento como a radioterapia ou a quimioterapia.
- **Quimioterapia:** Consiste na utilização de medicamentos que tem ação citotóxica (matam as células) essas drogas são introduzidas na corrente sanguínea para retardar o crescimento de células metastáticas ou aliviar os sintomas causados pelo crescimento do tumor.
- **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. A 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.

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.

- **Hormonioterapia:** é o uso de hormônios que restringem o crescimento de alguns

tumores. Pode ser utilizada como tratamento exclusivo, mas geralmente é associada com outras modalidades de tratamento.

1.2 O Câncer de Próstata

O câncer de próstata é o tumor maligno mais diagnosticado em homens com idade acima de 50 anos nos países desenvolvidos, como os Estados Unidos e Canadá, e a segunda causa de morte por câncer, atrás dos tumores de pulmão. No Brasil, conforme estimativas do Instituto Nacional de Câncer para o ano de 2006, o câncer de próstata permanece na 2^a colocação em incidência, atrás dos tumores de pele e, na mortalidade, é superado apenas pelo câncer de pulmão [24]. As modalidades terapêuticas disponíveis para o tratamento do câncer de próstata localizado envolvem a radioterapia, a cirurgia, a quimioterapia ou a hormonioterapia, isolados ou combinados entre si. O método selecionado depende de seu estágio, velocidade de crescimento, e da idade e saúde geral do paciente. Também é importante considerar os benefícios e potenciais efeitos colaterais para cada opção de tratamento. Todos esses fatores podem e devem ser completamente discutidos na busca da melhor opção de tratamento. Dentre as técnicas de tratamento citadas anteriormente, a radioterapia é a opção terapêutica mais indicada para este tipo de tumor.

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. Apesar do diagnóstico de câncer da próstata estar sendo realizado mais precocemente, uma grande porcentagem de pacientes já tem doença extra-capsular no momento do tratamento definitivo. Mais de 95 % dos tumores prostáticos são adenocarcinomas. A agressividade é determinada pela escala de Gleason, que atribui duas notas - de 1 a 5 - para as alterações estruturais da glândula. Os fatores de pior prognóstico do estágio da doença (estádio \geq que T3)

são: volume tumoral (favorável $\leq 4\text{cc}$) e os níveis séricos de antígeno prostático específico (*prostatic specific antigen*, PSA)(favorável ≤ 10)[14].

1.2.1 Aspectos fisiológicos

A próstata é um órgão pequeno mede aproximadamente de 4 a 6 cm de comprimento, fica localizado abaixo da bexiga e na frente do reto (ver Figura 1.1).

É um órgão sexual secundário responsável pela produção de um dos componentes do líquido seminal. Também, produz o PSA (*Antígeno Prostático Específico*), que tem a função biológica de auxiliar na reprodução humana.

Pode ser sede de dois processos distintos. O primeiro é o crescimento

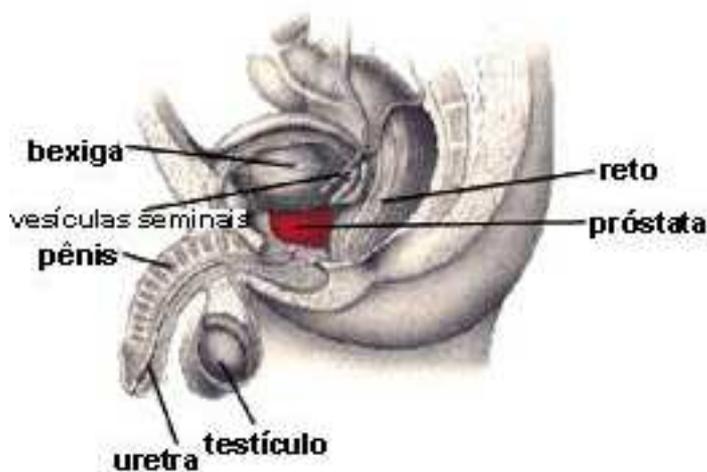


Figura 1.1: Ilustração do Aparelho Geniturinário, próstata (em vermelho).

benigno, chamado de hiperplasia, que acomete quase 90% dos homens após os 40 anos e que produz dificuldade para a eliminação da urina. O segundo é o câncer da próstata, que surge associado ou não ao crescimento benigno e que se manifesta quase sempre depois que os homens completam 50 anos.

1.2.2 Causas

Todo homem nasce programado para ter câncer da próstata, pois todos carregam em seu código genético os chamados "proto-oncogenes", que dão a ordem para uma célula normal se transformar em outra maligna. Isto só não ocorre indiscriminadamente porque a função dos proto-oncogenes é antagonizada por outro grupo de genes protetores, chamados de "supressores", dos quais os mais conhecidos são o p53 e o p21. Estes genes promovem o suicídio das células toda vez que elas sofrem um processo de degeneração maligna, num fenômeno conhecido como *apoptose* [51].

O câncer da próstata surge porque as múltiplas divisões celulares, que ocorrem em todos os seres vivos, acompanham-se de discreta fragmentação dos cromossomos, que vão se privando de parte do seu material genético. Com o decorrer dos anos acumulam-se perdas dos genes supressores, que libera a atividade dos proto-oncogenes e permite a degeneração das células prostáticas.

1.2.3 Diagnóstico do câncer de próstata

O câncer da próstata não produz sintomas nas fases iniciais. Com o decorrer do tempo podem surgir dificuldade para expelir a urina, jato urinário fraco ou aumento do número de micções. Estes sintomas são comuns nos casos de crescimento benigno, de modo que a presença deles não indica, necessariamente, a existência de câncer mas exige, no mínimo, uma avaliação médica [52].

A detecção precoce do câncer de próstata se faz por meio do exame anual, que deve ser feito a partir dos 50 anos, para a população geral, e 40 anos, para grupos de risco. Este exame é feito pelo toque retal digital, que pode identificar um nódulo tipicamente endurecido.

Recentemente, está sendo utilizada a análise da dosagem do PSA, que detecta 80% dos casos novos, é um teste muito útil no diagnóstico e seguimento do câncer de próstata que detecta uma substância do sangue que freqüentemente aumenta em casos de câncer de próstata e outras doenças da próstata.

O PSA é uma enzima produzida pela epitélio da glândula, é o melhor indicador para biópsia da próstata. Sua interpretação deve ser cuidadosamente individualizada. O nível de PSA até 4 ng/ml é considerado normal, de 4 a 10 ng/ml é considerado levemente elevado, níveis entre 10 e 20 ng/ml são considerados moderadamente elevados e acima de 20 ng/ml, altamente elevado. No diagnóstico cerca de 80% dos pacientes com câncer de próstata apresentam PSA acima de 4 ng/ml [57]. O PSA pode ainda variar de acordo com a idade, em indivíduos com menos de 60 anos, ele deve ser relacionado ao que é normal para a idade (2,5 ng/ml para a 4^a. década e 3,5 ng/ml para a 5^a.), enquanto um nível abaixo de 6 ng/ml deve ser considerado normal para homens com 70 anos ou mais.

Para a pesquisa das metástases devem ser realizados os exames hematológicos: hemograma, fosfatases ácida e alcalina, PSA hemossedimentação e creatinina. No diagnóstico por imagem, deve-se realizar: cintilografia óssea, tomografia ou ressonância magnética pélvica ou óssea se necessário radiografia de tórax.

1.2.4 Sistema de Estadiamento TNM

O método mais comum de estadiamento do câncer de próstata é o sistema de 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.

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 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.

Estágio	Descrição
T1a	Não palpável. Menos de 5% da amostra é maligna.
T1b	Não palpável. Mais de 5% da amostra é maligna.
T1c	Não palpável, mas PSA (Antígeno Prostático Específico) elevado.
T2a	Palpável. Circunscrito a menos da metade de um lobo.
T2b	Palpável. Afetando mais da metade de um lobo, mas não os dois.
T2c	Palpável. Tumor comprometendo os dois lobos.
T3a	Extensão extracapsular unilateral.
T3b	Extensão extracapsular bilateral.
T3c	Tumor que invadiu as vesículas seminais.
T4	Tumor que se disseminou além da próstata, nas estruturas adjacentes.
N	Tumor que se espalhou pelos linfonodos pélvicos.
M	Tumor que se espalhou além dos linfonodos pélvicos.

Tabela 1.2: Estádio clínico do câncer de próstata - TNM

A Tabela 2.1 mostra os estádios do câncer de próstata classificados de acordo com o sistema TNM.

Em geral, o estágio T1 (Figura 1.2) indica que o tumor é microscópico e não pode ser tocado no exame de toque retal. O estágio T2 se refere aos tumores que são palpáveis, mas parecem estar inteiramente circunscritos à glândula. O câncer T3 (Figura 1.2) já se disseminou além da próstata, invadindo as vesículas seminais, adjacentes à próstata. Os tumores T4 têm extensão ainda maior. O sistema avalia ainda se o câncer apresenta metástase nos linfonodos pélvicos (N) ou em locais distantes (M).

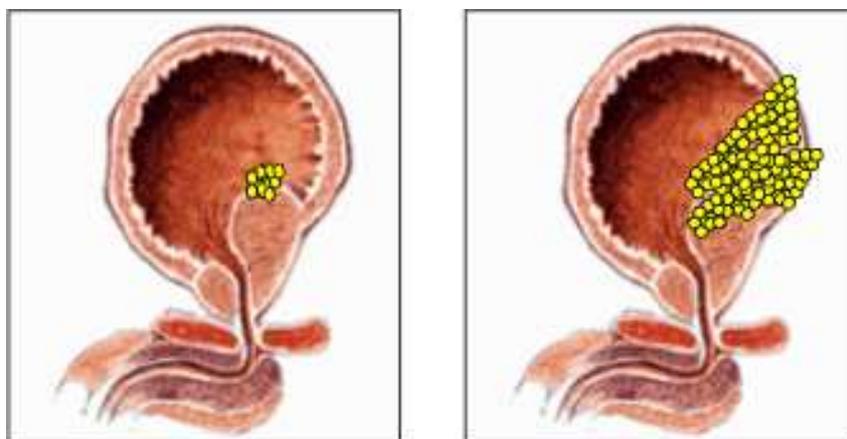


Figura 1.2: Estádio T1a (à esquerda). Estádio T3a (à direita).

1.2.5 Escala de Gleason e agressividade do câncer de próstata

Caso os testes diagnosticados e outros exames revelem um tumor maligno, o médico pode utilizar o sistema de graduação de Gleason para ajudar a descrever a aparência do tecido prostático canceroso.

Utilizando o sistema de graduação de Gleason, um patologista examinará o tecido prostático biopsiado com o auxílio de um microscópio. O patologista examinará a aparência das células cancerosas em comparação com as células prostáticas normais. Se as células forem bastante semelhantes ao tecido prostático normal, diz-se que são bastante diferenciadas e são consideradas como sendo de grau 1 (que têm comportamento menos agressivo) pela escala de Gleason. Isto significa que não é esperado que o tumor cresça rapidamente. Por outro lado, se as células em questão forem bastante irregulares e muito diferentes das células prostáticas normais, então serão menos diferenciadas e serão consideradas como sendo de grau 5, que geralmente apresentam um comportamento mais agressivo. Os graus 2-4 são utilizados para os tumores que se encontram entre os graus 1 e 5, com os números mais altos correspondendo a um crescimento tumoral mais rápido.

Pelo fato do tecido do câncer de próstata ser freqüentemente composto de áreas que têm graus diferentes, o patologista examinará rigorosamente as áreas que compõem a porção maior do tecido. Os graus de Gleason são então atribuídos aos dois padrões de células que ocorrem mais comumente. Uma vez que os dois graus tenham sido atribuídos, uma pontuação de Gleason pode ser determinada. Isso é feito através da somatória dos dois graus. A pontuação de Gleason terá como resultado um número entre 2 e 10. Quanto mais elevada a pontuação, maior será a agressividade do câncer.

A Figura 1.3 mostra a aparência das células cancerígenas de um tecido prostático biopsiado visto sob o olhar de um microscópio. A comparação com as células prostáticas normais, e a análise destas células cancerígenas é que determinarão o grau em que o tumor se encontra e sua agressividade segundo a escala de Gleason.

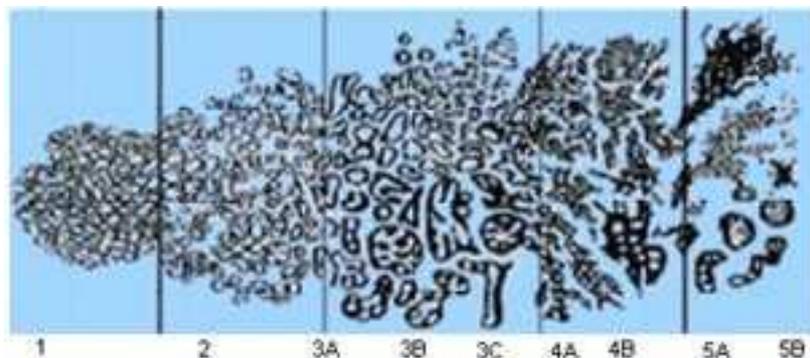


Figura 1.3: Sistema de Gleason para graduação histológica do câncer de próstata de acordo com a aparência das células cancerígenas do tecido prostático biopsiado.

A chance de disseminação do câncer para fora da próstata, causando danos aos outros órgãos (bexiga, reto e vesículas seminais), varia de acordo com a escala de Gleason: cerca de 25% para graus entre 2 e 4, 50% para Gleason de 5 a 7 e chegando a 75% para graus 8 à 10 [36].

1.2.6 O Crescimento Benigno

Após os 40 anos, 80% a 90% dos homens apresentam um crescimento benigno progressivo da próstata, a hiperplasia prostática, que estrangula o canal uretral e cria graus variados de dificuldade para expelir a urina. Nos casos extremos é necessária uma cirurgia para aliviar o desconforto urinário.

As causas do benigno da próstata não são completamente conhecidas. Contudo, pesquisas realizadas com animais já demonstraram que a testosterona está relacionada ao aparecimento do problema.

1.2.7 Prevenção

Segundo Srougi [51], talvez já seja possível evitar a hiperplasia da próstata. Alguns alimentos provavelmente interferem no crescimento da glândula. A soja, certos vegetais (tomate, brócolis, feijão, ervilha, etc.) e algumas frutas (abóbora e melancia) promovem no organismo um acúmulo de enterolactona, daidzeína e genisteína, substâncias que têm efeito inibidor sobre o aparecimento do câncer

prostático. A ingestão desses alimentos desde a adolescência poderia atenuar o desenvolvimento da glândula.

1.3 O Sistema Imunológico no Combate ao Câncer

A resposta imune do organismo humano se dá de duas formas: uma é a imunidade humoral (dependente de anticorpos) e a outra é a imunidade celular (dependente de células) [12].

O baço é um dos órgãos responsáveis pela vigilância imunológica contra o câncer, pois é capaz de reconhecer certas substâncias estranhas ao organismo, que passam por ele através do sangue.

O baço possui vasta população de linfócitos, macrófagos, e outras células do sistema imunológico. Entre as células normalmente encontradas nos linfonodos e no baço, estão as **células apresentadoras de antígenos** (normalmente os macrófagos), que reconhecem o material estranho ao corpo. Essas células estimulam os linfócitos T_4 (ou CD_4) a liberar certas substâncias (interleucinas e interferons) que estimulam outros linfócitos T (o "T" vem do Timo, onde essas células se desenvolvem) e outras células de defesa. Os **linfócitos B** transformam-se em plasmócitos, células produtoras de **imunoglobinas** (ou anticorpos), proteínas que se ligam especificamente a determinados antígenos.

Os anticorpos são mais ativos contra patógenos extracelulares, como a maioria das bactérias. Como as células cancerígenas são originadas da mutação das próprias células normais do organismo, o ataque a estas células infectadas é executado por outras células, representando a **imunidade celular**. As interleucinas estimulam os **linfócitos T_8** e os **linfócitos T "matadores"**, estes por sua vez, adquirem **ação citotóxica** e destroem as células cancerígenas ou células infectadas por vírus (Figura 1.4).

A medida em que o patógeno é eliminado do organismo a produção de células imunológicas diminui e as células remanescentes do combate ao câncer se transformam em *células de memória*. As células da linhagem B e da linhagem T

adquirem memória imunológica, podendo desencadear a resposta imune com mais rapidez e intensidade no caso de uma reincidência do tumor [12, 25, 42].

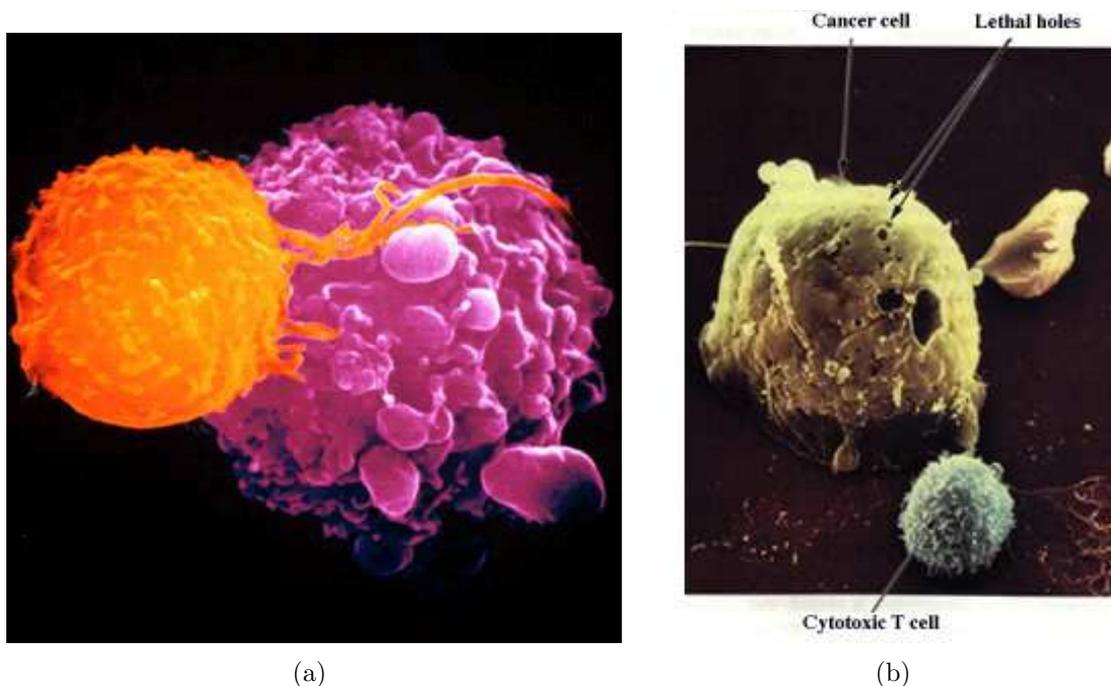


Figura 1.4: (a) Célula T do sistema imune (laranja) matando célula cancerosa (rosa). (b) Outro tipo de célula T, chamada de citotóxica (menor, verde), ataca uma célula cancerosa (maior, amarelada). Os "furos" indicados pelas setas são chamados de danos sub-letais. Foto do *Science Museum*.

O sistema imunológico também é responsável pela "limpeza" do organismo, ou seja, a retirada de células mortas, a renovação de determinadas estruturas e rejeição de transplantes ou enxertos.

Em alguns casos, a resposta imunológica pode falhar devido a diversos fatores, tais como [10]:

- A idade: um sistema imunológico imaturo ou senil.
- A massa tumoral que pode ser: muito pequena, insuficiente para estimular uma resposta imune, ou muito grande, superando a capacidade do sistema imunológico.
- As células tumorais podem liberar certas substâncias que suprimem a atividade imunológica, ou protegem a célula da vigilância imunológica.
- As células tumorais são capazes de "copiar" substâncias produzidas pelas células normais e, desta forma conseguem escapar da detecção, e ainda, invadir a medula

óssea, provocando a diminuição da produção de linfócitos.

- E por último, a resposta imunológica pode ser prejudicada pelo próprio tratamento, seja pelo uso de medicamentos ou pela depressão da resposta imunológica induzida pela radiação.

1.4 Oncologia e a Terapia de radiação

Logo após a descoberta do Raio-X pelo físico alemão, Whilhelm C. Roentgen em 1895, esta nova forma de energia rapidamente transformou-se em ferramenta para diagnósticos na medicina e vários clínicos começaram a desenvolver suas experiências com o uso da terapia do raio-x para tumores malignos. Em 1896 Lister na Inglaterra e Grubbe e Ludlam nos Estados Unidos sugeriram que os raios-x poderiam ser úteis no tratamento do câncer. As primeiras tentativas não tiveram grande sucesso. Entretanto, hoje a terapia de radiação é reconhecida como um importante instrumento no combate ao câncer.

A primeira demonstração experimental do benefício terapêutico da fracionamento veio do trabalho de Regaud e Ferroux em 1927. Eles mostraram que com a irradiação fracionada direcionada ao testículo de um carneiro, era possível esterilizá-lo com menos danos de pele do que depois de uma dose única.

Em 1929, Coutard alcançou as primeiras curas de tumores, usando regimes de baixa-taxa-dose fracionada que era individualmente adaptada dependendo da pele dos pacientes e da reação da mucosa. Seu trabalho foi responsável pela inovação definitiva da radioterapia fracionada que até então era realizada em doses grandes e únicas.

Os progressos da física médica na década de 30 permitiram quantificar as doses de radiação e estabelecer uma relação entre quantidade e efeito biológico.

Em 1944, Strandqvist publicou os resultados de observações clínicas que relacionavam o efeito das radiações sobre os tecidos e da dose com o tempo de administração e a distribuição desta no tempo.

Em 1976, J. F. Fowler publica os seus resultados experimentais e apre-

senta o primeiro modelo matemático capaz de explicar de forma eficiente a morte celular radio-induzida, cujos resultados foram baseados em experiências com ratos em laboratório.

No ano de 1994, Moonen e Bartelink [37] discutem as várias técnicas de regimes de fracionamento alterados, como o hiperfracionamento, o fracionamento acelerado e o hipofracionamento, bem como a razão pela escolha destes programas de radiação não padronizados.

O desenvolvimento da física e da engenharia nuclear proporcionaram um grande avanço na produção de materiais radioativos obtidos artificialmente, propiciando novas fontes (entre elas o cobalto 60) com diferentes características para uso em terapias. Esses avanços na área da física associados a uma melhor compreensão dos mecanismos bioquímicos da interação da radiação com a matéria trouxeram as bases teóricas para tratamentos que concentram grandes doses de radiação em um determinado volume alvo, protegendo os tecidos normais e lesando ao máximo os tumorais.

O desenvolvimento na engenharia de construção de aceleradores, que passaram a ser construídos em tamanhos apropriados para uso clínico e com grande variedade de energias e de tipos de radiação, representou um aumento significativo de opções de tratamento, cada vez melhores e mais otimizados.

Em 2003 Xiangkui Mu *et al.* [58], estudaram o efeito da fração de tempo na radioterapia intensiva modulada (IMRT). Em suas experiências foram utilizadas células do fígado de um hamster chinês para simular situações clínicas. A validade dos seus resultados experimentais foi verificada através do modelo linear-quadrático, que é modelo mais amplamente utilizado na literatura para descrever o efeito da morte celular radio-induzida.

Em 2003, Fowler *et al.* também defende em seu trabalho o uso dos regimes hipofracionados na análise de novos protocolos, sugerindo que testes realizados para radioterapia de câncer de próstata mostraram que a hipofracionamento apresentou um potencial de ganho terapêutico como também vantagens econômicas e logísticas.

1.4.1 O que é Radioterapia?

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. A quantidade de sessões, radiação utilizada e o tempo de exposição é determinada pelo tipo e tamanho do tumor.

É indicada para tratar tumores sólidos, mas também utiliza-se para o tratamento de leucemias e linfomas. Pode ser utilizada como tratamento isolado ou combinada a cirurgia e quimioterapia.

O tratamento radioterápico pode ser feito de duas maneiras:

- Teleterapia ou Radioterapia Externa: tratamento em que o paciente recebe a radiação de uma fonte externa. Ou seja, uma máquina emite a radiação que atinge o tumor (Figura 1.5 (a e b)). Nesse tipo de tratamento a radiação também atinge toda estrutura (tecidos e órgãos) que estiverem no trajeto do tumor.
- Braquiterapia ou Radioterapia de Contato: Na Braquiterapia a fonte de radiação é colocada no interior do corpo do paciente. Materiais radioativos, geralmente pequenas cápsulas, são colocadas junto ao tumor liberando doses de radiação diretamente sobre ele, afetando ao mínimo os órgãos mais próximos e preservando os mais distantes da área do implante (Figura 1.5 (c e d)).

A radioterapia externa é uma modalidade terapêutica que se baseia na utilização de radiação ionizante proveniente de aceleradores lineares. Este método de tratamento do cancro envolve a utilização de feixe elétrons ou raios-X de energias entre 100 keV e 50 MeV. Os elétrons são principalmente utilizados no tratamento de lesões superficiais (patologias cutâneas) ou de pouca profundidade, enquanto os raios-X são utilizados no tratamento de tumores malignos profundos, situados vários centímetros abaixo da pele. As técnicas de simulação Monte Carlo é uma importante

ferramenta no cálculo de doses de radiação absorvida em vários campos ligados à Medicina.

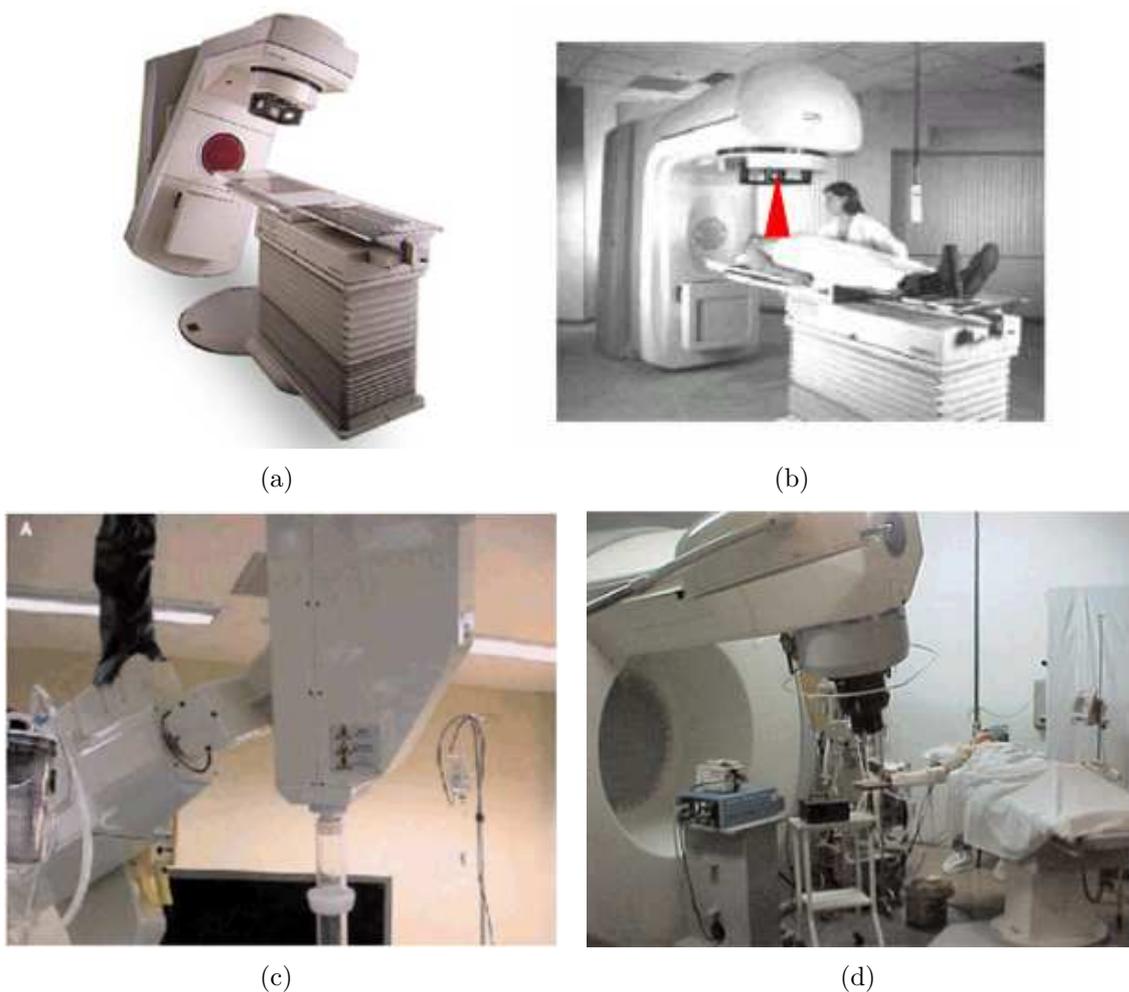


Figura 1.5: (a) Acelerador linear para Terapia de radiação externa. (b) Sala de Radioterapia. (c) e (d) Aparelho utilizado em Braquiterapia. Acelerador linear móvel com braço robótico, THE LANCET Oncology Vol. 5 March 2004.

1.4.2 Reações colaterais da Radioterapia

A mesma radiação que destrói os tumores, também agride as células saudáveis podendo causar efeitos colaterais. O tipo e a intensidade desses efeitos variam de acordo com a área tratada e a resposta do paciente ao tratamento.

Entre os efeitos colaterais mais frequentes estão: feridas na boca, vermelhidão da pele, diarreia, dor para urinar e boca seca.

1.4.3 Princípios Básicos em Radioterapia

A radioterapia é um método capaz de destruir células tumorais, empregando feixes de radiações ionizantes. Uma dose pré-calculada de radiação é aplicada, em um determinado tempo, a um volume de tecido que engloba o tumor, buscando erradicar todas as células tumorais, com o menor dano possível para as células normais circunvizinhas, à custa das quais se fará a regeneração da área irradiada. Ou seja, o objetivo da radioterapia é a morte celular, isto é, a perda da capacidade proliferativa e a perda da integridade reprodutiva através dos mecanismos de lesões no DNA, como o acúmulo de danos letais e sub-letais (alteração no DNA que impede a divisão e reprodução celular).

As radiações ionizantes são eletromagnéticas ou corpusculares que carregam e depositam energia. Ao interagirem com os tecidos, dão origem a elétrons rápidos que ionizam o meio e criam efeitos químicos como a hidrólise da água e a ruptura das cadeias de DNA. A morte celular pode ocorrer então por vários mecanismos, desde a inativação de sistemas vitais para a célula até sua incapacidade de reprodução.

Considerando que os tecidos normais tendem a repopular as regiões irradiadas com mais facilidade que os tumorais, embora os tumores também o façam, mas como existe muito mais tecidos sadios do que tumorais nas regiões irradiadas, então esta característica favorece o tratamento por radioterapia.

A resposta dos tecidos às radiações depende de diversos fatores, tais como a sensibilidade do tumor à radiação, sua localização e oxigenação, assim como a qualidade e a quantidade da radiação e o tempo total em que ela é administrada. Para que o efeito biológico atinja o maior número de células tumorais e a tolerância dos tecidos normais seja respeitada, a dose total de radiação a ser administrada é habitualmente fracionada em doses diárias iguais, quando se usa a terapia externa.

A Dose absorvida (D) é a energia depositada por unidade de massa do meio. Exprime a quantidade de energia que uma radiação ionizante comunica a uma determinada quantidade de matéria. Uma unidade especial para a dose absorvida é

o rad (Radiation Absorbed Dose ou Dose Absorvida de Radiação). Define-se como uma dose de 100 erg de energia por grama de matéria. No Sistema Internacional a sua unidade é J/kg a que foi dado o nome de gray (Gy). Um gray é a absorção de 1 Joule de radiação por 1 kg de matéria.

1.4.4 Interação biológica da radiação

Os efeitos biológicos da radiação ionizante resultam principalmente em danos no DNA. Quando a radiação ionizante é absorvida pelo meio biológico, ela pode interagir diretamente com os alvos críticos das células. Os átomos desse alvo sofrerão excitação, ou seja, a mudança de órbita dos elétrons no átomo, e, principalmente, ionização, que consiste na ejeção de elétron do átomo. Este elétron inicia uma cadeia de eventos que levam à alteração biológica. Observa-se, assim o chamado *efeito direto* da radiação, que constitui cerca de 30% de seu efeito biológico. A radiação pode também interagir com um dos principais constituintes do meio intracelular - a água - produzindo radicais livres. Nesse caso, temos o *efeito indireto* que corresponde a aproximadamente 70% de seu efeito biológico (Ver Figura 1.6).

Na Figura 1.6 a estrutura do DNA é mostrada esquematicamente: as

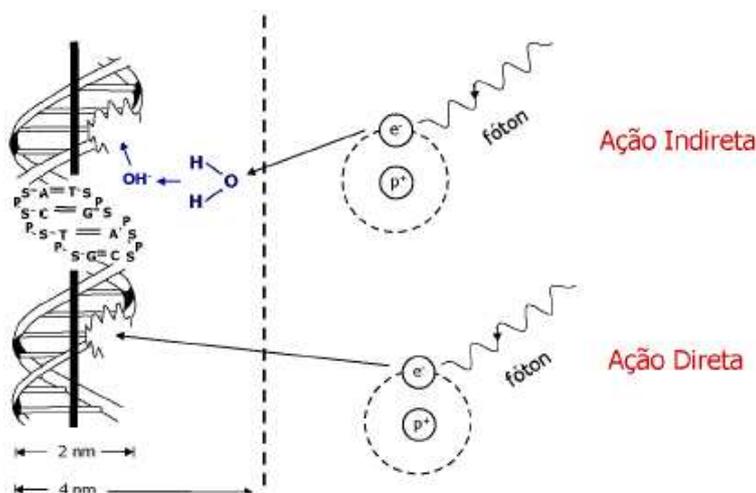


Figura 1.6: Esquema do mecanismo de lesão celular retirado de Hall E. J [21].

letras S, P, A, T, G, e C representam açúcar, fósforo, adenine, timine, guanine, e citosine, respectivamente. Na ação direta um elétron secundário resultante da absorção de um fóton de raio-x interage com o DNA para produzir um efeito. Na ação indireta o elétron secundário interage com uma molécula de água para produzir um radical hidroxil (OH^-), que por sua vez provoca outros danos para o DNA. A hélice de DNA possui um diâmetro de cerca de 2 nm. Estima-se que os radicais livres formados em um cilindro cujo diâmetro é o dobro da hélice do DNA podem afetar este DNA.

A radiação ionizante interage de modo não-seletivo e com qualquer componente celular. Porém, na literatura, há dados consistentes que indicam que o DNA é um dos alvos mais importantes para os efeitos citotóxicos da radiação. Considera-se que as células suportem mais ou menos a mesma quantidade de quebras duplas por gray de radiação. O que diferencia na resposta é a capacidade e a fidelidade do reparo dessas alterações do DNA. Esse é um dos principais fatores que influenciam nas diferentes radios sensibilidades dos tecidos.

Considerando a célula individualmente, podem ocorrer alterações no DNA, como quebras simples e duplas; nos cromossomos, em fragmentos acêntricos, dicêntricos, anéis e translocações; nas membranas, por peroxidação lipídica; e no estímulo da transdução de sinais, que levam à expressão de genes e produção de proteínas. Essa cascata relaciona-se com funções-chave que permitem à célula sobreviver ou não após a irradiação.

Considerando os tecidos, a posição das células no ciclo celular é crítica para a resposta destes à radiação.

A fase de mitose (M) é muito sensível à radiação, pois existe grande possibilidade de "fixação" da lesão radio-induzida. Isso deve decorrer da grande compactação do DNA, que torna as lesões inacessíveis às enzimas reparadoras e dificulta o reparo. A fase de síntese (S) é a menos radiosensível possivelmente em razão da duplicidade do conteúdo informacional, o que poderia tornar viável a atuação dos mecanismos de reparo. A radiação provoca retardo em G2/M, que provavelmente acontece para haver o reparo da lesão radio-induzida, antes da divisão

às células malignas. Devido a sua eletroafinidade o oxigênio liga-se avidamente aos elétrons gerados na ionização do DNA, causando danos a esta molécula. A presença de quantidades adequadas de oxigênio aumenta sua sensibilidade em 3 vezes (efeito oxigênio, ou OER - *Oxygen Enhancement Ratio*).

É muito difícil estabelecer uma relação de causalidade entre radiosensibilidade e radiocurabilidade. Tumores de resposta tardia à irradiação, isto é, de regressão lenta após serem irradiados, podem desaparecer após certo tempo de tratamento (tumores de próstata) e tumores agudamente responsivos podem repopular rapidamente após uma "resposta completa" (carcinomas indiferenciados de pulmão).

O controle local de um dado tumor, por ser de natureza estatística, é função da quantidade de células clonogênicas existentes quando no início do tratamento. Quanto maior o número de células maior será a dose de irradiação necessária para o controle. Assim a radiosensibilidade tecidual e a radiocurabilidade tumoral fundamentam a escolha do tratamento radioterápico. O índice terapêutico de um plano radioterápico é obtido a partir da probabilidade de lesar os tecidos normais adjacentes e a de curar o tumor.

Devido a vários defeitos metabólicos inerentes à sua atividade mitótica das neoplasias a regeneração tende a ser menos eficaz para danos sub-letais. Tecidos normais tendem a se recuperar entre duas aplicações, desde que haja um intervalo de ao menos 4 horas, enquanto que os tumorais tendem a demorar mais ou não o fazem.

1.4.5 Ensaios preditivos de resposta radiobiológica

Nos últimos anos, está sendo observado um grande interesse da medicina na determinação daqueles fatores que permitam prever a resposta e a toxicidade dos tratamentos radioterápicos. As vantagens potenciais destes tipos de estudos seriam a determinação de tratamentos mais adequados para pacientes individuais, assim como a respectiva tomada de medidas preventivas para aqueles pacientes mais "radiossensíveis", aos quais se espera uma menor tolerância ao tratamento.

Um ensaio preditivo de resposta (ou toxicidade) poderia ser obtido como aquele que se realiza com amostras procedentes de células de tumor e de tecido sadio e cujo resultado se correlaciona com a resposta do paciente à radioterapia. 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 (Figura 1.8) e assim são determinados os parâmetros da radiosensibilidade.

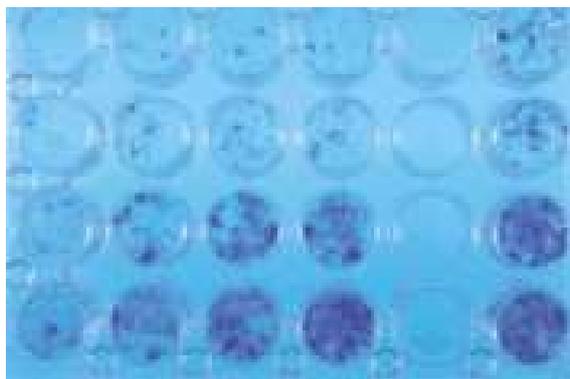


Figura 1.8: Placa com cultivo de células tumorais (*in vitro*) irradiadas com doses de 1–4 Gy.

1.5 A Modelagem Matemática na Radioterapia

O requisito principal para um modelo matemático satisfatório de qualquer processo é que as equações devem fornecer uma avaliação precisa e razoável do fenômeno estudado independentemente do grau de complexidade e das condições iniciais do mesmo. Em geral, técnicas de modelagem matemática devem responder a pergunta "e se" quando aplicadas a modelos numéricos.

Diferentemente do caso de física, engenharia e biologia, a aplicação de tais modelos em medicina tem sido limitada. As formas de decisão médicas exigem normalmente uma combinação de conhecimentos e experiência a fim de analisar e interpretar sintomas, sinais físicos, imagens e parâmetros bioquímicos. Esta forma de decisão é inadequada em processos não-lineares complexos, até certo ponto os métodos computacionais são indicados.

Historicamente exemplos de modelagem podem incluir relações deter-

minísticas entre velocidade, distância e tempo, enunciado por Galileu e Newton.

Hoje em dia, modelos determinísticos são habitualmente usados em projetos computadorizados de carros, aeronaves, produção industrial, e assim por diante. Muitos dos mecanismos Newtonianos envolvem um balanceamento da posição das forças para que soluções otimizadas possam ser encontradas, usando o cálculo diferencial.

Existem interesses paralelos para a otimização do tratamento do câncer por radioterapia, onde o efeito citotóxico da radiação deve ser equilibrado de tal forma que o tratamento seja mais nocivo para o tumor do que para as células normais, e também o tempo total de tratamento deve ser equilibrado contra a reprodução das células tumorais.

1.5.1 Qual a importância da Modelagem Matemática na Radioterapia?

Os tratamentos de radioterapia normalmente seguem prescrições padrão (derivadas empiricamente), sendo muito pequeno o uso de modelos na prescrição de tratamentos por radioterapia. Isto se deve em parte ao fracasso de formulações antigas e em parte por causa da falta de dados radiobiológicos precisos para pacientes individuais. O desenvolvimento de modelos a partir de dados realísticos proporcionarão inevitavelmente um maior uso de técnicas de modelagem.

A falta do uso da modelagem na prescrição de tratamentos é marcado pelo contraste do uso existente da matemática em tratamentos planejados, dosimetria e ciência de processamento de imagens. Este paradoxo provavelmente reflete o mal entendido da suposição que a matemática pode ser usada para formular a descrição do processo físico, mas não a descrição de eventos biológicos.

O desenvolvimento de técnicas em radioterapia podem introduzir mudanças não só físicas mas também em diferentes aspectos como por exemplo, dose por fração, taxa de dose, tempo global, e assim por diante. Dentre as inúmeras mudanças é difícil estimar qual delas possui uma maior influência nos resultados clínicos. Tais situações exigem o uso da modelagem para estimar as contribuições

das variações separadas de mudanças físicas e para os parâmetros biológicos no resultado do tratamento. A alternativa é executar uma série complexa de tentativas clínicas aleatórias: tais aproximações exaustivas podem não só tomar muitos anos para realizá-las, mas também consumir recursos consideráveis.

A modelagem matemática deveria ocupar um papel central no processo de decisão quando múltiplos parâmetros contribuem para o resultado da radioterapia. A Modelagem Matemática pode ser usada para:

- (a) identificar protocolos de tratamento potencialmente perigosos;
- (b) otimizar os resultados do tratamento;
- (c) elaboração de projetos clínicos mais eficientes;
- (d) reduzir os efeitos colaterais da radiação, tornando o tratamento menos doloroso ao paciente.

A Modelagem Matemática pode ser o elo de ligação entre as relações existentes entre a radiação física, a genética, os parâmetros radiobiológicos e os fatores clínicos o que conseqüentemente resultará no controle ótimo do tratamento de câncer.

1.5.2 Fracionamento em Radioterapia

Até 1920, a Radioterapia era realizada com a distribuição de uma dose grande e única. A justificativa biológica era a suposição de que a recuperação do dano causado pela radiação era mais eficiente em células de tumor de crescimento rápido do que em tecidos normais. O medo que havia entre os especialistas era de que uma dose fracionada pudesse causar danos no tecido normal por causa de acumulação dos danos da radiação.

Alguns anos depois iniciou-se o uso de tratamentos fracionados através de frações múltiplas de baixa-taxa-dose. Supôs-se que a fracionamento aumentaria a chance das células de tumor serem irradiadas na fase mitótica mais sensível.

A primeira demonstração experimental do benefício terapêutico da fracionamento veio do trabalho de Regaud e Ferroux em 1927. Eles mostraram que com a irradiação fracionada aplicada ao testículo de um carneiro era possível esterilizá-lo com menos danos de pele que se aplicasse uma dose grande e única.

Em 1929, Coutard alcançou as primeiras curas de tumores sólidos, principalmente de cérebro e garganta, usando regimes de baixa-taxa-dose fracionada que era individualmente adaptado dependendo da pele dos pacientes e da reação da mucosa.

Seu trabalho foi responsável pela inovação definitiva da radioterapia fracionada. Baseado em motivos econômicos, porém, muitos centros tiveram que interromper o método de baixa-taxa-dose fracionada original de Coutard em favor do tratamento de alta-taxa-dose.

Baclesse, que sucedeu Coutard no Instituto Curie, demonstrou que o tamanho da fração em lugar a taxa-dose teve maior influência na intensidade de reações agudas da pele. Ele mostrou também que as reações mucosais da pele poderiam ser evitadas estendendo o tempo de tratamento global.

Este é o método de Baclesse que forma a base do que é chamado atualmente de "fracionamento convencional".

O fracionamento do tratamento é a divisão da dose total em várias aplicações cada uma com doses menores. As características importantes do fracionamento são a dose por fração, o número de frações, e a frequência das aplicações.

O fracionamento é importante para que as células normais recomponham-se após cada fração (reparo). Efeitos agudos ou tardios observados com dose única, podem ser reduzidos com o fracionamento. O fracionamento aumenta a diferença na taxa de recuperação entre células normais e tumorais, desta forma ocorre uma melhor oxigenação após cada fração. Não se sabe ao certo qual o melhor intervalo entre cada fração, sabe-se porém, que este intervalo não pode ser muito grande, o que possibilitaria a ocorrência de uma re-população significativa de células tumorais entre as frações.

1.6 Modelos de Resposta Radiobiológica

Esta seção é reservada para a apresentação de dois modelos de resposta radiobiológica utilizados para descrever os efeitos da radioterapia para a morte celular radio-induzida. Na seção 1.6.2 é dada uma atenção especial ao modelo Linear Quadrático que será utilizado para a modelagem do tratamento por radioterapia no presente trabalho.

1.6.1 Modelo da Lei de Potência

A separação dos componentes do tempo, fracionamento e o efeito dominante do fracionamento explicam a lei de potência proposto por Ellis (1969) aplicada só para efeitos agudos de pele (eritema e descamação) e não para efeitos tardios como fibroses. Ainda assim, este modelo formou a base de outros métodos empíricos para ajuste da dose total para mudanças de tempo ou número de frações globais.

Neste modelo, a dose total (D) para um regime de fracionamento sugerido é obtida pelo produto entre a dose padrão nominal (NSD), o número de frações (N) e o tempo de tratamento global (T). A equação que representa a lei de potência é dada por:

$$D = NSD \cdot N^x \cdot T^y \quad (1.1)$$

Aqui, NSD (*Nominal Standard Dose*) é uma constante (proporcional ao tecido que está sendo irradiado).

Os dados ajustados deram os respectivos valores de $x = 0,24$ (para 5 frações por semana) e $y = 0,11$.

Este modelo puramente empírico exigiu modificações significativas para aplicações em tecidos tardios (um aumento no fracionamento e uma redução no tempo exponencial, respectivamente). Este modelo é muito rígido para tecidos biológicos complexos, não pode ser extrapolado para todos os tecidos, libera erros nos números de frações baixas e superestima o aumento da dose total com hipofracionamento [26].

1.6.2 Modelo Linear Quadrático

O modelo Linear Quadrático (LQ) de efeito de radiação, proposto por Douglas e Fowler (1976), provavelmente é o melhor modelo atualmente disponível [26]. Originalmente era um modelo empírico usado para ajustar os danos de radiação nos cromossomos e supressão do crescimento do tumor. O uso de coeficientes separados (α e β) para os tipos separados de danos da radiação letal, relaciona ambas em uma única fração de tratamento para o processo de fracionamento em radioterapia. O modelo é adaptável para os diferentes tipos de tecidos (de resposta precoce ou tardia) e satisfaz de forma eficaz este requisito quando uma dose isolada não aumenta continuamente o número de frações.

O modelo LQ foi deduzido inicialmente de dois princípios separados:

- (i) Dano na base do DNA por uma alta transferência linear de energia (LET) ionizante ou por duas interações de baixa transferência linear de energia ionizante;
- (ii) Reparo nos eventos moleculares, ou formação de taxas não reparáveis e dano no DNA potencialmente reparável e processos de reparo [26].

A partir dos resultados obtidos de vários experimentos, observou-se uma redução na fração de células sobreviventes na medida em que se aumentava o tamanho da dose por fração. Admitindo que o efeito da radiação apresenta um decaimento exponencial obteve-se uma curva de regressão (polinômio de grau 2) para o ajuste dos parâmetros α e β .

Neste modelo, a fração de células sobreviventes (S) é expressa por:

$$S = e^{-(\text{número de lesões letais})}, \quad (1.2)$$

e o modelo LQ tem a forma

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2}, \quad (1.3)$$

onde α e β são constantes que representam o sistema biológico.

O logaritmo (negativo) da fração sobrevivente é então relacionado a dose de radiação como

$$-\ln(S) = \alpha D + \beta D^2, \quad (1.4)$$

onde D é a dose única.

O termo $-\ln(S)$ pode ser substituído por E , definido como o \log_e de células mortas por radiação de forma que:

$$-\ln(S) = E = \alpha D + \beta D^2. \quad (1.5)$$

Para radioterapia fracionada

$$E = n(\alpha d + \beta d^2), \quad (1.6)$$

onde n é o número de frações e $D = nd$ é a dose total.

O modelo LQ padrão assume a existência de 2 componentes fundamentais para explicar a morte celular radio-induzida, utilizando um número mínimo de parâmetros ajustáveis: um linear (α), proporcional a dose utilizada e outro quadrático (β), proporcional ao quadrado desta dose [21]. O conhecimento destes 2 fatores e a inclusão dos mesmos em equações relacionadas a curva de sobrevivência celular, levou a conclusão que as contribuições linear e quadrática para a morte celular são iguais a uma dose caracterizada pelo índice α/β , esta razão é a grandeza mais importante dentro da radioterapia, pois o conhecimento de valores específicos para cada tipo de tumor possibilita o uso de protocolos mais eficientes para o controle do câncer [21].

Nesta dose, os danos causados por ambos os componentes são idênticos. Pelo fato do índice α/β ser utilizado para quantificar a sensibilidade dos tecidos ao fracionamento, às vezes é denominado "capacidade de reparo". Ou seja, a clássica análise das curvas de sobrevivência mostra que, para tecidos de resposta precoce e para tumores em geral, o índice α/β é alto (entre 7 Gy e 10 Gy) e caracterizado por uma curva alargada, e que para tecidos de resposta tardia, tal índice é pequeno (entre 1 Gy e 3 Gy) e caracterizado por uma curva "curta" (Figura 1.9). Este encurtamento da curva é promovido pelo componente quadrático (β) e resulta em um efeito protetor, quando da divisão da dose [21].

De maneira geral, os Tumores encontram-se agrupados com os Tecidos de Resposta Precoce devido ao seu elevado índice α/β . Para os efeitos precoces, o índice é elevado, devido à dominância de α a doses baixas; por outro lado, para

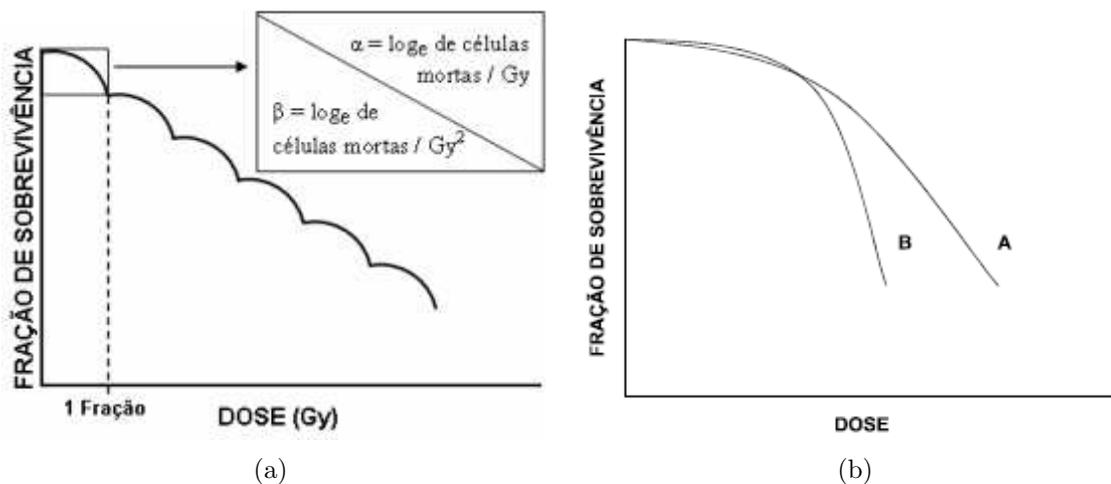


Figura 1.9: (a) Curva de sobrevivência clássica para um regime multi-fractionado, no qual a dose total de irradiação é fornecida em frações idênticas, separadas por um período de tempo longo o suficiente que permita o reparo do dano sub-letal entre as frações. (b) Relação Dose-Resposta clássica para (A) Tumores e Tecidos Normais de Resposta Precoce e (B) Tecidos Normais de Resposta Tardia.

os efeitos tardios, o índice é baixo em decorrência da dominância de β nas doses elevadas.

1.6.2.1 Determinação dos parâmetros α e β do modelo LQ

Os parâmetros biológicos α e β do modelo LQ geralmente são obtidos mediante experimentos realizados *in vitro* e com ratos em laboratório. Este experimento consiste basicamente na aplicação de uma fração de dose única em células cancerígenas, irradiadas com doses em diferentes níveis com uma taxa-dose constante (geralmente, 2 Gy/min)[58]. Desta forma é obtida a fração de células sobreviventes (S) por dose de radiação e, a partir da análise do gráfico de E por D é feita a regressão da curva de sobrevivência e os parâmetros α e β do modelo LQ são ajustados através do método de mínimos quadrados, [21, 27, 58].

A Figura 1.10 mostra um exemplo de como são realizadas estas experiências com ratos em laboratório.

A primeira experiência, neste sentido, foi realizada por Douglas e Fowler 1976, e os resultados destas experiências podem ser vistos na Figura 1.11.



Figura 1.10: Imobilização dos animais em dispositivos plásticos, acoplados a um suporte de madeira, de modo que apenas a região da cabeça e pescoço estivesse no campo da radiação.

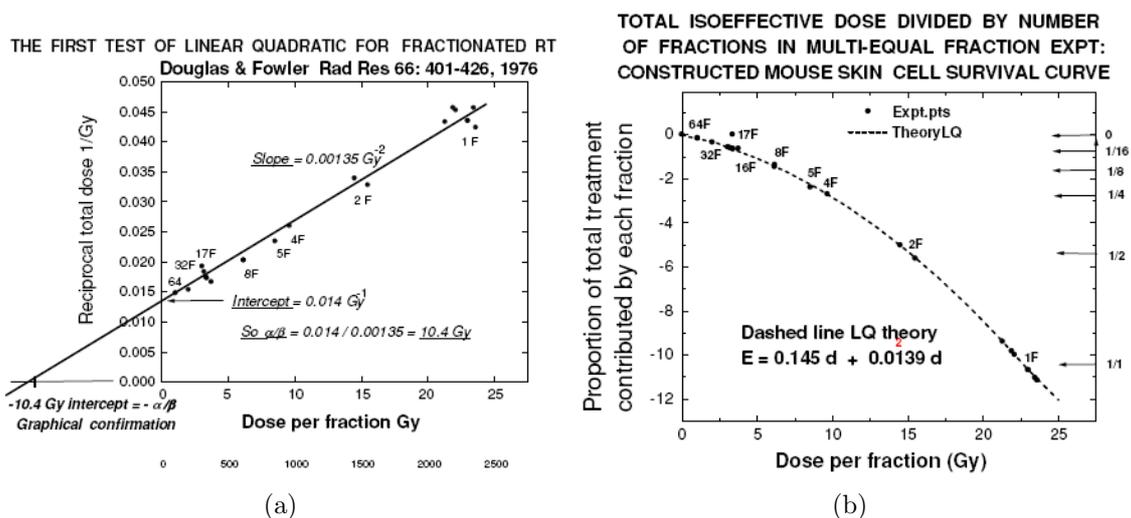


Figura 1.11: (a) Gráfico da dose total recíproca contra dose/fração, das equações do modelo LQ (1.4) e (1.5). (b) Curva de sobrevivência celular.

Na Figura 1.11(a) o \log_e de células mortas é dado por $E = n(\alpha d + \beta d^2)$; então $E/nd = \alpha + \beta d$ onde n é o número de frações, d (Gy), é a dose total. O intercepto no eixo Y é E/α e o declive é E/β , então sua relação dá α/β .

Na Figura 1.11(b) a curva de sobrevivência celular é obtida dividindo-se cada dose total iso-efetiva pelo número de frações, e plotando como uma função de dose-por-fração, representando a proporção total \log_e de células mortas por tamanho de fração.

As grandezas importantes do modelo LQ é a razão α/β e a fração de células sobreviventes após o tratamento ou após uma dada aplicação da ra-

dição. Porém, um dos aspectos relevantes deste modelo é a necessidade de se realizar correções na fração de células sobreviventes devido a fenômenos biológicos bem conhecidos ligados à radioterapia, tais como: reparo, repopulação, reoxigenação e redistribuição (conhecidos como os 4 Rs da Radioterapia).

1.6.2.2 *Reparo*

Para descrever o efeito biológico do tratamento dado com baixa-taxa-dose ou com muitas sub-frações em cada fração, correções devido ao reparo incompleto de danos sub-letais devem ser distribuídos no modelo LQ. Muitos modelos diferentes foram desenvolvidos para explicar o reparo celular. Comum para a maioria deles é que eles basicamente multiplicam o termo quadrático no modelo fracionado LQ por uma função corretora G .

Assim a equação (1.6) pode ser reescrita como:

$$E = n(\alpha d + G\beta d^2), \quad (1.7)$$

onde G é uma correção para o reparo incompleto.

Na literatura existem vários modelos sugeridos para esta função corretora. Alguns modelos são projetados para corrigir com baixa ou moderada taxa de dose durante a irradiação, outros admitem que a taxa-dose é alta, mas a dose ao contrário é distribuída em várias frações repetidas com espaçamento de tempo muito pequeno para recuperação completa. Neste caso, o tempo entre as frações é variado nos modelos.

Em Lea-Catcheside são apresentados alguns modelos utilizados para a correção de taxa-dose baseada em dados de irradiação contínua com taxa-dose baixa ou moderada.

O modelo mais utilizado no meio científico para a função de correção do reparo incompleto (G) é apresentada da seguinte forma:

$$G = (2/D^2) \int_{-\infty}^{\infty} R(t) dt \int_{-\infty}^t e^{-\lambda(t-t')} R(t') dt', \quad (1.8)$$

onde, $R(t)$ é taxa-dose para um determinado número de frações, D é a dose total, e λ é a taxa de reparo constante.

Uma equação mais simplificada para a função G pode ser vista em [31]:

$$G = \frac{\lambda}{(\lambda + \mu)}, \quad (1.9)$$

onde λ é a constante de decaimento e μ é a constante de reparo.

Se o tempo de irradiação é muito pequeno, então considera-se $G = 1$, ou seja, é considerado como um reparo completo, mas para os tratamentos prolongados $G < 1$ (geralmente $G \approx 10^{-3}$).

Maiores detalhes sobre a função de reparo G podem ser vistos nos trabalhos [31, 48, 49].

1.6.2.3 Repopulação

De acordo com Jones e Dale [27] a inclusão do efeito da repopulação das células durante o tratamento é considerado por muitos autores como um importante avanço no uso do modelo LQ.

A repopulação de células clonogênicas é descrita pelo modelo crescimento populacional de Malthus através da seguinte equação:

$$\frac{dN}{dt} = rN \quad (1.10)$$

onde $r > 0$ é a taxa de crescimento e N é o número de células clonogênicas.

A solução analítica da equação (1.10) é dada por:

$$N(t) = N(0)e^{rt}, \quad (1.11)$$

onde $N(0)$ é o número inicial de células clonogênicas e r pode ser encontrado através da seguinte fórmula:

$$r = \frac{\ln 2}{T_{\text{pot}}}, \quad (1.12)$$

onde o T_{pot} é tempo potencial de duplicação celular. Ignorando-se a perda espontânea de células, têm-se:

$$T_{\text{pot}} \text{ in vitro} \simeq T_{\text{pot}} \text{ in vivo}.$$

Incluindo o efeito da repopulação das células clonogênicas a matança de células (1.6), pode ser reescrita de forma simplificada como:

$$E = n(\alpha d + \beta d^2) - \frac{\ln(2)}{T_{\text{pot}}}, \quad (1.13)$$

Para tecidos de resposta rápida ($\alpha/\beta = 10$ Gy) o T_{pot} está em torno de 5 dias, para tecidos de resposta lenta ($\alpha/\beta = 1-5$ Gy) o T_{pot} pode chegar até 125 dias. Para tumores prostáticos o T_{pot} médio é 42 dias [7, 15]. Estima-se que o T_{pot} para tecidos de resposta lenta é tão grande que a repopulação é considerada quase nula.

Outros modelos ainda, levam em conta o fator perda celular (CLF) que pode ser definido como a probabilidade em que as células tumorais morrerão por outras causas tais como, hipoxia, insuficiência de nutrientes e outros fatores do crescimento.

1.6.2.4 Hipoxia

A falta do oxigênio reduz a matança celular, quantidades adequadas de oxigênio aumentam a sensibilidade das células tumorais em até 3 vezes (efeito oxigênio, ou OER - *Oxygen Enhancement Ratio*).

De acordo com Brenner [7] admite-se que o oxigênio altera o efeito da dose e uma modificação simples na equação (1.6) descreve o fenômeno da hipoxia dado pela seguinte equação:

$$E = n \left(\frac{\alpha d}{q_\alpha} + \frac{\beta d^2}{q_\beta^2} \right), \quad (1.14)$$

onde q_α e q_β são respectivamente os valores limitantes do OER em pequenas e grandes doses por fração.

A equação acima descreve a matança de células que ocorre no interior de tumores hipóxicos, dependendo dos valores de q_α e q_β esta taxa de matança pode ser maior ou menor.

1.7 Modelos de crescimento de tumores sólidos

Nos últimos anos, vários autores têm demonstrado o interesse no uso de modelos matemáticos para descrever a dinâmica de crescimento de um tumor [1, 13, 32, 53, 49].

A maioria dos modelos experimentais de crescimento de tumores apresentam as seguintes fases em comum [60]:

1. Uma fase inicial, durante a qual as células tumorais crescem quase-exponencialmente.
2. Uma fase onde ocorre a formação de um núcleo necrótico, acumulação de células latentes ao redor deste núcleo e separação de células multiplicativas na periferia.
3. Uma fase onde a taxa de crescimento começa a diminuir e o tumor tende a um diâmetro máximo.

A dinâmica do crescimento, na maioria das vezes, é baseada em modelos clássicos, como o modelo logístico de Verhulst, competição entre espécies de Lotka Volterra ou exponencial de Gompertz. Segundo Pillis e Radunskaya [45] o modelo de Gompertz é muito popular em oncologia.

Nesse modelo, o crescimento de um tumor sólido é dado por:

$$\frac{dT}{dt} = \gamma T \qquad \frac{d\gamma}{dt} = -\alpha\gamma, \qquad (1.15)$$

onde $T > 0$ é o volume do tumor e γ é a taxa efetiva de crescimento, que decresce exponencialmente de acordo com a hipótese de que as células do interior do volume tumoral não têm acesso ao oxigênio e outras substâncias necessárias para sua replicação.

Fister e Panetta [13], usaram uma extensão do modelo de Gompertz para descrever o crescimento do tumor e o efeito do tratamento por quimioterapia:

$$\frac{dT}{dt} = \lambda T \ln \frac{\theta}{T} - G(T, u(t)), \qquad (1.16)$$

onde T é o volume do tumor e λ é a taxa de crescimento, θ representa o tamanho máximo do tumor e $G(T, u(t))$ descreve a interação entre o tratamento prescrito pelo médico e o volume do tumor.

Como já foi mencionado, a dificuldade no desenvolvimento e aprimoramento de modelos matemáticos que descrevam o crescimento do câncer é a ausência de dados reais, ou mesmo experimentais. Bassanezi e colaboradores [4] propuseram um modelo para representar o crescimento de tumores sólidos constituídos de células replicativas (viáveis) e células diferenciadas (que não se dividem), relacionando seu tamanho com a população de células replicativas:

$$\begin{cases} \frac{dm}{dt} = \gamma m \left(1 + \frac{\ln p}{\ln a}\right) \\ \frac{dn}{dt} = \gamma(1 - y)(m + n) - \gamma m \left(1 + \frac{\ln p}{\ln a}\right) \\ m(0) = m_0 \quad n(0) = 0 \end{cases} \quad (1.17)$$

onde m é massa de células replicativas e γ sua taxa de crescimento, n é a população de células diferenciadas (tecido morto), y é a taxa de inibição devida a quantidade de tecido morto presente no tumor, p é a probabilidade das células serem viáveis. Para validar este modelo, foram feitas simulações numéricas e os resultados comparados com dados experimentais de crescimento de tumores sólidos provocados em ratos.

Sachs *et al.* [49], fazem uma análise dos modelos de equações diferenciais ordinárias utilizados para descrever o crescimento de tumores sólidos e ressalta a superioridade dos modelos de equações diferenciais parciais. Neste trabalho, ainda destaca o uso modelos "pouco sofisticados" para o estudo do tratamento de tumores e fazem um breve comentário sobre o modelo linear-quadrático, utilizado para descrever o tratamento por Radioterapia.

1.8 PSA, Gleason e taxa de crescimento do câncer de próstata

Nos últimos anos, vários autores estudaram a relação existente entre os níveis de PSA e o grau de diferenciação do tumor (escala de Gleason) com o volume e a extensão do câncer de próstata. Em geral, o volume do tumor está relacionado com sua extensão [36, 55]. Para um dado volume, a probabilidade de envolvimento capsular é maior que a de invasão das vesículas seminais, que, por sua vez, é maior que a probabilidade de metástase [36, 55].

O nível do 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 $\geq T3$). 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.

Swanson e colaboradores [55] desenvolveram um modelo matemático para a dinâmica dos níveis de PSA como uma função do volume do tumor. O modelo fornece uma possível explicação para o fato de que pacientes com tumores que crescem mais rapidamente, freqüentemente apresentam níveis baixos de PSA, conforme mostra a Figura 1.12.

Geralmente, tumores maiores têm grau de diferenciação alto e tumores pequenos, grau baixo, há uma tendência em supor que os tumores começam com um grau de diferenciação baixo e, quando alcançam um determinado tamanho, passam para um alto grau. Alternativamente, tumores podem começar com grau alto e, por causa de seu rápido crescimento, são detectados em tamanho avançado. Similarmente, tumores com grau baixo podem evoluir tão devagar que tendem a ser detectados em volumes pequenos.

Segundo publicação do INCA [36], graus de Gleason entre 2 e 4 signifi-



Figura 1.12: Taxa de crescimento do tumor em função do nível de PSA para um volume fixo de tumor, segundo o modelo de Swanson e colaboradores [55].

cam que o tumor provavelmente terá um crescimento lento, graus intermediários, entre 5 e 7, podem significar um tumor de crescimento moderado ou rápido e este crescimento vai depender de outros fatores, incluindo o tempo no qual o paciente tem o tumor. Graus entre 8 e 10 significam um tumor de crescimento muito rápido.

O crescimento do câncer de próstata varia entre os indivíduos, pois enquanto alguns tumores crescem rapidamente, outros permanecem estacionários. Numa tentativa de descrever esta diferença, a taxa de crescimento pode ser modelada em função de duas variáveis que estão, de alguma forma, relacionadas com o crescimento do tumor e variam entre os indivíduos: o nível de PSA e a escala de Gleason.

Castanho [9] utilizou o modelo de crescimento de tumores (1.16), sem considerar o tratamento, para descrever a modelagem da taxa de crescimento do câncer de próstata em função da escala de Gleason e do nível de PSA, baseada em um conjunto de regras de acordo com a teoria dos conjuntos *fuzzy*. A base de regras proposta neste trabalho foi construída com a informação de especialistas e de acordo com os dados disponíveis na literatura. Este modelo parte de uma hipótese simplificadora de que o tumor cresce confinado na próstata até um valor máximo

que o organismo pode suportar. Os casos em que há extensão extraprostática e metástase não são descritos por este modelo. Assim, os níveis de PSA são limitados pelos valores que indicam extensão extraprostática.

Segundo Castanho [9] a expressão analítica para a taxa de crescimento do tumor, originada da modelagem *fuzzy*, foi encontrada considerando-se um valor fixo para a escala de Gleason (com $G=6$), desta forma a taxa de crescimento (λ) foi descrita como uma função apenas dos níveis de PSA (p), aproximada por uma função linear por partes, cuja expressão analítica é:

$$\lambda(p) = \begin{cases} 1 & \text{se } p < p_{min} \\ \frac{p - p_{max}}{p_{min} - p_{max}} & \text{se } p_{min} \leq p \leq p_{max} \\ 0 & \text{se } p > p_{max} \end{cases} \quad (1.18)$$

Esta taxa está representada na Figura 1.13 como uma aproximação para uma escala de Gleason igual a 6.

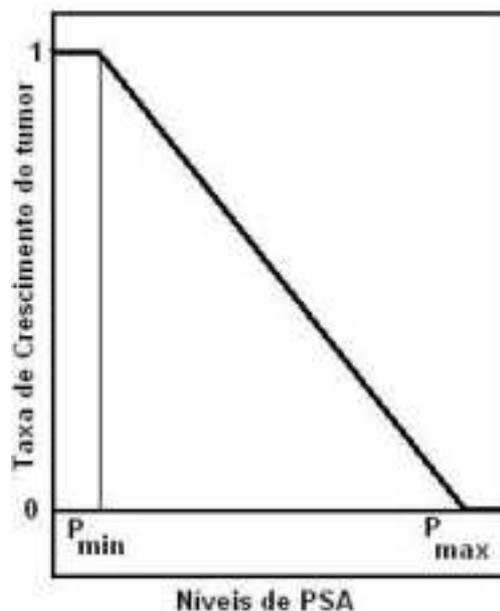


Figura 1.13: Taxa de crescimento do tumor em função dos níveis de PSA no sangue, considerando a escala de Gleason igual a 6, segundo o modelo de Castanho [9].

2 MODELO DE CRESCIMENTO DE TUMORES

Nesta seção será apresentado o modelo utilizado para descrever o crescimento de um tumor proposto por Pillis e Radunskaya (2003) [45]. Este modelo foi aplicado para descrever o tratamento do tumor por quimioterapia e foram determinados os parâmetros que permitem o controle do tumor.

O modelo matemático de crescimento de tumores é uma síntese dos estudos realizados por vários pesquisadores que utilizaram uma variedade de modelos durante as últimas décadas.

Este modelo já havia sido utilizado por Pillis e Radunskaya em 2001 no qual o crescimento do tumor, a resposta imune e o tratamento por quimioterapia foram representados por um sistema de equações diferenciais [44].

O diferencial deste modelo em relação aos outros até então utilizados, é que o presente modelo simula a dinâmica populacional e a interação entre as diferentes espécies de células.

Na seção 2.5 será proposta uma expressão matemática específica para a taxa de crescimento do câncer de próstata baseada em dados clínicos de pacientes individualizados.

2.1 O Modelo - Equações

No modelo em questão $I(t)$ denota o número de células imunes, $T(t)$ o número de células de tumor, e $N(t)$ o número de células normais, no instante t .

O modelo inclui células do sistema imunológico cujo crescimento pode ser estimulado pela presença do tumor e isso pode destruir as células de tumor por um processo cinético. De acordo com o que foi comentado na seção 1.3, é considerado que a fonte de células imunes está fora do sistema assim é razoável assumir uma taxa de afluência constante s . Além disso, na ausência de qualquer

tumor, as células imunes morrerão a uma taxa per capita d_1 e resultam em uma população a longo prazo de tamanho s/d_1 células. Assim, a proliferação de células imune nunca sofrerá uma aglomeração de células. A presença de células de tumor estimula a resposta imunológica, representada pelo termo de crescimento não-linear positivo para as células imunológicas,

$$\frac{\rho I(t)T(t)}{\alpha + T(t)} \quad (2.1)$$

onde ρ e α são constantes positivas.

Além disso, a reação das células imunológicas e células de tumor pode resultar na morte de células de tumor ou na inatividade das células imunológicas, representada pelas duas condições de competição,

$$\frac{dT}{dt} = -c_2 I(t)T(t) \quad \frac{dI}{dt} = -c_1 I(t)T(t) \quad (2.2)$$

No modelo em questão considera-se que as células normais (N) e tumorais (T) seguem uma lei de crescimento logístico, onde células normais e células de tumor competem por recursos disponíveis (nutrientes e espaço), enquanto células do sistema imunológico (I) e células de tumor competem de forma presa-predador, com os parâmetros r_i e b_i representando as respectivas taxas de crescimento e coeficientes de inibição: $i = 1$ identifica os parâmetros associados ao tumor, $i = 2$ identifica os parâmetros associados às células sadias. Além disso, há duas condições que representam a competição entre as células tumorais e as células normais.

O modelo de crescimento de tumores pode ser representado pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias:

$$\begin{cases} \dot{N} = r_2 N (1 - b_2 N) - c_4 T N \\ \dot{T} = r_1 T (1 - b_1 T) - c_2 I T - c_3 T N \\ \dot{I} = s + \frac{\rho I T}{\alpha + T} - c_1 I T - d_1 I \end{cases} \quad (2.3)$$

Sujeito às condições iniciais:

$$\begin{cases} N(0) = N_0 \\ T(0) = T_0 \\ I(0) = I_0 \end{cases} \quad (2.4)$$

As condições iniciais são constantes e podem ser variadas de acordo com cada caso.

O termo TN aproxima a probabilidade de que ocorra um encontro entre células normais e tumorais e uma conseqüente disputa por recursos, supondo que ambas as espécies se movimentam aleatoriamente e estão uniformemente distribuídas no espaço. De forma semelhante, o termo IT descreve a probabilidade de encontros entre predador (I) e presa (T) supondo que ambos se movimentam de forma aleatória e estão distribuídos uniformemente no espaço [6]. Esta hipótese é baseada na "*Lei de ação das massas*" (ver Apêndice A).

A razão c_2/c_1 pode ser definida como a eficiência do predador, isto é, a eficiência do sistema imunológico em "matar" uma unidade de célula tumoral.

Neste modelo, os parâmetros foram encontrados de forma qualitativa, visando a estabilidade do sistema, e não enfoca nenhum tipo de tumor em particular. Porém, as leis de crescimento adotadas são semelhantes a de modelos clássicos de crescimento adotados por vários autores, como Gompertz e Verhulst, e permitem uma visão bastante coerente do comportamento do tumor na dinâmica do sistema.

2.2 Pontos de Equilíbrio do Sistema

Podem ser classificados os seguintes tipos de pontos de equilíbrio do sistema (2.3) sem controle:

1) **Livre de tumor:** Nesta categoria, a população de células de tumor é zero, mas as células normais sobrevivem. O ponto de equilíbrio tem a forma:

$$\left(\frac{1}{b_2}, 0, \frac{s}{d_1} \right) \quad (2.5)$$

2) **Morto:** É classificado um ponto de equilíbrio como "morto" se a população de células normais é zero. Então, há dois possíveis tipos de "equilíbrio morto":

- Tipo i $(0, 0, s/d_1)$: neste caso, a população de células normais e de células de tumor são zero;
- Tipo ii $(0, a, f(a))$: neste caso, a população de células normais é zero e as células

de tumor sobrevivem. Aqui a é uma solução não-negativa para:

$$a + \left(\frac{c_2}{r_1 b_1} \right) f(a) - \frac{1}{b_1} = 0.$$

Onde, a população de células imunes $f(a)$ é dada em função da população de células de tumor (em $T = a$):

$$f(a) \equiv \frac{s(\alpha + a)}{c_1 a(\alpha + a) + d_1(\alpha + a) - \rho a}.$$

3) **Coexistindo:** Aqui, ambas as células normais e de tumor coexistem com populações diferentes de zero. O ponto de equilíbrio é determinado por:

$$(g(b), b, f(b)). \quad (2.6)$$

Onde, b é uma solução não-negativa de:

$$b + \left(\frac{c_2}{r_1 b_1} \right) f(b) + \left(\frac{c_3}{r_1 b_1} \right) g(b) - \frac{1}{b_1} = 0.$$

Neste ponto, $g(b)$ é definida como uma função que descreve a população de células normais, e $f(b)$ como a população de células imunes, ambas em termos da população de tumor, em ($T = b$):

$$g(b) \equiv \frac{1}{b_2} - \left(\frac{c_4}{r_2 b_2} \right) b.$$

Dependendo dos valores destes parâmetros, poderá haver zero, um, dois, ou três destes equilíbrios.

2.3 Análise da Estabilidade do Ponto de Equilíbrio Livre de Tumor

É de nosso interesse transferir o sistema (2.3) que apresenta um regime com câncer para o ponto de equilíbrio livre de tumor (2.5).

Nesta seção, mostra-se para quais parâmetros o ponto de equilíbrio livre de tumor é localmente estável.

Escrevendo o sistema (2.3) na forma linearizada, temos:

$$\dot{x} = Jx(t), \quad (2.7)$$

onde, $x(t) = [N(t) \ T(t) \ I(t)]^T$ e J é a matriz Jacobiana, que pode ser escrita na forma seguinte:

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial N}{\partial N} & \frac{\partial N}{\partial T} & \frac{\partial N}{\partial I} \\ \frac{\partial T}{\partial N} & \frac{\partial T}{\partial T} & \frac{\partial T}{\partial I} \\ \frac{\partial I}{\partial N} & \frac{\partial I}{\partial T} & \frac{\partial I}{\partial I} \end{bmatrix}. \quad (2.8)$$

Escrevendo a equação (2.7) ao redor do ponto de equilíbrio (2.5) dá o seguinte sistema linearizado:

$$\begin{bmatrix} \dot{N} \\ \dot{T} \\ \dot{I} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} r_2 - 2r_2b_2 & -c_4/b_2 & 0 \\ 0 & r_1 - \frac{c_2s}{d_1} - \frac{c_3}{b_2} & 0 \\ 0 & \frac{\rho s}{d_1\alpha} - \frac{c_1s}{d_1} & -d_1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} N \\ T \\ I \end{bmatrix}, \quad (2.9)$$

com auto-valores

$$\lambda_1 = r_2 - 2r_2b_2, \quad \lambda_2 = r_1 - \frac{c_2s}{d_1} - \frac{c_3}{b_2}, \quad \lambda_3 = -d_1 < 0 \quad (2.10)$$

Assim, o equilíbrio livre de tumor é estável desde que λ_1 e λ_2 sejam negativos.

Se $1 - 2b_2 < 0$, então $\lambda_1 < 0$. Em nossas simulações, a população de células normais é normalizada, ou seja, $b_2 = 1$, conseqüentemente, λ_1 é negativo.

$$\lambda_2 < 0 \Rightarrow r_1 < \frac{c_2s}{d_1} + c_3. \quad (2.11)$$

A equação (2.11) relaciona a taxa de crescimento das células de tumor (r_1), com o "coeficiente de resistência" (c_2s/d_1), que mede como eficazmente o sistema imune compete com as células de tumor. Se este equilíbrio livre de tumor é instável, então de acordo com este modelo, nenhuma quantia de radiação poderá erradicar o tumor completamente.

É importante ressaltar que a dinâmica do sistema (2.3) descreve o crescimento do número de células por centímetro cúbico de tecido em função do tempo t (em dias). O ponto de equilíbrio localmente estável (2.5) representa o estado no qual o paciente é considerado "curado", ou seja, livre de tumor.

2.4 Descrição dos parâmetros do modelo

Nesta seção, serão resumidos os significados dos parâmetros do modelo matemático proposto por [45], os parâmetros foram encontrados de forma qualitativa, visando a estabilidade do sistema, e a princípio não enfoca nenhum tipo de tumor em particular. Na seção 2.5 será apresentado um modelo que pode ser utilizado para descrever a taxa de crescimento específica para o câncer de próstata. Este modelo leva em conta as características deste tumor, como por exemplo, o seu crescimento lento e seu tempo potencial de duplicação, conforme comentado nas seções 1.2 e 1.8.

Os valores dos parâmetros adotados para o modelo de crescimento de tumores foram os seguintes:

$$\begin{array}{llllll}
 a_1 = 0,2 & a_2 = 0,3 & a_3 = 0,1 & b_1 = 1,0 & b_2 = 1,0 & c_1 = 1,0 \\
 c_2 = 0,5 & c_3 = 1,0 & c_4 = 1,0 & d_1 = 0,2 & r_1 = 1,5 & r_2 = 1,0 \\
 s = 0,33 & \alpha = 0,3 & \rho = 0,01 & & &
 \end{array}$$

Para estes valores de parâmetros, existem dois pontos de equilíbrio do tipo morto, instável, um ponto de equilíbrio de coexistência, estável, com $N = 0,44$, $T = 0,56$, $I = 0,44$, e um ponto de equilíbrio livre de tumor, estável com $N = 1,0$, $T = 0$, $I = 1,65$.

A descrição dos parâmetros implementados é a seguinte:

- *Fração de morte celular.* $0 \leq a_i \leq 0,5$, com $a_3 < a_1 \leq a_2$, foram adotados diferentes valores para a_i , pois sabe-se que cada célula reage de maneira diferente a um determinado tipo de tratamento, seja quimioterapia ou radioterapia.
- *Coefficientes de inibição.* $b_1^{-1} \leq b_2^{-1} = 1$. Estão relacionados com a competição entre si de células da mesma espécie por recursos disponíveis. Trata-se de um fator inibitório do crescimento das células e está relacionado com sua "capacidade de sobrevivência". Os valores $k_1 = \frac{r_1}{b_1}$ e $k_2 = \frac{r_2}{b_2}$ descrevem a capacidade de suporte

das células tumorais e normais, respectivamente, ou seja, descrevem a capacidade máxima de células que o organismo pode suportar.

- *Coefficientes de competição.* c_1, c_2, c_3, c_4 são considerados positivos nestas simulações. Alguns autores discutem que c_3 poderia ser negativo, e há alguma evidência clínica para isto, um coeficiente de competição negativo neste caso implicaria na destruição da célula normal que compete com as células de tumor por alimento e espaço, a presença das células normais estimularia crescimento adicional da população de células de tumor. Nestas experiências preliminares, porém, é considerada a competição destrutiva.

- *Taxa de morte d_1 .* Aqui, d_1 é a taxa de morte per capita das células imunes.

- *Taxa de crescimento por unidade.* r_1 e r_2 , com tempo normalizado de forma que $r_2 = 1$. Dependendo do tipo de câncer e a fase de crescimento, r_1 pode ser maior ou menor que r_2 . Aqui, é admitido que a população de células de tumor cresce mais rapidamente que a população de células normais, assim $r_1 > r_2$.

- *Taxa de fonte de entrada de células imunes.* s , a taxa de fonte fixa para células imunes na ausência de um tumor, $0 \leq s \leq 0,5$.

- *Taxa de limite imune.* α está relacionado com a declividade inversa da curva de resposta imune. Quando o número de células de tumor T é igual a α , a taxa de resposta imune está na metade de seu valor de máximo. Neste modelo $\alpha = 0,3$.

- *Taxa de resposta Imune ρ .* No estudo deste modelo, foi escolhido o valor de $\rho = 0,01$ para simular um paciente com sistema imune comprometido.

Um exemplo de gráfico que caracteriza as trajetórias do sistema (2.3), sem controle, com ponto de equilíbrio de coexistência (2.6), estável, e condições iniciais (0,9;0,25;0,25) está na Figura 2.1.

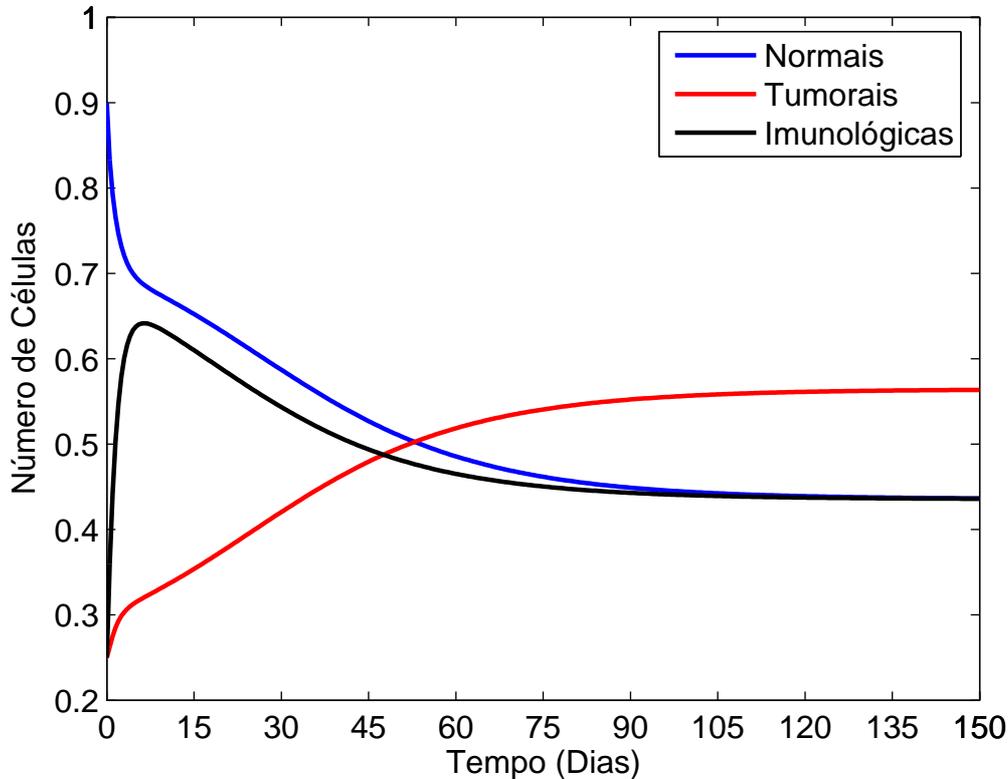


Figura 2.1: Trajetórias temporais do sistema de crescimento de um tumor sem controle.

De acordo com a Figura 2.1 a população de células tumorais subjugou o sistema, enquanto a população de células normais diminuiu rapidamente para valores abaixo dos níveis de sobrevivência [45]. Neste gráfico foi considerado um tumor relativamente grande ($T(0) = 0,25$). Isto corresponde a um tumor com aproximadamente $0,25 \times 10^{11}$ células, ou uma esfera de diâmetro entre 1,8 e 3,9 centímetros. Os níveis de descoberta clínica para um tumor geralmente estão em torno de 10^9 células (aproximadamente 1 cm^3), assim o volume de tumor inicial de 0,25 unidades normalizadas está acima dos níveis mínimos de descoberta clínica.

Nesta simulação foi considerado um sistema imunológico debilitado ($I(0) = 0,25$), ou seja, um nível de 15,15% de seu estado saudável, que é determinado neste modelo por $I = s/d1 = 1,65$ para os valores de parâmetros apresentados nesta seção.

Para as condições iniciais dadas o T_{pot} ($2T_0$) é de 52 dias. Existem vários trabalhos que tentam encontrar o valor do T_{pot} para tumores prostáticos

[7, 15, 22, 23, 29, 30]. Haustermans [22] realizou uma experiência com 5 amostras diferentes de tumores prostáticos "in vitro" e os valores encontrados para o T_{pot} dessas células foram 16, 23, 28, 42, e 61 dias. Estima-se que o T_{pot} médio para o câncer de próstata é de 42 dias [15]. No nosso modelo, este valor de T_{pot} é obtido mudando as condições iniciais para $(0,85;0,25;0,05)$. Isto quer dizer que alterando os parâmetros do modelo de crescimento de tumores (2.3), pode se ajustar o modelo para qualquer T_{pot} . Em vista da falta de dados definitivos sobre o T_{pot} em nossas simulações serão utilizadas aquelas condições iniciais onde o T_{pot} é igual a 52 dias.

De acordo com [20, 54] a duração do ciclo celular pode variar em função do tipo de tecido, do organismo, e por influências da temperatura e outras condições fisiológicas, podendo ir de 3 a 174 horas. Por exemplo, em linfócitos "in vitro" a duração do ciclo celular está em torno de 24 horas e em células do tecido epitelial a duração é de 8 horas. Um caso típico de duração de um ciclo celular é o de células em cultura, cujo ciclo celular dura em torno 20 horas e cada fase tem a seguinte duração: G_1 (síntese de proteínas, enzimas e RNA, fase em que ocorre o "amadurecimento" celular) 8 horas, S (síntese de DNA) 6 horas, G_2 (síntese de moléculas necessárias à divisão celular, antecede a mitose) 5 horas e M (divisão celular) 1 hora [19]. Assim, é razoável admitir que o tempo de crescimento celular (t) do modelo (2.3) é dado em dias. Esta consideração será bastante útil para as seções seguintes nas quais serão realizadas simulações com diferentes protocolos de fracionamentos não-convencionais, onde as doses diárias serão subdividas em frações menores com intervalos de tempo diferenciados mas não inferiores a 4 horas entre as aplicações.

2.5 Taxa de crescimento do câncer de próstata

Dentre os tumores sólidos, o câncer de próstata é o único que existe em duas formas: uma forma histológica ou latente e uma forma clinicamente evidente. Assim a evolução de um câncer de próstata pode ser rápida (rápida disseminação da neoplasia, antes mesmo de surgirem os sintomas locais) ou lenta e indolente (com

lesões que permanecem estacionárias) [36].

Levando-se em conta esta característica, um modelo de crescimento do câncer de próstata deve incluir variáveis que permitam identificar em qual caso cada paciente se enquadra. Os parâmetros mais utilizados para o prognóstico do câncer de próstata são: níveis de Antígeno Prostático Específico no sangue (PSA), grau de diferenciação das células do tumor dado pela escala de Gleason e o volume do tumor, avaliado por métodos de imagem como a ultra-sonografia transretal e a ressonância magnética.

De acordo com o que foi visto na seção 1.8, a taxa de crescimento do tumor está relacionada, de alguma forma, com o grau de diferenciação das células e com o nível do PSA no sangue. Quanto mais rápido o crescimento mais agressivo é o tumor. Essas informações sobre a dinâmica do câncer de próstata fornecerão subsídios para o desenvolvimento de um modelo específico para o crescimento do câncer de próstata para pacientes individuais.

O objetivo desta seção é encontrar uma expressão analítica para taxa de crescimento do câncer de próstata, do modelo de crescimento de tumores, em função da escala de Gleason e do nível do PSA para pacientes individuais.

No modelo de crescimento de tumores (2.3) a taxa de crescimento para as células tumorais (r_1) é assumida para estar em torno de 1,5, isto é, $r_2 < r_1 < c_2s/d_1 + c_3$. Deste modo no presente trabalho a escala de Gleason é adicionada na expressão (1.14), que pode então ser reescrita em função dos níveis de PSA (P) e também da graduação de Gleason (G):

$$r_1(G, P) = \begin{cases} 1 + 0,0715G & \text{se } P < P_{min} \\ \frac{P - P_{max}}{P_{min} - P_{max}} + 0,0715G & \text{se } P_{min} \leq P \leq P_{max} \\ 0 & \text{se } P > P_{max}^* \end{cases} \quad (2.12)$$

onde, $P_{max}^* = P_{max} + 0,0715(P_{max} - P_{min})G$.

A taxa de crescimento do câncer de próstata (2.12) em função dos níveis de PSA e da graduação de Gleason está representada na Figura 2.2.

De acordo com o que foi exposto em Castanho [9], algumas experiências clínicas têm confirmado a hipótese de que o câncer de próstata se desenvolve rapi-

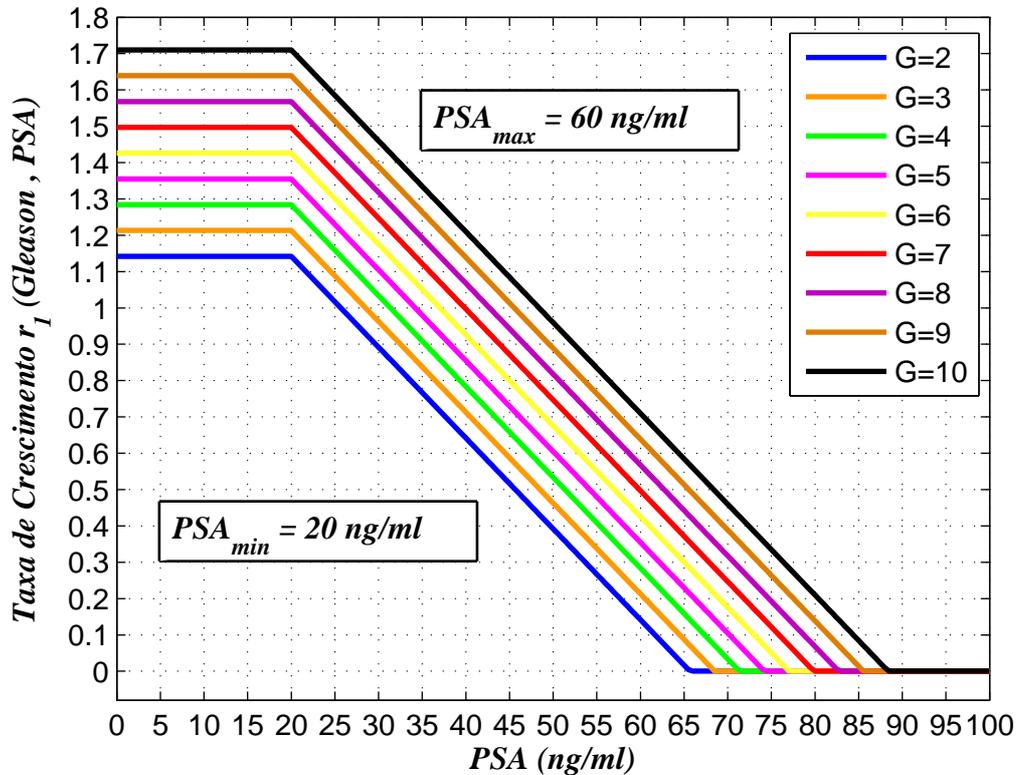


Figura 2.2: Taxa de crescimento do câncer de próstata em função dos níveis de PSA e da Escala de Gleason . PSA < 20 ng/ml: Tumor confinado na próstata. PSA de 20 a 80 ng/ml: tumor extraprostático. PSA > 100 ng/ml: metástase

damente até alcançar um tamanho que exija a vascularização. Somente após este estágio, pode-se esperar que o crescimento do tumor seja refletido num aumento dos níveis de PSA no sangue. Baseando-se nessa hipótese, pode-se interpretar P_{min} como o nível de PSA a partir do qual as células do interior do tumor param de se multiplicar e, conseqüentemente, a taxa de crescimento do tumor começa a diminuir. Este modelo considera um tamanho máximo que o tumor localizado pode alcançar. Deste modo, P_{max} pode ser interpretado como o ponto a partir do qual há estabilização do volume local, embora os níveis de PSA possam continuar aumentando devido a metástases.

Este modelo prevê uma taxa de crescimento diferenciada para pacientes individuais, dependendo do nível de PSA e da escala de Gleason de cada paciente. Em nossas simulações, consideramos $r_1 = 1,5$. De acordo com a equação (2.12) este

valor corresponde a um paciente com câncer confinado na próstata (nível de PSA < 20 ng/ml), estágio clínico $\leq T2c$ e graduação de Gleason igual a 7. Esta taxa de crescimento será considerada como padrão nas simulações seguintes, seguindo a linha de vários trabalhos, como o realizado por Fowler e seus colaboradores [17], que realizaram uma série de protocolos de hipofracionamento para o câncer de próstata tomando como base dados clínicos de pacientes submetidos ao tratamento por radioterapia com escore de Gleason e níveis de PSA semelhantes aos sugeridos nesta seção.

3 MÉTODO NUMÉRICO

A solução numérica do sistema crescimento de um tumor e tratamento por radioterapia foi desenvolvido no software Matlab 7.0 baseado no método de Euler. Foi adotado o método de Euler para a realização dessas simulações, visto que a variável tempo pode ser mais facilmente manipulada em função da relação entre o período de crescimento e o período de tratamento. Também foi utilizado o método de Runge Kutta de 4ª. ordem para o crescimento de um tumor e para o controle linear feedback e em ambos os métodos não houve problemas de convergência.

Ao realizar um estudo numérico, a primeira preocupação que devemos ter em mente se refere ao erro. Existem várias formas de erros, como o de truncamento ou o de arredondamento, que podem prejudicar o resultado encontrado.

Em vista do exposto acima, essa seção visa o cálculo do termo principal do erro local de truncamento. Cabe salientar, que esse estudo será realizado apenas para o método de Euler. O cálculo do erro local de truncamento para o método de Runge-Kutta de quarta ordem, já foi bastante explorado pela literatura, e o resultado obtido é um erro na ordem cinco [2, 3].

3.1 Método de Euler

O método de Euler (1768) é o método numérico mais elementar de resolução de equações diferenciais ordinárias. Tem uma interpretação geométrica elementar. Considere-se a equação diferencial:

$$\frac{dy}{dx} = f(x, y), \quad (3.1)$$

onde x e y são as variáveis independentes e dependentes, respectivamente. $f(x, y)$ é a função derivada que é em geral função das variáveis independentes (por ex. tempo) e dependentes (em geral, velocidade e posição). A derivada pode ser definida de forma elementar como o limite da razão entre os incrementos em y e x para incrementos

na variável independente muito pequenos:

$$\lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{\Delta y}{\Delta x}. \quad (3.2)$$

Se o valor de y é conhecido para um determinado valor de x é possível calcular o valor da variável dependente y para um valor posterior da variável independente x através da resolução numérica das equações (3.1) e (3.2). Sejam conhecidos os valores num determinado ponto (x_n, y_n) . O valor de y_{n+1} pode ser determinado a partir da equação (3.2) aproximando a derivada por diferenças finitas:

$$\lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{\Delta y}{\Delta x} = \lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{y_{n+1} - y_n}{x_{n+1} - x_n} = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{y_{n+1} - y_n}{h}, \quad (3.3)$$

onde $h = x_{n+1} - x_n$ é chamado de passo (constante) de integração da equação diferencial. Se a derivada for escrita como $f(x_n, y_n)$ e se for tomado o limite de um intervalo infinitesimal, fica:

$$\frac{y_{n+1} - y_n}{h} = f(x_n, y_n), \quad (3.4)$$

e finalmente:

$$y_{n+1} = y_n + hf(x_n, y_n), \quad (3.5)$$

que é a equação que constitui o **método de Euler** de resolução numérica de equações diferenciais ordinárias.

3.2 Erro Local de Truncamento

Para determinar o termo principal do erro local de truncamento, é estabelecida a relação entre o método de Euler (3.5) com a série de Taylor com resto. Seja $y(x)$ uma função que possui $k + 1$ derivadas contínuas em um intervalo aberto que contém x e a , então a série de Taylor é definida da seguinte forma:

$$y(x) = y(a) + y'(a)(x - a) + \frac{y''(a)}{2!}(x - a)^2 + \dots + \frac{y^{(k+1)}(c)}{(k + 1)!}(x - a)^{k+1}, \quad (3.6)$$

onde c é um ponto qualquer entre a e x . Admitindo $k = 1$, $a = x_n$ e $x = x_{n+1} = x_n + h$, a equação (3.6) pode ser reescrita da seguinte maneira:

$$y(x_{n+1}) = y(x_n) + y'(x_n)(x_{n+1} - x_n) + \frac{y''(c)}{2!}(x_{n+1} - x_n)^2, \quad (3.7)$$

de onde segue:

$$y(x_{n+1}) = y(x_n) + hf(x_n, y_n) + \underbrace{\frac{h^2}{2!}y''(c)}_{\text{ELT}}, \quad (3.8)$$

e finalmente,

$$TPELT = \frac{h^2}{2!}y''(c). \quad (3.9)$$

Podemos observar que a equação (3.8) é igual a equação apresentada em (3.5) com exceção da segunda derivada, logo podemos afirmar que o termo da segunda derivada é o termo principal do erro local de truncamento, e assim temos que o método de Euler tem erro de ordem dois, ou seja, $O(h^2)$.

3.3 Convergência, Consistência e Estabilidade do Método Numérico

O estudo que se faz necessário ainda é a convergência do método. Convergência é a tendência da solução aproximada para a solução exata quando h tende à zero.

$$\lim_{h \rightarrow 0} y_n = y(x_n)$$

Esse estudo, em geral, é de difícil análise, porém o teorema proposto por Lax [33], facilita tal estudo.

TEOREMA DE LAX (sobre Equivalência):

Para que um método seja convergente é necessário e suficiente que ele seja consistente e estável.

Então de acordo com o teorema apresentado acima, para provar a convergência é suficiente mostrar a estabilidade e a consistência do método, sendo que:

i) Consistência: O método é dito consistente, se a equação de diferenças finitas representa a EDO, ou seja:

$$\lim_{h \rightarrow 0} ELT = 0,$$

onde ELT é o erro local de truncamento.

Em geral, os métodos de diferenças finitas são consistentes.

ii) Estabilidade: O método chama-se estável, se o erro local para o passo posterior não aumentar (em módulo).

Na seção a seguir será mostrado que o método satisfaz a consistência e a estabilidade.

3.3.1 Prova da Consistência e Estabilidade do Método

A resolução numérica do sistema (2.3) através do método de Euler é dada por:

$$\begin{aligned} N_{n+1} &= N_n + h(r_2 N_n(1 - b_2 N_n) - c_4 T_n N_n) \\ T_{n+1} &= T_n + h(r_1 T_n(1 - b_1 T_n) - c_2 I_n T_n - c_3 T_n N_n) \\ I_{n+1} &= I_n + h\left(s + \frac{\rho I_n T_n}{\alpha + T_n} - c_1 I_n T_n - d_1 I_n\right) \end{aligned} \quad (3.10)$$

A expressão 3.9 (termo principal do erro local de truncamento) representa um avanço no estudo do erro, mas ainda deixa a desejar: apesar da informação da existência de $y''(c)$, muitas vezes não é possível o seu cálculo, ainda mais se tratando de sistemas de equações não-lineares. Na prática, procura-se estabelecer *cotas* ou *estimativas* para que se possa conduzir os cálculos com segurança. Comumente a derivada é considerada constante e h é considerado suficientemente pequeno para ser tomado como parâmetro do ELT. Portanto, é de se esperar que quanto menor o valor de h , menor o ELT[2].

De acordo com o que foi exposto acima, a consistência e a estabilidade do método de Euler serão mostradas de forma numérica através da comparação com o método de Runge-Kutta de 4^a. ordem.

O método de Runge-Kutta de 4^a. ordem é um método clássico de resolução de equações diferenciais ordinárias e sua convergência já foi bastante estudada na literatura e seu erro local é de ordem 5, ou seja, $O(h^5)$ [2, 6].

Nas Tabelas 3.1 e 3.2 serão mostradas uma comparação das soluções do sistema (3.10) encontradas pelos métodos de Euler e Runge-Kutta de 4^a. ordem.

Tabela 3.1: Comparação das soluções obtidas entre os métodos de Euler e RK4 com $h = 1$.

n	N_n Euler	T_n Euler	I_n Euler	N_n^* RK4	T_n^* RK4	I_n^* RK4	$N_n - N_n^*$	$T_n - T_n^*$	$I_n - I_n^*$
0	0.9000	0.2500	0.2500	0.9000	0.2500	0.2500	0.0000	0.0000	0.0000
1	0.7650	0.2750	0.4686	0.8067	0.2729	0.4226	-0,0417	0.0021	0.0460
2	0.7344	0.2992	0.5782	0.7583	0.2893	0.5244	-0,0239	0.0099	0.0538
3	0.7097	0.3075	0.6224	0.7300	0.3000	0.5819	-0,0203	0.0075	0.0406
4	0.6975	0.3129	0.6397	0.7124	0.3073	0.6130	-0,0149	0.0056	0.0267
5	0.6902	0.3171	0.6448	0.7008	0.3128	0.6289	-0,0106	0.0043	0.0159
6	0.6852	0.3208	0.6446	0.6927	0.3173	0.6361	-0,0075	0.0035	0.0086
7	0.6810	0.3244	0.6422	0.6866	0.3214	0.6383	-0,0056	0.0031	0.0040
8	0.6773	0.3280	0.6387	0.6816	0.3252	0.6377	-0,0043	0.0028	0.0011
9	0.6737	0.3317	0.6347	0.6772	0.3290	0.6357	-0,0035	0.0027	-0.0010
10	0.6700	0.3355	0.6316	0.6731	0.3329	0.6322	-0,0031	0.0026	-0.0006

Tabela 3.2: Comparação das soluções obtidas entre os métodos de Euler e RK4 com $h = 0,5$.

n	N_n Euler	T_n Euler	I_n Euler	N_n^* RK4	T_n^* RK4	I_n^* RK4	$N_n - N_n^*$	$T_n - T_n^*$	$I_n - I_n^*$
0	0.9000	0.2500	0.2500	0.9000	0.2500	0.2500	0.0000	0.0000	0.0000
0.5	0.8325	0.2625	0.3593	0.8447	0.2621	0.3471	-0.0122	0.0004	0.0122
1.0	0.7930	0.2748	0.4421	0.8067	0.2729	0.4226	-0.0137	0.0019	0.0195
1.5	0.7661	0.2850	0.5032	0.7791	0.2820	0.4805	-0.0130	0.0030	0.0226
2.0	0.7465	0.2928	0.5474	0.7583	0.2893	0.5244	-0.0118	0.0035	0.0229
2.5	0.7318	0.2987	0.5789	0.7424	0.2952	0.5574	-0.0106	0.0035	0.0214
3.0	0.7206	0.3033	0.6009	0.7300	0.3000	0.5819	-0.0094	0.0033	0.0190
3.5	0.7120	0.3069	0.6162	0.7202	0.3040	0.5999	-0.0082	0.0029	0.0163
4.0	0.7053	0.3099	0.6266	0.7124	0.3073	0.6130	-0.0071	0.0026	0.0136
4.5	0.6999	0.3125	0.6334	0.7060	0.3102	0.6224	-0.0061	0.0023	0.0111
5.0	0.6956	0.3148	0.6377	0.7008	0.3128	0.6289	-0.0052	0.0020	0.0088
5.5	0.6920	0.3169	0.6402	0.6964	0.3151	0.6333	-0.0045	0.0018	0.0069
6.0	0.6889	0.3189	0.6414	0.6927	0.3173	0.6361	-0.0038	0.0016	0.0053
6.5	0.6862	0.3208	0.6416	0.6895	0.3194	0.6376	-0.0032	0.0014	0.0040
7.0	0.6838	0.3227	0.6412	0.6866	0.3214	0.6383	-0.0028	0.0013	0.0029
7.5	0.6816	0.3246	0.6403	0.6840	0.3233	0.6382	-0.0024	0.0013	0.0021
8.0	0.6795	0.3264	0.6390	0.6816	0.3252	0.6377	-0.0021	0.0012	0.0014
8.5	0.6775	0.3283	0.6375	0.6793	0.3271	0.6367	-0.0018	0.0011	0.0008
9.0	0.6755	0.3301	0.6358	0.6772	0.3290	0.6354	-0.0016	0.0011	0.0004
9.5	0.6736	0.3320	0.6339	0.6751	0.3309	0.6339	-0.0015	0.0011	0.0000
10.0	0.6717	0.3339	0.6322	0.6731	0.3329	0.6322	-0.0014	0.0010	0.0000

Pelas Tabelas 3.1 e 3.2 é possível perceber que a medida em que é diminuído o passo de integração (h) a solução de Euler se torna cada vez mais próxima da solução obtida pelo método de Runge-Kutta. Usando-se um passo de $h = 0,25$ e de $h = 0,1$ a diferença entre os métodos para $n = 10$ é da ordem de 10^{-4} . Para um tempo final de $n = 150$ e $h \leq 1$ a diferença é da ordem de 10^{-5} .

Então desta forma, mostra-se que o método de Euler é estável e consistente, portanto o método de Euler pode ser considerado convergente para este sistema em estudo.

4 PROBLEMA DE SÍNTESE LINEAR FEEDBACK

Neste capítulo apresenta-se a formulação do controle ótimo linear feedback para sistemas não lineares e as condições que garantem a aplicabilidade do método.

O controle feedback, ou controle de malha fechada, é um mecanismo básico pelo qual, sistemas mecânicos, elétricos, ou biológicos, mantém o seu equilíbrio.

Pode ser definido como controle feedback o uso de sinais de diferença, determinados pela comparação dos valores atuais das variáveis do sistema com os valores desejados, como um meio de controlar o sistema.

Dado um sistema não-linear na seguinte forma:

$$\dot{x} = Ax + g(x) \quad (4.1)$$

onde $x \in \mathfrak{R}^n$ é o vetor das variáveis de estado, $A \in \mathfrak{R}^{n \times n}$ é uma matriz constante, e $g(x)$ é o vetor, cujos elementos são funções contínuas.

Seja \tilde{x} uma função vetorial que caracteriza a trajetória desejada. O sistema controlado tem a seguinte forma:

$$\dot{x} = Ax + g(x) + U \quad (4.2)$$

onde $U \in \mathfrak{R}^m$ é o vetor de controle que consiste de duas partes

$$U = \tilde{u} + u_t \quad (4.3)$$

A parte \tilde{u} do vetor de controle que mantém o sistema (4.2) controlado na trajetória desejada (*feedforward*) pode ser escrita na seguinte forma:

$$\tilde{u} = \dot{\tilde{x}} - A\tilde{x} + g(\tilde{x}) \quad (4.4)$$

e o vetor de controle u_t é quem estabiliza o sistema em torno da trajetória desejada (*feedback*) e tem a seguinte forma:

$$u_t = Bu \quad (4.5)$$

onde $B \in \mathfrak{R}^{n \times m}$ é uma matriz constante.

Definindo

$$y = x - \tilde{x} \quad (4.6)$$

como o desvio da trajetória do sistema (4.2) da trajetória desejada, e admitindo (4.3)–(4.5), chegamos à equação em desvios (4.7):

$$\begin{aligned} \dot{x} &= Ax + g(x) + \dot{\tilde{x}} - A\tilde{x} + g(\tilde{x}) + Bu \\ \dot{x} - \dot{\tilde{x}} &= A(x - \tilde{x}) + g(x) - g(\tilde{x}) + Bu \\ \dot{y} &= Ay + g(x) - g(\tilde{x}) + Bu \end{aligned} \quad (4.7)$$

A parte não-linear do sistema (4.7) pode ser escrita como:

$$g(x) - g(\tilde{x}) = G(x, \tilde{x})(x - \tilde{x}) \quad (4.8)$$

onde $G(x, \tilde{x})$ é uma matriz limitada, cujos elementos dependem de x e \tilde{x} . Admitindo (4.8) o sistema (4.7) pode ser escrito na seguinte forma:

$$\dot{y} = Ay + G(x, \tilde{x})y + Bu \quad (4.9)$$

Para encontrar o vetor de controle u Rafikov & Balthazar [46], formularam o seguinte problema do controle ótimo:

Encontrar o controle ótimo u que transfere o sistema (4.9) de qualquer estado inicial ao estado final

$$y(\infty) = 0 \quad (4.10)$$

minimizando o seguinte funcional:

$$\tilde{J} = \int_0^{\infty} \left(y^T \tilde{Q}y + u^T Ru \right) dt, \quad (4.11)$$

Para sistemas lineares a função $g(x) \equiv 0$ e o controle ótimo é encontrado na seguinte forma:

$$u = -R^{-1}B^T P y \quad (4.12)$$

onde a matriz $P \in \mathfrak{R}^{n \times n}$ é simétrica e satisfaz a seguinte equação não-linear algébrica de Riccati [38]:

$$PA + A^T P + Q - PBR^{-1}B^T P = 0 \quad (4.13)$$

onde as matrizes $Q \in \mathfrak{R}^{n \times n}$ e $R \in \mathfrak{R}^{n \times m}$ são constantes, definidas positivas, cujos elementos são coeficientes de ponderação do funcional:

$$J = \int_0^{\infty} (y^T Q y + u^T R u) dt, \quad (4.14)$$

Em diversos trabalhos a solução do problema do controle ótimo não-linear (4.7)–(4.9) é procurada em forma de controle linear feedback (4.12).

Ainda em Rafikov & Balthazar [46] foi formulado o seguinte teorema:

Teorema 4.1. *Se existem as matrizes Q e R , definidas positivas, sendo Q simétrica, tais que a matriz*

$$\tilde{Q} = Q - G^T(x, \tilde{x})P - PG(x, \tilde{x}), \quad (4.15)$$

seja definida positiva para a matriz G limitada, então o controle ótimo linear feedback (4.12) é ótimo para transferir o sistema não-linear (4.9) de qualquer estado inicial ao estado final (4.10) minimizando o funcional (4.11).

Conforme a teoria do controle ótimo de sistemas lineares com funcional quadrático, a equação não-linear algébrica de Riccati (4.13) tem solução única, positiva e simétrica $P > 0$ para quaisquer $R > 0$ e $Q \geq 0$ dadas. O sistema controlado (4.9) tem a estabilidade global, pois existe a função de Lyapunov

$$V = y^T P y, \quad (4.16)$$

positiva definida, cuja derivada, calculada nas trajetórias ótimas do sistema (4.9) é definida negativa pois,

$$\dot{V} = -y^T \tilde{Q} y - u^T R u, \quad (4.17)$$

onde as matrizes \tilde{Q} e R são definidas positivas.

A condição suficiente para que o valor do funcional otimizado (4.11) seja finito é a controlabilidade completa para as matrizes A e B . Isto significa que a matriz de controle

$$\begin{bmatrix} B & AB & \dots & A^{n-1}B \end{bmatrix}$$

tem que ser não-singular, ou seja, conter n colunas linearmente independentes.

Neste caso

$$\text{rank} \begin{bmatrix} B & AB & \dots & A^{n-1}B \end{bmatrix} = n$$

É importante destacar que a matriz A na equação (4.7) não é única, e pode influenciar no desempenho do controlador.

O que garante a aplicabilidade do controle linear feedback para sistemas não lineares é a positividade da matriz \tilde{Q} .

De acordo com Rafikov & Balthazar [47], neste caso é difícil calcular a matriz \tilde{Q} analiticamente. Através de simulações numéricas é possível mostrar que uma função $L(t)$ dada por:

$$L(t) = y^T \tilde{Q} y, \quad (4.18)$$

é definida positiva e isto implica que a matriz \tilde{Q} é definida positiva. Conseqüentemente a equação (4.12) representa um controle ótimo.

A função $L(t)$ caracteriza a soma de desvios quadráticos do sistema da trajetória desejada.

De acordo com Ogata [41], o índice de Desempenho dado pelo funcional (4.14) pode ser calculado por:

$$J = x^T(0) P x(0). \quad (4.19)$$

Assim, o índice de desempenho J pode ser obtido em termos do estado inicial $x(0)$ e P .

Como foi mencionado anteriormente, a lei de controle linear dada pela Equação (4.12) é a lei de controle ótimo. Em conseqüência, se os elementos da matriz $K = R^{-1} B^T P$ forem determinados de modo a minimizar o índice de desempenho (4.11), então $u(t) = -K y(t)$ é ótimo qualquer que seja o estado inicial $y(0)$.

Alguns autores como Ogata [39, 41], por exemplo, denominam a matriz K , como *matriz de ganho de realimentação*.

A Escolha das matrizes peso Q e R é feita visando a estabilidade do sistema, pois são elas que determinam a importância relativa dos desvios das trajetórias desejadas e do consumo dos sinais de controle.

Quando se utiliza o critério quadrático, a seleção das matrizes peso torna-se um processo extremamente trabalhoso.

Usualmente esta seleção consiste em verificar, após várias simulações do problema, quais os valores destas matrizes que melhor satisfazem a certos critérios (como por exemplo, a quantidade de células mortas, máximo controle e tempo de estabilização), que quando alcançados, refletem um melhor desempenho do sistema. Isto se deve ao fato de não existir um método sistemático para tal seleção.

A Figura 4.1 mostra o diagrama de blocos da configuração ótima.

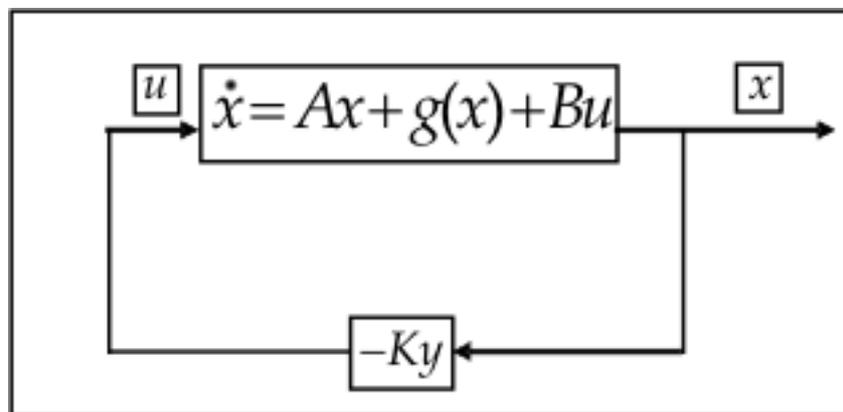


Figura 4.1: Sistema de Controle Ótimo Linear Feedback. Adaptado de Ogata [40].

5 CONTROLE ÓTIMO DO MODELO DE CRESCIMENTO DE TUMORES

Este capítulo é dedicado ao problema de tratamento de câncer que é formulado em termos da teoria de controle ótimo utilizando o regulador de estado, minimizando o funcional não-quadrático.

Na seção 5.1 é formulado o problema de otimização a fim de escolher o controle ótimo com base no modelo populacional (2.3) e interpretar este controle em termos do tipo de tratamento disponível ou possível para sua realização [50].

5.1 Formulação do Problema de Controle Ótimo Linear Feedback

O controle feedback pode ser definido como o uso de sinais de diferença, determinados pela comparação dos valores atuais das variáveis do sistema com o regime desejado, como uma forma de controlar este sistema.

O sistema de crescimento de tumores com controle tem então a seguinte forma:

$$\begin{cases} \dot{N} = r_2 N (1 - b_2 N) - c_4 T N - a_3 u \\ \dot{T} = r_1 T (1 - b_1 T) - c_2 I T - c_3 T N - a_2 u \\ \dot{I} = s + \frac{\rho I T}{\alpha + T} - c_1 I T - d_1 I - a_1 u \end{cases} \quad (5.1)$$

A introdução da função de controle no modelo nesta forma, significa que o controle u além de diminuir a população de células tumorais, também está prejudicando o crescimento das células normais e imunes com coeficientes a_3 e a_1 , respectivamente. Os parâmetros a_i (coeficientes de resposta) estão relacionados com a taxa de matança celular.

Considerando o sistema com controle (5.1), os desvios de sua trajetória

desejada podem ser definidos por:

$$\begin{cases} y_1 = N - \tilde{N} \\ y_2 = T - \tilde{T} \\ y_3 = I - \tilde{I} \end{cases} \quad (5.2)$$

Onde o regime desejado é o ponto de equilíbrio, localmente estável, livre de tumor:

$$\left(\frac{1}{b_2}, 0, \frac{s}{d_1} \right) \implies \tilde{N} = \frac{1}{b_2}, \quad \tilde{T} = 0, \quad \tilde{I} = \frac{s}{d_1} \quad (5.3)$$

De acordo com as equações (4.7)–(4.8) e admitindo (5.2)–(5.3), podemos escrever a equação em desvios, da seguinte forma:

$$\dot{y} = Ay + G(x, \tilde{x})y + Bu \quad (5.4)$$

onde,

$$A = \begin{bmatrix} r_2(1 - 2b_2\tilde{N}) & -c_4\tilde{N} & 0 \\ 0 & r_1(c_2\tilde{I} + c_3\tilde{N}) & 0 \\ 0 & -c_1\tilde{I} & -d_1 \end{bmatrix},$$

é a matriz dos termos lineares.

$$G = \begin{bmatrix} -r_2b_2y_1 - c_4y_2 & 0 & 0 \\ 0 & -r_1b_1y_2 - c_3y_1 - c_2y_3 & 0 \\ 0 & \frac{\rho(y_3 + \tilde{I})}{\alpha + y_2} - c_1y_3 & 0 \end{bmatrix} \quad B = \begin{bmatrix} -a_3 \\ -a_2 \\ -a_1 \end{bmatrix}.$$

Aqui G é a matriz cujos elementos são funções não-lineares contínuas e B é matriz constante.

Conforme apresentado no Capítulo 4, o controle linear ótimo, é dado por:

$$u = -R^{-1}B^T P y \quad (5.5)$$

onde a matriz $P \in \mathfrak{R}^{n \times n}$ é simétrica e satisfaz a seguinte equação não-linear algébrica de Riccati [38]:

$$PA + A^T P + Q - PBR^{-1}B^T P = 0 \quad (5.6)$$

onde as matrizes $Q \in \mathfrak{R}^{n \times n}$ e $R \in \mathfrak{R}^{n \times m}$ são constantes, definidas positivas.

O controle ótimo u transfere o sistema (5.4) de qualquer estado inicial ao estado final:

$$y(t_f) = 0, \quad t_f \rightarrow \infty \quad (5.7)$$

minimizando o funcional:

$$J = \int_0^{t_f} (y^T \tilde{Q} y + u^T R u) dt, \quad (5.8)$$

onde a matriz:

$$\tilde{Q} = Q - G^T P - P G, \quad (5.9)$$

é definida positiva para a matriz G limitada.

Para avaliar se a matriz \tilde{Q} é definida positiva, é suficiente avaliar se a função

$$L(t) = y^T \tilde{Q} y \quad (5.10)$$

é definida positiva.

A função $L(t)$ que caracteriza a soma de desvios quadráticos do sistema da trajetória desejada é encontrada numericamente.

5.1.1 Simulações Numéricas

Para as simulações numéricas do controle ótimo feedback do crescimento de um tumor foi desenvolvido no software Matlab um programa para a resolução numérica baseado no método de Runge Kutta de 4^a. ordem.

Os valores dos parâmetros do modelo de crescimento de tumores são os mesmos apresentados na seção 2.4.

Escolhendo,

$$Q = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0,01 \end{bmatrix} \quad e \quad R = [1],$$

obtem-se

$$P = \begin{bmatrix} 0,4985 & -0,3489 & -0,0006 \\ -0,3489 & 2,2879 & -0,0600 \\ -0,0006 & -0,0600 & 0,0246 \end{bmatrix}.$$

A matriz P é obtida resolvendo-se a equação não-linear algébrica de Riccati (5.6), através da função LQR do software MATLAB.

Com as matrizes P , R e B , é possível calcular a função de controle (5.5) que tem, então, a seguinte forma:

$$u = -0,0550(N - 1) + 0,6395T - 0,0132(I - 1,65) \quad (5.11)$$

As trajetórias do sistema controlado (5.1) com controle ótimo linear (5.11), condições iniciais (0,9;0,25;0,25) e ponto de equilíbrio (1; 0; 1,65) estão nas Figuras 5.1 e 5.2:

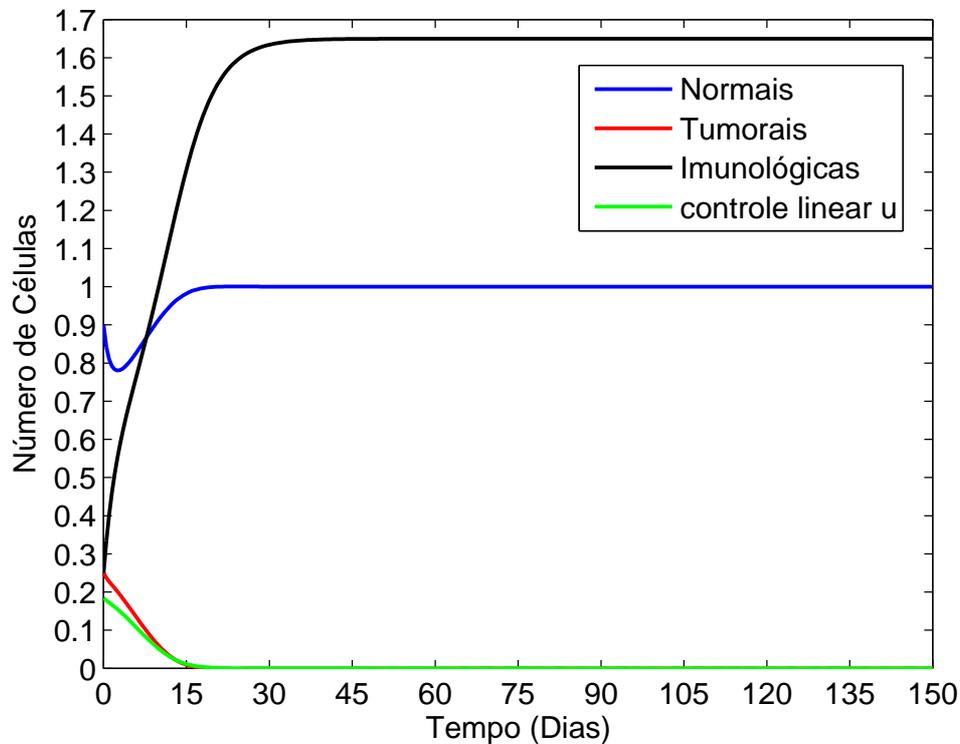


Figura 5.1: Trajetórias temporais do Sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo linear feedback (5.11).

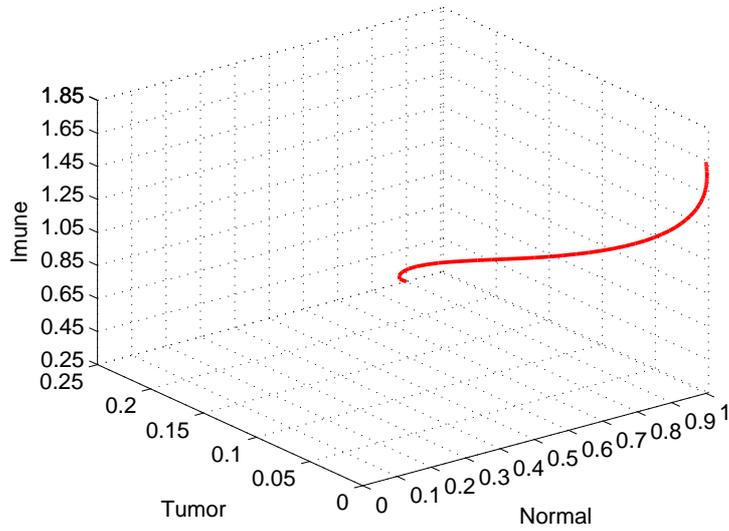


Figura 5.2: Diagrama de Fase do Sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo linear feedback (5.11).

A Figura 5.2 representa as trajetórias espaciais do sistema controlado (5.1) partindo do ponto inicial (0,9, 0,25, 0,25) ao ponto de equilíbrio (1, 0, 1,65).

Pela Figura 5.3 pode ser verificado que a função $L(t)$ é definida positiva, então a matriz \tilde{Q} também é definida positiva e o controle linear (5.11) é ótimo.

A eliminação tumor ocorreu em 23 dias e o ponto de equilíbrio foi al-

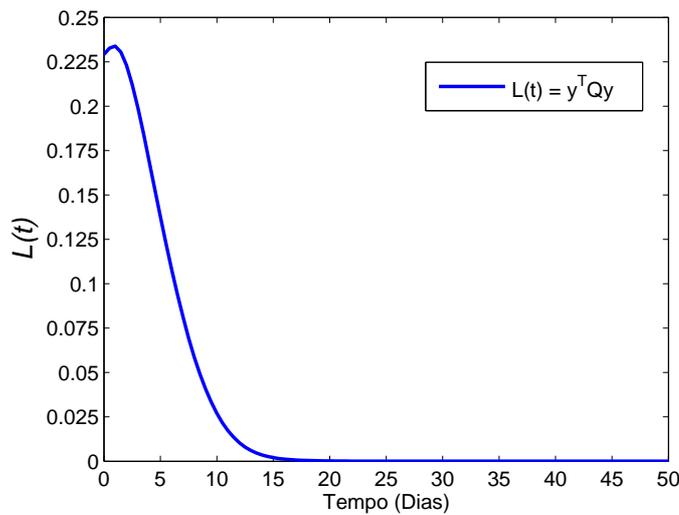


Figura 5.3: Soma de desvios quadráticos das trajetórias do sistema ($L(t) = y^T \tilde{Q} y$).

cançado em 43 dias.

Adota-se a forma diagonal para Q e R , pois isto possibilita que as componentes do estado e do controle sejam analisadas individualmente, facilitando o ajuste e a interpretação biológica destas.

A interpretação biológica da matriz Q para o controle do crescimento de tumores é a seguinte:

Os elementos q_{11} , q_{22} e q_{33} estão relacionados com a importância que as células normais, tumorais e imunológicas respectivamente, representam no controle em questão, por isso o peso dos elementos relacionados às células normais e tumorais é maior.

Foram realizadas várias simulações e a matriz Q escolhida permite que se obtenha uma resposta mais lenta ou mais rápida apenas com a variação de R .

Em Ogata [41] a resposta do sistema ao controle é atribuída ao fator q_{11} da matriz Q , no trabalho atual a resposta do sistema está associada à variação de R .

A matriz R neste controle é de ordem 1, este caso é conhecido como matriz R "degenerada".

A Figura 5.4 mostra algumas funções de controle e seus respectivos desvios encontradas a partir da variação de R . Nela, observa-se que quando $R = 0,75$

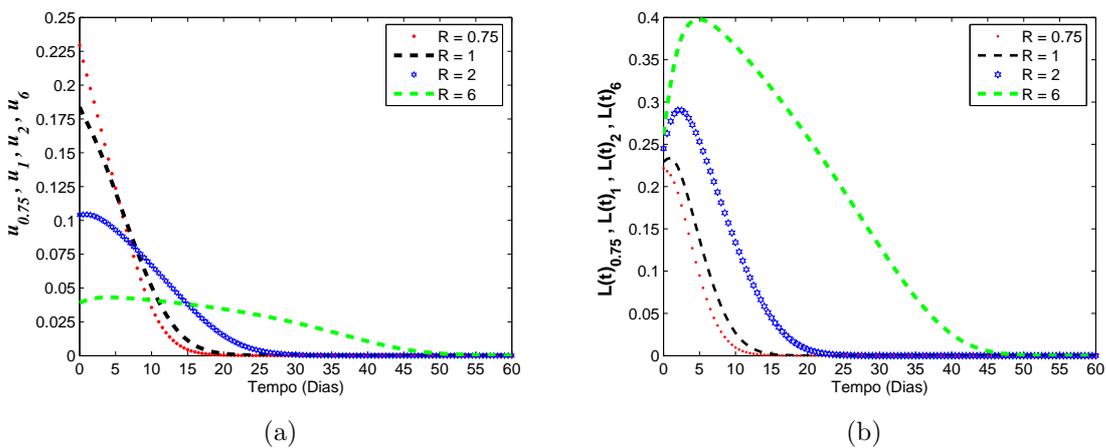


Figura 5.4: (a) Funções de controle linear (u) a partir da variação de R ; (b) Soma de Desvios Quadráticos das Trajetórias do sistema a partir da variação de R .

a função de controle (u) é maior, e na medida em que se aumenta o valor de R

diminui o valor de u .

Na Figura 5.4 (b) são mostradas as funções que representam os respectivos desvios das trajetórias obtidos com a variação de R .

Analisando os desvios das trajetórias Figura 5.4(b), é possível ver que as funções $L_{0,75}$ e L_1 (originadas da função de controle (5.5), com $R=0,75$ e $R=1$, respectivamente) apresentam valores muito próximos, por outro lado, se compararmos L_1 com L_6 a diferença entre os desvios é bastante grande.

Com a intenção de facilitar a decisão da escolha da função de controle ótima, nós adotamos os seguintes critérios:

1. *Soma dos Sinais de controle.* Partindo-se da hipótese de que quanto menor a quantidade e o valor desses sinais, menor será a quantidade de radiação (ou droga, no caso de quimioterapia) necessária para o controle do tumor:

$$\sum_{t=0}^{t_f} u(t), \quad u(t) > 0. \quad (5.12)$$

2. *Soma dos Desvios quadráticos .* O objetivo do controle é minimizar os desvios das trajetórias do sistema no menor tempo possível.

$$L = \sum_{t=0}^{t_f} (y(t)^T \tilde{Q} y(t)). \quad (5.13)$$

3. *Índice de desempenho.* Está relacionado com a minimização de custos e pode ser obtido em termos do estado inicial $x(0)$ e P :

$$J = x^T(0) P x(0). \quad (5.14)$$

Assim, para a função de controle com $R=0,75$, temos:

$$\sum_{t=0}^{t_f} u_{0,75}(t) = 2,82 \quad , \quad \sum_{t=0}^{t_f} L_{0,75}(t) = 2,27 \quad e \quad J = 0,377 \quad (5.15)$$

E para a função de controle com $R=1$, temos:

$$\sum_{t=0}^{t_f} u_1(t) = 2,82 \quad , \quad \sum_{t=0}^{t_f} L_1(t) = 2,99 \quad e \quad J = 0,384 \quad (5.16)$$

Os critérios de escolha mencionados anteriormente sugerem que o melhor valor para a função de controle é $R=0,75$, por outro lado a função de controle com $R=1$ apresentou resultados muito próximos. Contudo, em nossas simulações, verificou-se que o controle feedback só faz sentido para valores de $R \geq 1$, este valor de R pode ser considerado como um limitante para a realização do controle feedback, pois para valores inferiores esta estratégia não é satisfatória, pois a função de controle, sendo positiva e decrescente, com o passar do tempo ultrapassa o ponto zero tornando-se negativa e a população de células tumorais cai abaixo do ponto de equilíbrio. Isto significa que a partir de algum momento as células tumorais devem ser re-introduzidas no sistema para que seja restabelecido o ponto de equilíbrio, o que do ponto de vista clínico seria contraditório (ver Figura 5.5).

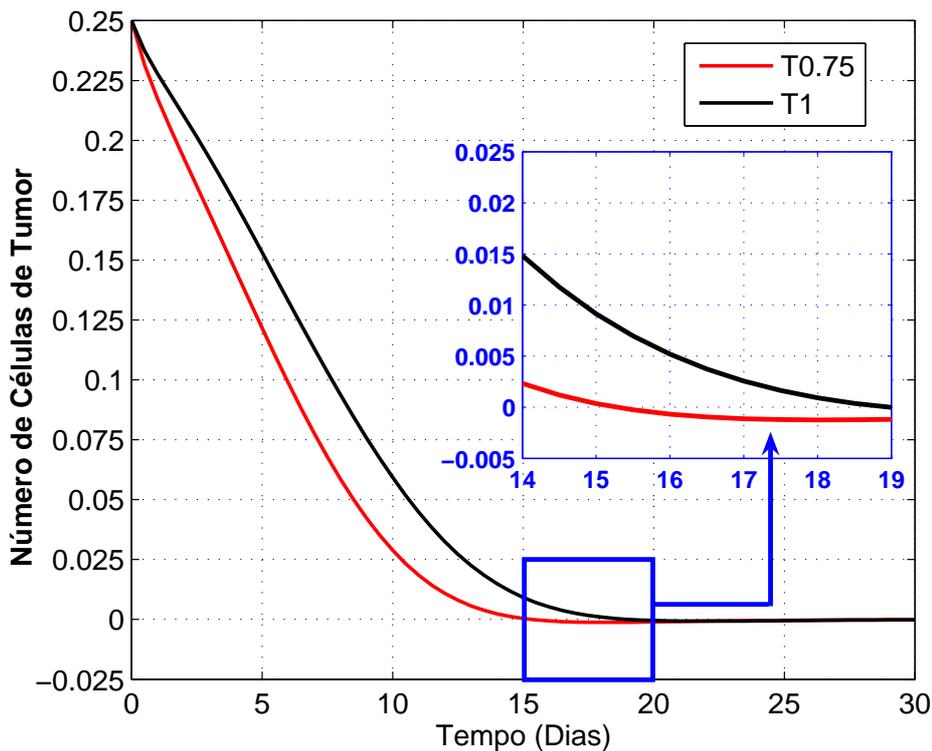


Figura 5.5: Comparação das Trajetórias do Tumor com $R = 0,75$ e $R = 1$: Em detalhe o regime oscilatório apresentado pela trajetória T0.75.

A Figura 5.5 mostra as trajetórias do tumor com controle linear feedback, percebe-se que a trajetória em vermelho ($R=0,75$) converge mais rapidamente para zero do que a outra, porém, esta trajetória apresenta valores negativos entre

15 e 20 dias, isto significa que o controle é ótimo do ponto de vista temporal, mas não do ponto de vista clínico.

Neste sentido, fica fácil compreender a importância da inclusão das matrizes \tilde{Q} e R no funcional (5.8), visto que uma redução arbitrariamente rápida do estado pode ser conseguida à custa de um aumento correspondentemente grande do controle empregado, implicando, contudo uma impossibilidade prática na implementação de tal solução, como foi mostrado da Figura 5.5. Por outro lado, uma redução arbitrariamente grande no controle pode provocar uma grande elevação do estado, ou seja, um aumento do número de células tumorais, ou um tempo de estabilização (tempo de "cura") muito longo, situação indesejável num processo de controle de tumores. Logo, o que se deseja ao se escolher as matrizes Q e R é um compromisso dos valores dos elementos destas matrizes com a realidade prática do problema.

Desta forma pode-se afirmar que a função de controle (5.11) inicialmente proposta (com $R=1$) é função de controle ótimo mais indicada para o modelo de crescimento de tumores. A função de controle ótimo proposta para o tratamento do câncer, pode ser aplicada para diversos tipos de tratamento (quimioterapia, radioterapia ou cirurgia), mediante a interpretação dos significados específicos de cada um dos parâmetros.

Uma estratégia de controle eficiente pode representar uma economia de recursos, ou ainda um menor dispêndio dos sinais de controle, no menor tempo possível.

A estratégia a ser escolhida deve levar em conta todas estas particularidades, pois o objetivo é encontrar uma função de controle capaz de minimizar os desvios das trajetórias ao mesmo tempo em que proporciona o menor custo possível para a realização do mesmo.

6 MODELAGEM MATEMÁTICA DO TRATAMENTO DE CÂNCER POR RADIOTERAPIA

Este capítulo é dedicado a apresentação do modelo amplamente utilizado na literatura para descrever os efeitos biológicos da morte celular radio-induzida.

Na seção 6.1 será feita a formulação do modelo LQ aplicado para o modelo de crescimento de tumores.

A formulação de modelos matemáticos para representar fenômenos físicos e biológicos é uma tarefa reconhecidamente muito complexa. Em particular, quando a modelagem diz respeito à dinâmica de populações ...

6.1 Radioterapia e o Modelo Linear Quadrático

O modelo linear-quadrático (LQ) foi desenvolvido para simular o efeito biológico de dose única de irradiações dadas com diferentes doses em níveis de intervalos grandes para recuperar os danos sub-letais entre as irradiações, utilizando um número mínimo de parâmetros ajustáveis. Este modelo é baseado na existência de dois componentes fundamentais: um linear (α), proporcional à dose utilizada e outro quadrático (β), proporcional ao quadrado desta dose. O conhecimento destes dois parâmetros e a inclusão dos mesmos em equações relacionadas à curva de sobrevivência celular, levou a conclusão que as contribuições linear e quadrática para a morte celular são iguais a uma dose caracterizada pelo índice α/β . Pelo fato do índice α/β ser utilizado para quantificar a sensibilidade dos tecidos ao fracionamento, às vezes é denominado "capacidade de reparo". Deste modo o índice α/β para tecidos de resposta precoce é alto (entre 7 Gy e 10 Gy) e para tecidos de resposta tardia, tal índice é pequeno (entre 1 Gy e 3 Gy).

A adequada relação entre a dose e o tempo total de tratamento é um

dos tópicos de maior debate na história da radioterapia, sendo que graças a esse interesse muitos avanços ocorreram nos últimos anos.

A curva de sobrevivência neste caso é dose-efetiva, ou seja, é uma função exponencial da dose que pode ser representada pela seguinte equação:

$$S = e^{-\alpha D - G\beta D^2}, \quad (6.1)$$

onde S é a fração de células sobreviventes depois de uma irradiação, α e β são parâmetros constantes caracterizando o sistema biológico, D é a Dose total absorvida e G é função de reparo celular.

Como ainda não são conhecidos os valores específicos dos parâmetros para cada tipo de tumor, em nossos estudos preliminares nós adotamos $G = 1$ (reparo completo entre as frações).

No estudo de regimes fracionados, uma modificação comum do modelo LQ (6.1) por superposição de fração única de sobrevivência é utilizada. A fração sobrevivente para regimes diferentes deste modo, pode ser descrita pela seguinte equação:

$$S = e^{-n\alpha d - n\beta d^2}, \quad (6.2)$$

onde n é o número de aplicações e d é a dose por fração. Para as duas equações acima, o reparo completo entre frações é assumido.

No modelo proposto no presente estudo é assumido que a radioterapia mata todos os tipos de células, mas que a taxa de matança difere para cada tipo de célula, com a curva de resposta em todos os casos descrita pelo modelo LQ:

$$F_i = 1 - e^{-n\alpha_i d - n\beta_i d^2}, \quad (6.3)$$

onde F_i é definida como a fração de morte celular.

Nosso interesse é analisar a fração diária de células mortas por dose de radiação e a influência deste controle na dinâmica de crescimento do tumor através do sistema (2.3).

Deste modo o modelo LQ (6.3) pode ser reescrito como:

$$f_i = \delta(1 - e^{-\alpha_i d - \beta_i d^2}), \quad (6.4)$$

onde f_i é a fração diária de células mortas a cada dose aplicada no local de tumor; e o parâmetro δ é dado por :

$$\delta = \begin{cases} 0, & \text{se } t_c \neq t_t \\ 1, & \text{se } t_c = t_t \end{cases}$$

onde

t_c = período de crescimento,

t_t = período de tratamento.

Foram adotados diferentes valores de α_i e β_i para simular respostas radiobiológicas diferentes, onde $i = 1, 2, 3$ identifica os parâmetros relacionados as células tumorais, normais e imunológicas, respectivamente.

Assim podemos reescrever f da seguinte forma:

$$f_1 = \delta(1 - e^{-\alpha_1 d - \beta_1 d^2}) \quad (6.5)$$

$$f_2 = \delta(1 - e^{-\alpha_2 d - \beta_2 d^2}) \quad (6.6)$$

$$f_3 = \delta(1 - e^{-\alpha_3 d - \beta_3 d^2}) \quad (6.7)$$

A fração de morte celular (f_i) é um evento externo ao sistema que atua na forma de "*sinais impulsivos*", ou seja, é uma grandeza absoluta que afeta o crescimento das células cujo objetivo é a eliminação do tumor. A fração f_i está relacionada com o passo temporal, pois esta forma de controle do sistema (2.3) pode ser contínua (sem interrupção do tratamento nos finais de semana) ou descontínua (com interrupção do tratamento nos finais de semana) dependendo de cada protocolo de tratamento. O tamanho da dose por fração e o número de aplicações são determinados segundo os protocolos de tratamento padrão por radioterapia.

A Figura 6.1 mostra de forma resumida, o diagrama de blocos da configuração do Controle do tumor por Radioterapia.

Os parâmetros de entrada são: O número de células iniciais e o protocolo de tratamento que são determinados de acordo com o diagnóstico da doença.

Neste diagrama, as variáveis do sistema de crescimento do câncer de próstata (N , T e I) são representadas de forma genérica por y e o modelo da dinâmica do sistema é resolvido pelo Método de Euler.

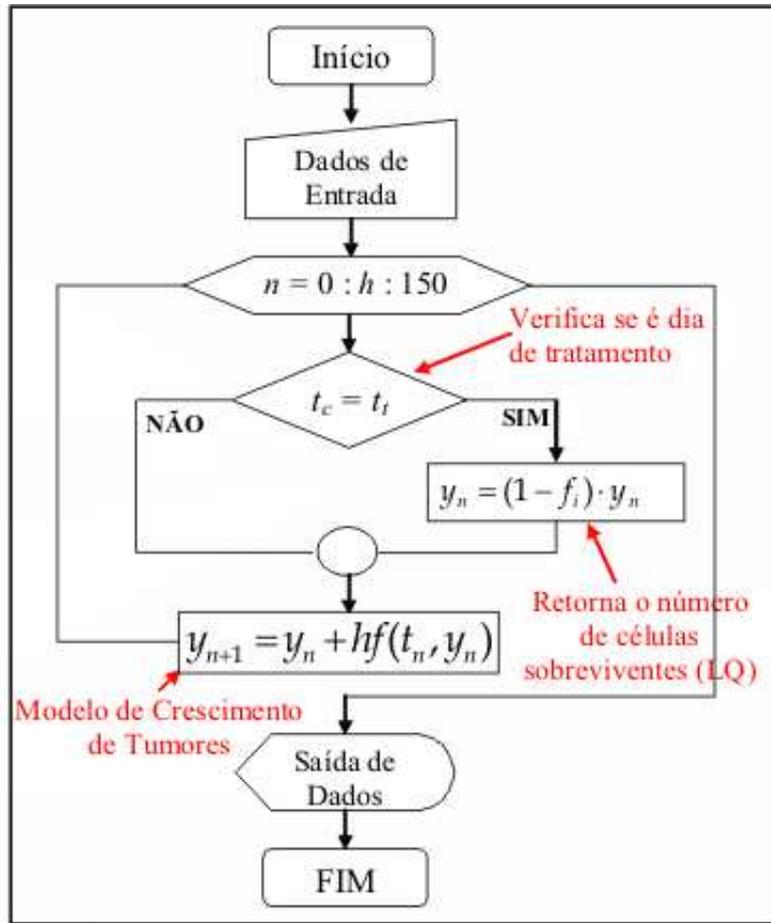


Figura 6.1: Esquema de Controle do sistema (2.3) por Radioterapia.

Nós ajustamos os valores de α_i e β_i de forma que a fração de células mortas fosse menor do que a fração de morte celular encontrada por alguns autores, com isso nossa intenção é tornar o tratamento menos agressivo ao paciente, mas sem correr o risco de falha no tratamento. Em nossas simulações os valores que melhor se ajustaram ao modelo LQ foram:

- Para Tecidos de resposta precoce ($\alpha/\beta = 10$ Gy):

$$\begin{aligned} \alpha_1 &= 0,011 \text{ Gy}^{-1} & \alpha_2 &= \alpha_3 = 0,0055 \text{ Gy}^{-1} \\ \beta_1 &= 0,0011 \text{ Gy}^{-2} & \beta_2 &= \beta_3 = 0,00055 \text{ Gy}^{-2} \end{aligned}$$

- Para Tecidos de resposta tardia ($\alpha/\beta = 3$ Gy):

$$\begin{aligned} \alpha_1 &= 0,033 \text{ Gy}^{-1} & \alpha_2 &= \alpha_3 = 0,0165 \text{ Gy}^{-1} \\ \beta_1 &= 0,011 \text{ Gy}^{-2} & \beta_2 &= \beta_3 = 0,0055 \text{ Gy}^{-2} \end{aligned}$$

Tabela 6.1: Valores de α e β de acordo com [18, 21, 7, 59].

Autores	$\alpha \text{ Gy}^{-1}$	$\beta \text{ Gy}^{-2}$	índice (Gy)*	Tipo de Tecido
Fowler et al. (1976)	0,014	0,00135	10,4	Resposta Precoce
Hall E. J. (1994)	0,012	0,00129	10,1	Resposta Precoce
Brenner & Hall (1999)	0,036	0,024	1,5	Câncer de Próstata
Jones and Dale (2000)	0,35	0,035	10,0	Resposta Precoce
Xiangkui Mu et al. (2003)	0,16	0,016	10,0	Resposta Precoce
Wang et al. (2003)	0,15	0,05	3,0	Resposta Tardia
O presente estudo**	0,11	0,011	10,0	Resposta Precoce
O presente estudo**	0,033	0,011	3,0	Resposta tardia
O presente estudo**	0,033	0,022	1,5	Câncer de Próstata

* O índice α/β define a sensibilidade do tecido à radiação.

** Valores para as células tumorais.

- Para Tecidos prostáticos ($\alpha/\beta = 1.5 \text{ Gy}$):

$$\alpha_1 = 0,033 \text{ Gy}^{-1} \qquad \alpha_2 = \alpha_3 = 0,0165 \text{ Gy}^{-1}$$

$$\beta_1 = 0,022 \text{ Gy}^{-2} \qquad \beta_2 = \beta_3 = 0,011 \text{ Gy}^{-2}$$

A Tabela 6.1 mostra os diferentes valores atribuídos aos parâmetros α e β encontrados por alguns autores.

A Figura 6.2 mostra uma comparação entre as curvas de sobrevivência celular (S) adotadas por alguns autores e a curva de sobrevivência resultante de nossas simulações.

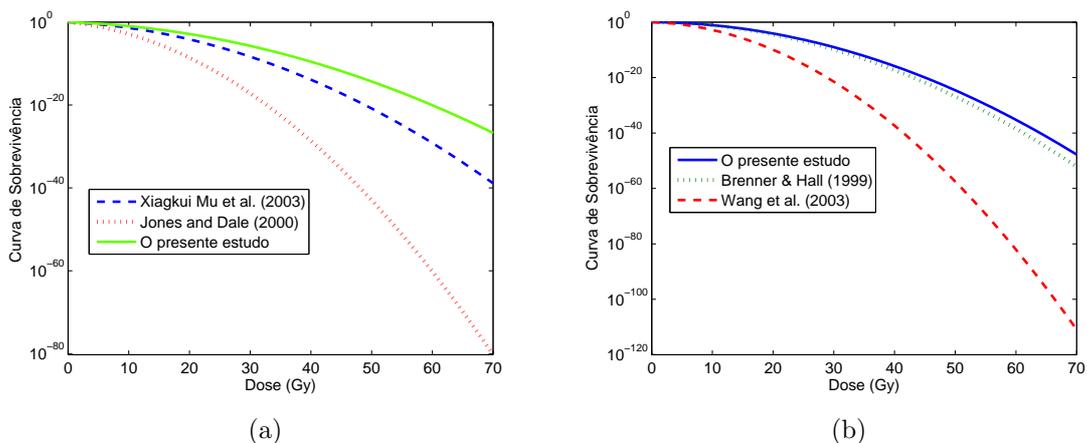


Figura 6.2: (a) Curvas de Sobrevivência celular para Tecidos normais de resposta precoce e Tumores em geral $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$. (b) Curvas de Sobrevivência celular para Tumores prostáticos $\alpha/\beta = 1.5 \text{ Gy}$, para os valores ajustados no presente trabalho e Tecidos de resposta tardia $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$.

A Figura 6.3 mostra o encurtamento da curva de sobrevivência para tecidos prostáticos, ajustados neste trabalho.

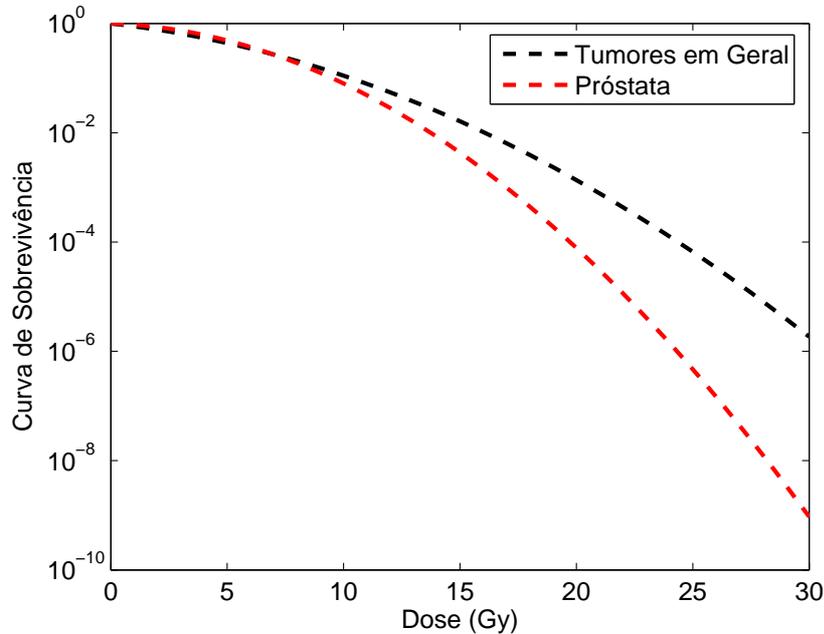


Figura 6.3: Curvas de Sobrevivência celular para os valores ajustados no presente trabalho (Tumores em geral $\alpha/\beta = 10$ Gy, Tumores prostáticos $\alpha/\beta = 1,5$ Gy).

Este encurtamento da curva em vermelho é promovido pelo componente quadrático (β) e resulta em um efeito protetor, quando da divisão da dose [21].

É importante notar, porém, que esta aplicação simples do modelo LQ não leva em conta outros fenômenos relacionados ao fracionamento como reoxigenação, redistribuição, repopulação e reparo. Tendo em vista da falta de dados definitivos para todos os tipos de tumores em nossas experiências preliminares, estamos admitindo que a influência destes fenômenos está implícita na sensibilidade diferenciada ao fracionamento ao considerar que a sensibilidade das células tumorais é 2 vezes maior que a sensibilidade das células sadias, ou seja, foi considerado que $\alpha_3 = \alpha_2 = \alpha_1/2$ e $\beta_3 = \beta_2 = \beta_1/2$. Esta hipótese simplificadora é bastante razoável se lembrarmos que devido à fase mitótica ser mais radiosensível e as tumorais apresentarem um crescimento mais rápido que as células sadias o efeito da radiação é maior em células tumorais.

6.1.1 Dose Biologicamente Efetiva (BED)

Um conceito muito importante dentro da Radioterapia é o BED, pois ele permite fazer a comparação de diferentes programas de radiação. O desenvolvimento de cálculos mais precisos sobre a sensibilidade dos tumores permitiu o uso do fracionamento para tecidos específicos.

O BED é igual a dose total (D) multiplicada pela efetividade relativa, que é definida como $ER = 1 + d/(\alpha/\beta)$, onde d é a dose por fração [27].

$$BED = D \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] \quad (6.8)$$

Para tecidos de resposta precoce é assumido uma razão $\alpha/\beta = 10$ Gy e para tecidos de resposta tardia é assumido $\alpha/\beta = 3$ Gy, considerando os danos tardios causados aos tecidos normais pela radiação.

O modelo BED representa a dose exigida em um determinado efeito quando feito por infinitas doses pequenas de fração ou em taxas muito baixas no caso de radiação contínua. Deste modo, para alcançar a dose efetiva entre duas frações de tempo de doses totais D_1 e D_2 e doses por fração d_1 e d_2 , respectivamente:

$$D_1 \left(1 + \frac{d_1}{\alpha/\beta} \right) = D_2 \left(1 + \frac{d_2}{\alpha/\beta} \right) \quad (6.9)$$

e a razão α/β pode ser estimada dos parâmetros, D_1 e D_2 e d_1 e d_2 que são conhecidos.

De acordo com o estudo realizado por Jones [28] o modelo linear quadrático pode, em princípio, ser estendido para quantificar uma possível redução na tolerância do tecido normal à radiação em situações clínicas especiais.

6.1.2 Dose Total Normalizada (NTD)

Quando são determinados novos regimes de fracionamento para cada tipo de tumor, geralmente desenvolvidos de acordo com o modelo LQ padrão, projetados para produzirem os mesmos níveis de efeitos tardios, uma análise importante neste momento seria investigar que outros efeitos mais estes regimes hipofracionados

podem causar usando uma razão $\alpha/\beta = 1.5$ Gy para um tumor de próstata.

Um caminho conveniente para fazer esta consideração é a Dose Total Normalizada (NTD), que nos diz a dose, cedida em frações de 2 Gy, que daria o efeito biológico equivalente para novas doses hipofracionadas [17].

O NTD é definido aqui como:

$$\begin{aligned} NTD &= D_{nova} \left(1 + \frac{d_{nova}}{\alpha/\beta} \right) / \left(1 + \frac{2Gy}{\alpha/\beta} \right) \\ &= BED / (ER \text{ para frações de } 2 \text{ Gy}), \end{aligned} \quad (6.10)$$

onde D_{nova} e d_{nova} são respectivamente a dose total e a dose por fração para um esquema de hipofracionamento sugerido. Como o objetivo é estimar o efeito destes esquemas de iso-efeito-tardios no controle do tumor, $\alpha/\beta = 1.5$ Gy é o valor apropriado para a próstata.

6.2 Técnicas de Fracionamento em Radioterapia

Esta seção discute algumas modalidades de fracionamento utilizadas atualmente nos tratamentos por radioterapia.

De acordo com Brenner [8] o fracionamento tem um papel fundamental na radioterapia, fornecendo uma vantagem terapêutica no controle do tumor e no estudo das complicações tardias do tratamento.

Os principais objetivos do fracionamento basicamente são: permitir a recuperação dos tecidos normais entre os tratamentos (re-população), diminuir a morbidade aguda da radiação (reparo), permitir a morte celular em diferentes momentos do ciclo celular (redistribuição).

6.2.1 Fracionamento convencional

Consiste em administrar 1,8 a 2 Gy por fração, diariamente, 5 dias na semana (de segunda a sexta-feira) durante cerca de 5 semanas. A dose total é determinada pelo tipo do tumor em tratamento e pela tolerância do tecido normal adjacente (geralmente varia entre 30 e 70 Gy).

Fundamentando-se nos 4 Rs da radioterapia o fracionamento de dose funciona dividindo-se a dose de radiação, com isto, poupam-se os tecidos normais, em razão do reparo da lesão sub-letal (RLSL) entre as frações e da repopulação das células. Além disso o fracionamento aumenta a quantidade de lesão nas células tumorais em consequência da reoxigenação (o oxigênio sensibiliza as células à radiação) e da redistribuição das células nas fases sensíveis do ciclo celular. Esse é o protocolo mais usado na rotina da radioterapia.

6.2.2 Hiperfracionamento

Consiste em administrar doses menores por fração do que no fracionamento convencional e um maior número de frações, sem alterar o tempo de duração do tratamento. Geralmente são usadas frações de 1,15 a 1,25 Gy 2 vezes/dia, o intervalo entre as frações não deve ser inferior a 4 horas para dar tempo de ocorrer o RLSL no tecido normal de resposta lenta. É indicado quando o tratamento convencional está limitado pela tolerância do tecido normal de resposta lenta.

6.2.3 Hiperfracionamento e Fracionamento acelerado

A finalidade Fracionamento acelerado é diminuir o tempo total de tratamento e estão indicados para tumores de crescimento rápido, por exemplo, alguns tumores de cabeça e pescoço.

Quanto ao Hiperfracionamento acelerado ele consiste em doses menores por fração (1.15 a 1.25 Gy) e um maior número de frações (2 vezes por dia).

6.2.4 Hipofracionamento

Doses grandes por fração (2 a 8 Gy), em geral aplicadas 5 dias por semana, é indicado para tumores de crescimento lento (tumores de resposta tardia).

Recentemente, o interesse pelo hipofracionamento no tratamento dos tumores prostáticos malignos foi reavivado após o levantamento da hipótese de que

estes tumores teriam um comportamento semelhante ao dos tecidos de resposta tardia [43].

Diversas características clínicas do câncer de próstata sugerem que este seja um tumor de resposta tardia. Entre elas destacam-se sua história natural, caracterizada pela velocidade de crescimento lento, seu baixo índice de proliferação tumoral, o qual é determinado pelo Tempo Potencial de Duplicação ($T_{pot} = 42$ dias, com média de 15 a 170 dias), e a regressão lenta do tumor após a radioterapia [11, 15].

6.2.5 Protocolos de tratamento

Moonen e Bartelink [37], apresentam várias estratégias de fracionamentos não-convencionais, testadas clinicamente, que ofereceram um ganho terapêutico promissor para melhorar o controle do tumor e suas complicações tardias.

De acordo com Moonen e Bartelink [37], para pelo menos três tipos de tumor, isto, é tumores de cabeça e pescoço, carcinoma de bexiga e câncer de pulmão, existem dados que sugerem as vantagens teóricas de regimes hiperfracionados. A *Organização Européia para Pesquisa e Tratamento de Câncer* (EORTC) administrou uma experiência em que 356 pacientes com carcinoma oro-faríngeo, foram tratados através de radiação convencional para uma dose total de 70 Gy em 35 frações em 7 semanas ou com um programa hiperfracionado com uma dose mais alta de 80.5 Gy em 70 frações. Os resultados demonstraram um significativo controle local melhorado (56% vs. 38% em 5 anos) sem aumento nas taxas de complicações.

Ainda segundo Moonen e Bartelink [37], Um tipo extremo de aceleração que está sendo atualmente testado é o regime CHART (Terapia de Radiação Acelerada Hiperfractionada Contínua). Pacientes com câncer de cabeça e pescoço e câncer de pulmão de células localmente avançadas, são tratados dentro 12 dias com uma dose total de 54 Gy dada em três frações de 1,5 Gy por dia com 6h de intervalo. Nesta aproximação supõe-se que a rápida re-população de células de tumor começa logo após o tratamento.

Tabela 6.2: Protocolos de Fracionamento convencionais e não-convencionais [17, 37].

Tipo de Tratamento	Frs.	dose por. fração	Dose Total	Tempo de Tratamento	intervalo	Método
Frac. Convencional	35	2,00 Gy	70,00 Gy	7 semanas	24 horas	Convencional
Hiperfracionamento	58	1,20 Gy	69,60 Gy	6 semanas	≥ 12 horas	RTOG*
Hipofracionamento	15	3,62 Gy	54,35 Gy	3 semanas	24 horas	Fowler (2003)
Frac. Acelerado	36	1,50 Gy	54,00 Gy	12 dias	8 horas	CHART

* Grupo de Oncologia e Terapia de Radiação

Fowler et al. [17] defende em seu trabalho o uso dos regimes hipofracionados na análise de novos protocolos, sugerindo que testes realizados para radioterapia de câncer de próstata mostraram que a hipofracionamento apresentou um potencial de ganho terapêutico como também vantagens econômicas e logísticas.

A Tabela 6.2 apresenta três exemplos de protocolos de fracionamento não-convencional e compara os resultados com o fracionamento convencional.

Como foi visto a cima uma infinidade de protocolos de fracionamento podem ser sugeridos já que os mesmos dependem de vários fatores, como por exemplo, o tipo de tumor e o estágio em que o mesmo se encontra.

6.3 Simulações Numéricas

Com base no Modelo de Crescimento de tumores (2.3) foram realizadas simulações do controle do tumor por radioterapia de acordo com os protocolos apresentados na Tabela 6.2.

No Capítulo 2 foi comentado que o passo de integração (h) seria fixado de acordo com o tipo de fracionamento a ser realizado. A idéia é simular o efeito do fracionamento em diferentes fases do ciclo celular. Desta forma, o intervalo entre as frações é que determinará o passo de integração do modelo de crescimento de tumores. Por exemplo, de acordo com os protocolos da Tabela 6.2 o passo de integração para o Fracionameto Convencional e Hipofracionamento é de $h = 1$, para o Hiperfracionamento é $h = 0.5$ e finalmente para o Fracionameto Acelerado é de $h = 1/3$. Logo, o que se pretende ao escolher um passo de integração relacionado

com o intervalo entre as frações é um compromisso da modelagem matemática com a realidade prática do problema.

O objetivo do tratamento por radioterapia é a eliminação do tumor, preservando ao máximo as células normais. Para tanto foram adotados os seguintes critérios:

- 1- A cada sessão de radioterapia a fração de morte celular das células normais (f_2) não pode ser superior a 44% do estado inicial;
- 2- A população de células normais não deve ser inferior a 0.44 unidades, e o paciente é considerado "curado" quando seu estado saudável dado por $(1/b_2, 0, s/d_1)$ é atingido.

Os critérios acima foram adotados com o objetivo de minimizar as complicações tardias para os tecidos normais e manter a população de células normais acima dos níveis mínimos de sobrevivência.

As simulações que não obedecem a esses critérios não são recomendáveis do ponto de vista clínico, pois experiências clínicas como as relatadas em [11, 17, 37] mostram que tratamentos acima destes níveis podem aumentar as complicações finais e os efeitos colaterais causados pela radioterapia.

Alguns estudos levantam a hipótese de que os protocolos padrões utilizados na literatura podem não ser "ótimos", neste sentido, nós realizamos algumas simulações do modelo de crescimento de tumores, considerando $\alpha/\beta = 1,5$ Gy para o câncer de próstata e aplicando o controle por radioterapia de acordo com os protocolos de tratamentos apresentados na Tabela 6.2 e condições iniciais $(0,9;0,25;0,25)$.

Os resultados das simulações estão sumarizados da Tabela 6.3.

A Figura 6.4 mostra que todas as técnicas de fracionamento levam o sistema ao ponto de equilíbrio, livre de tumor $(1;0;1,65)$.

As simulações mostram que o fracionamento convencional, embora controle o tumor, talvez não seja o esquema de tratamento ideal, pois neste caso, é utilizado um número excessivo de frações e resultados praticamente idênticos podem ser obtidos com uma significativa redução na dose total.

Já o método de Hiperfracionamento RTOG apresentou uma pequena

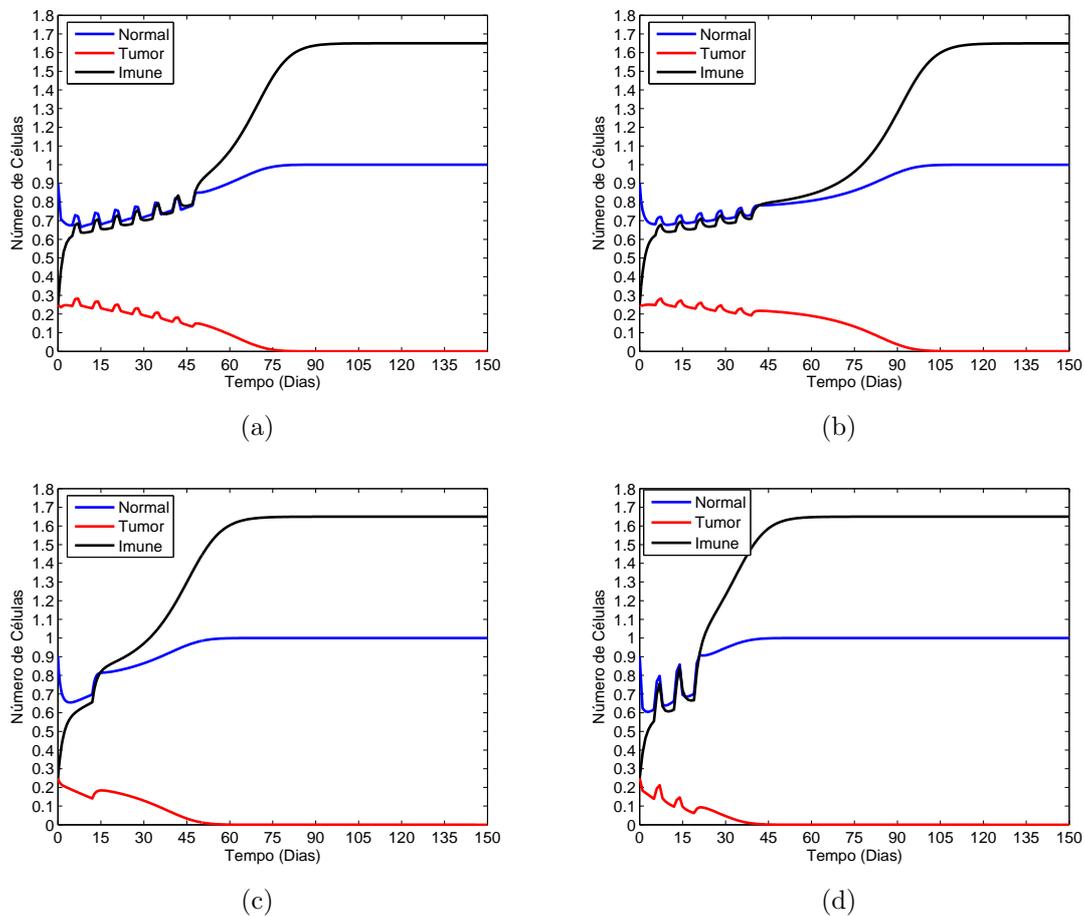


Figura 6.4: (a) Fracionamento Convencional (35F x 2 Gy) 6 interrupções de final de semana. (b) Hiperfracionamento (RTOG) 5 interrupções de final de semana. (c) Fracionamento Acelerado (CHART) nenhuma interrupção. (d) Hipofracionamento (Próstata) 2 interrupções de final de semana.

redução da dose total e fração de morte celular, contudo o tempo de eliminação do tumor foi o maior de todos os esquemas de tratamento (105,5 dias), e também do ponto de vista econômico ele não é viável, pois o aumento do número de doses por dia não resultou em melhora na qualidade do tratamento, por essa razão este esquema pode ser mais recomendado para tumores de crescimento rápido, onde se faz necessário um maior número de frações, durante o tratamento, o que não é o caso do câncer de próstata.

O método CHART parece uma opção interessante para o tratamento do câncer de próstata, pois apresentou uma redução considerável na dose total, embora tenha apresentado a segunda maior fração de morte celular. Além disso, a sua dose

Tabela 6.3: Resultados dos regimes não convencionais de radioterapia considerando $\alpha/\beta = 1,5$ Gy.

Tipo de Tratamento	f_2	BED*	NTD	Eliminação do Tumor	Método
Frac. Convencional	0,074	116,67 Gy	70,00 Gy	84,0 dias	Convencional
Hiperfracionamento	0,07	125,28 Gy	77,55 Gy	105,5 dias	RTOG*
Hipofracionamento	0,185	120,00 Gy	79,56 Gy	47,0 dias	Fowler (2003)
Frac. Acelerado	0,145	135,00 ³ Gy	81,00 Gy	60,0 dias	CHART

* BED calculado para efeitos tardios de 3 Gy.

f_2 = fração de células Normais mortas por dose de radiação por dia.

³ BED para uma dose diária de $3F \times 1,5 \text{ Gy} = 4,5 \text{ Gy}$

diária é equivalente a doses de regimes hipofracionados ($3 \times 1,5 \text{ Gy} = 4,5 \text{ Gy}$), mas com a vantagem do intervalo de 8 horas entre as frações, o que possibilita um maior reparo das células normais.

Dentre as técnicas de tratamento atualmente utilizadas para o controle do câncer de próstata o hipofracionamento mostra que é a opção terapêutica mais apropriada para este tipo de tumor, pois foi possível controlá-lo no menor tempo possível sem aumentar sensivelmente a fração de morte celular e ainda com uma redução do número de frações e da dose total. Ainda se comparados o Hipofracionamento com o fracionamento convencional correspondente, podemos ver que Hipofracionamento apresentou uma razão de ganho terapêutico dado por: $79,56 \text{ Gy} / 70 \text{ Gy} = 1,14$ em termos de dose equivalente contra 1,16 para o Fracionamento Acelerado (CHART) que foi considerado o segundo melhor resultado.

Outra observação importante refere-se as interrupções do tratamento nos sábados e domingos elas são importantes, pois proporcionam aos tecidos sadios uma recuperação maior das células sadias, tornando o tratamento menos doloroso ao paciente.

7 HIPOFRACIONAMENTO NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

Este capítulo é dedicado ao controle do câncer de próstata através das técnicas de hipofracionamento em radioterapia.

Recentemente, um interesse renovado sobre o uso do hipofracionamento para o tratamento do câncer de próstata pela radioterapia está sendo observado. Tal mudança de estratégia está relacionada ao novo conceito radiobiológico de que os tumores prostáticos possuem um índice α/β muito mais baixo do que o previamente estimado.

Na seção 7.1 será feita a análise dos regimes hipofracionados para o tratamento do câncer de próstata, usando o modelo linear-quadrático padrão (LQ), segundo os protocolos de hipofracionamento sugeridos no trabalho realizado por Fowler *et al.* [17] os quais são comparados com os protocolos utilizados por alguns centros especializados no tratamento do câncer de próstata.

Os resultados estimados são teóricos, embora baseados no melhor modelo da atualidade com parâmetros α/β , que são amplamente discutidos na história da radioterapia.

7.1 Controle do câncer de próstata por Radioterapia

Nos últimos anos, vários estudos relataram um grande debate a respeito do valor de α/β para o câncer de próstata. Brenner e Hall [7] sugeriram que em carcinomas prostáticos a sensibilidade ao fracionamento (quantificada pela razão α/β) fosse semelhante a de tecidos normais de resposta tardia, pela razão biológica que os tumores de próstata têm a taxa de crescimento natural mais lenta de todos os tumores. O T_{pot} médio (tempo potencial de duplicação do número de células, que não leva em conta qualquer fator de perda celular), medido antes do início do

tratamento é de 42 dias (abrangência de 15 a 170 dias)[15]. O valor de α/β estimado por Brenner e Hall foi de 1,5 Gy (95% intervalo de confiança [CI] = 0,8-2,2). A estimativa de 1,5 Gy para o câncer de próstata foi baseada em um modelo de comparação das doses de 65-80 Gy usadas em radiação externa e as doses mais altas em Braquiterapia, usadas com implantes permanentes (100-160 Gy). Atualmente, existem vários relatos de autores, como Lindsay [34] por exemplo, que estão confirmando os resultados obtidos por Brenner e Hall, por esse motivo em nossas simulações o valor de $\alpha/\beta = 1,5$ Gy para o câncer de próstata será considerado como padrão no presente estudo.

Fowler *et al.* [17] sugeriram uma série de protocolos de hipofracionamento para o tratamento do câncer de próstata e a primeira etapa deste planejamento foi baseada na análise dos resultados experimentais de cinco grandes centros publicados no período 1997-2000, para 5 anos do bNED (nenhuma evidência bioquímica de doença) do câncer de próstata de risco intermediário, usando somente a terapia de radiação externa, considerando pacientes com câncer de próstata de "risco Intermediário". Os pacientes foram definidos principalmente por possuírem antígeno prostático específico (PSA) entre 10 e 20 ng/ml, e adicionalmente em termos da pontuação de Gleason ≥ 7 ou Estádio \geq T2b. Pacientes com PSA, pontuação de Gleason e estágio mais baixos seriam considerados favoráveis, considerando que aqueles pacientes com duas ou mais destas características de alto risco seriam classificados como desfavoráveis.

A segunda etapa foi calcular a dose-por-fração e doses totais de uma variedade de regimes que rederiam o mesmo nível de efeitos tardios como três regimes atuais de tratamento do câncer de próstata, para uma aproximação dos programas considerados de agressividade conservativa até uma "dose altamente escalada". Especificamente, foram escolhidos doses de 66, 72, e 78 Gy em frações de 2 Gy começando por estes regimes de dose, como mostra a Tabela 7.1.

Esta série de tratamentos hipofracionados foi construída de forma que as complicações tardias fossem mantidas constantes nos mesmos planos da dose física, como são atualmente usadas para os programas de frações de 2 Gy, mas que

Tabela 7.1: Futuros protocolos para o câncer de próstata: iso-efetivo para complicações tardias com $\alpha/\beta = 3$ Gy. Adaptada de Fowler *et al.* [17].

Nº. do Protocolo	Nº. de Frações	dose por. fração	Dose Total (Gy)	NTD (Gy)	bNED (%)	f_2	TET (Dias)
1	33	2,00	66,00	66,00	51,60	0,074	84,0
2	25	2,43	60,77	68,25	58,50	0,099	76,0
3	20	2,83	56,60	70,02	64,40	0,126	58,0
4	15	3,42	51,37	72,28	69,90	0,169	49,0
5	10	4,44	44,37	75,26	77,10	0,252	40,0
6	5	6,76	33,80	79,81	85,50	0,459	28,0
7	36	2,00	72,00	72,00	69,20	0,074	84,0
8	25	2,58	64,51	75,21	77,00	0,109	63,0
9	20	3,00	60,00	77,14	81,00	0,138	55,0
10	15	3,62	54,35	79,56	85,20	0,185	47,0
11	10	4,69	46,85	82,79	89,60	0,273	38,0
12	5	7,12	35,58	87,59	94,00	0,491	27,0
13	39	2,00	78,00	78,00	82,60	0,074	84,0
14	25	2,73	68,13	82,25	88,90	0,119	61,0
15	20	3,16	63,28	84,33	91,20	0,145	53,0
16	15	3,82	57,23	86,91	93,50	0,199	45,0
17	10	4,92	49,23	90,34	95,70	0,294	36,0
18	5	7,46	37,29	95,44	97,60	0,520	25,0

Abreviações: bNED = nenhuma evidência bioquímica de doença; NTD = Dose Total Normalizada (para frações de 2 Gy), f_2 = fração de células Normais mortas por dia, TET = Tempo de Eliminação do Tumor.

cause mais danos para os tumores já que o número de frações são menores e que as doses por fração se tornam maiores. Estes protocolos são mostrados na Tabela 7.1 com três blocos distintos, cada um representando um conjunto possível de protocolos de hipofracionamento para futuros tratamentos de próstata.

O tratamento por fracionamento convencional é assumido para consistir de 33, 36, ou 39 frações de 2 Gy, dados cinco vezes por semana. Os tratamentos padrões de dose de 2 Gy "diariamente" são mostrados na primeira linha de cada dos três blocos da Tabela 7.1. Cada etapa (linha em cada bloco da Tabela 7.1) consiste de um protocolo de hipofracionamento crescente onde, tipicamente, cinco frações são subtraídas da linha acima (omitindo-se 30 frações hipofracionadas). Todas as linhas do mesmo bloco são planejadas para causar o mesmo grau de danos tardios em tecidos retais como qualquer uma das 33, 36, ou 39 frações de 2 Gy.

Isto é feito admitindo que a razão α/β é de 3 Gy para danos tardios

para todos os programas, e ajustando a dose por fração e a dose total para cada linha de forma que a Dose Biologicamente Efetiva em Gy_3 seja a mesma em toda linha dentro de cada um dos três blocos na Tabela 7.1 (no 1° bloco: $BED=110 Gy_3$, no 2° bloco: $BED=120 Gy_3$ e no 3° bloco: $BED=130 Gy_3$). O BED é igual a dose total multiplicada pela efetividade relativa, que é definida como $1 + d/(\alpha/\beta)$, onde d é a dose por fração. Deste modo, por exemplo, no Bloco 2 da Tabela 7.1, nas primeiras cinco colunas o BED para a primeira linha de 36 frações de 2 Gy é $36 \times 2 Gy \times (1 + 2 Gy/3 Gy) = 120 Gy_3$. Mas usando os passos sucessivos deste mesmo bloco, nós alcançamos cinco frações de 7,12 Gy, donde $BED = 35.58 Gy \times (1 + 7.12 Gy/3 Gy)$, que é também $120 Gy_3$. Deste modo as reações tardias no tecido retal são mantidas as mesmas para cada uma das etapas do hipofracionamento.

O efeito destes regimes de hipofracionamento no controle do tumor deve ser então investigado. Um caminho conveniente para fazer esta consideração é a Dose Total Normalizada (NTD), que nos diz a dose, cedidas em frações de 2 Gy, que daria o efeito biológico equivalente para novas doses hipofracionadas. Como nós estamos tentando estimar o efeito destes esquemas de iso-efeito-tardios no controle do tumor, $\alpha/\beta = 1,5 Gy$ é o valor apropriado para a próstata.

Por exemplo, para uma fração de tamanho 3 Gy (como na terceira linha do bloco de 36 Gy na Tabela 7.1), o NTD para tumores com uma razão α/β de 1.5 Gy é de: $60 \times (1 + 3 Gy/1,5 Gy)/(1 + 2 Gy/1,5 Gy) = 77,1 Gy$.

Este é o NTD - a dose em frações de 2 Gy que daria o efeito biológico equivalente no tumor de próstata para a dose mais baixa hipofracionada de $20 \times 3 Gy = 60 Gy$. As reações tardias de um tecido retal teria é claro que ser aquelas correspondentes para $36 F \times 2 Gy = 72 Gy$, considerando que o efeito nos tumores de próstata seria maior com este esquema de hipofracionamento, correspondente para 77,1 Gy se dados em frações de 2 Gy. Deste modo, há uma razão de ganho terapêutico resultante de $77,1/72 = 1,07$ em termos de dose de equivalente (Ver Apêndice A).

7.2 Simulações Numéricas

Com base no Modelo de Crescimento de tumores (2.3) foram realizadas simulações do controle do câncer de próstata por radioterapia de acordo com os protocolos apresentados na Tabela 7.1 e condições iniciais $(0,9;0,25;0,25)$.

Os resultados das simulações são mostrados nas duas últimas colunas

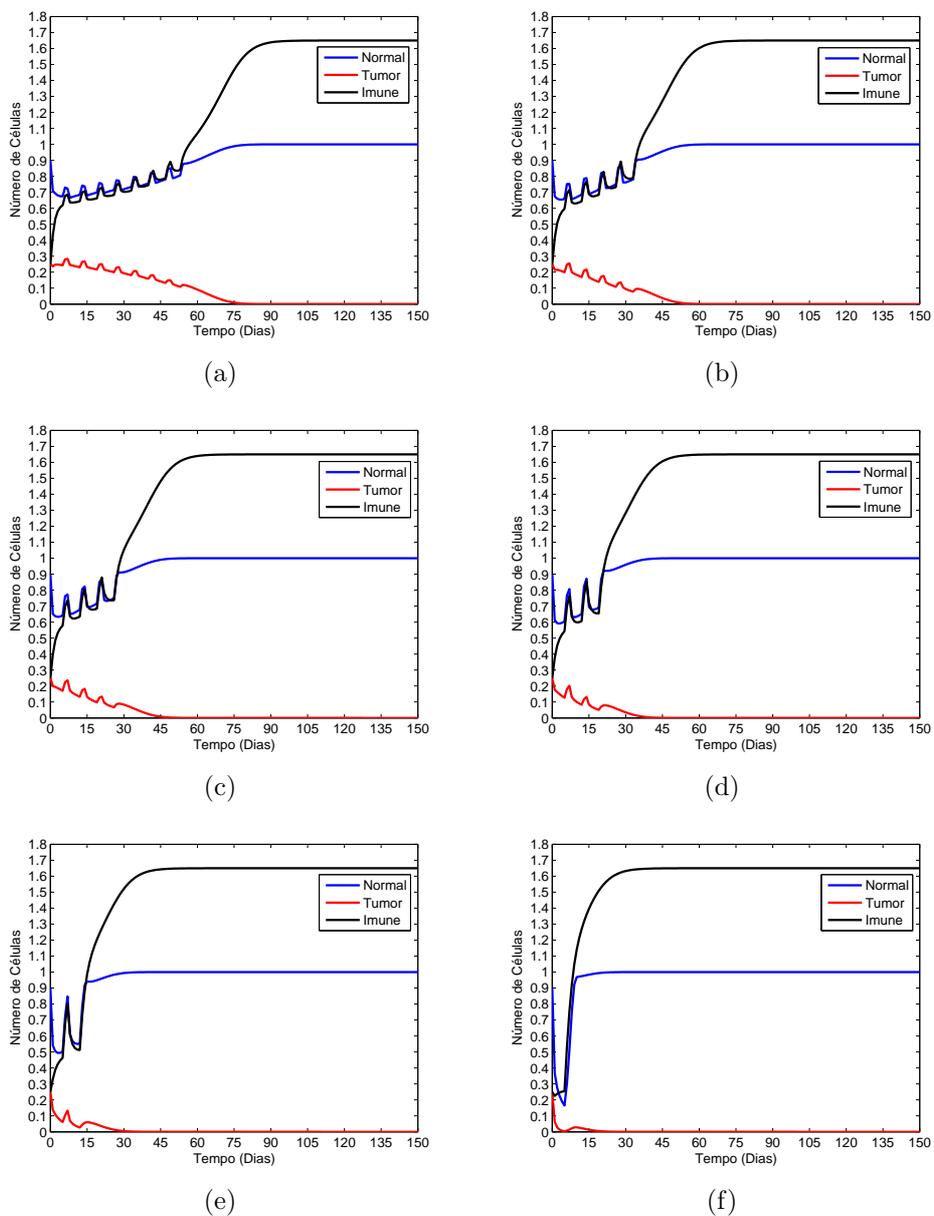


Figura 7.1: Protocolos de Hipofracionamento: (a) Protocolo 13. (b) Protocolo 14. (c) Protocolo 15. (d) Protocolo 16. (e) Protocolo 17. (f) Protocolo 18.

da Tabela 7.1, e as respectivas trajetórias da dinâmica do sistema de crescimento do câncer de próstata é mostrado na Figura 7.1.

A Figura 7.1 mostra que todas as técnicas de Hipofracionamento sugeridas, levam o sistema (2.3) ao ponto de equilíbrio, livre de tumor (1;0;1,65). Foram realizadas simulações com todos os protocolos da Tabela 7.1. Aqui são apresentados apenas os resultados gráficos do 3º bloco da Tabela 7.1. O que difere de um protocolo para outro é a fração de células normais mortas por dia de tratamento e a porcentagem crescente de probabilidade de "cura" dado pelo bNED (6ª coluna da Tabela 7.1).

A Figura 7.1 mostra que o controle do tumor torna-se mais eficiente na medida em que doses por fração maiores são administradas, sugerindo que o uso regimes hipofracionados forneceriam a princípio, uma maior razão de ganho terapêutico. Por exemplo, pode ser visto pela Tabela 7.1 que 10 frações de 4,44 Gy, deviam dar ao mesmo controle do tumor (medido, por exemplo, pelo bNED) como em 70 Gy em frações de 2 Gy, mas só com as mesmas complicações tardias como 66 Gy em frações de 2 Gy; neste caso, o bNED estimado para o tumor aumentou de 51,6% (com 33 F x 2 Gy) para 77,1% (com 10 F x 4,44 Gy), então a razão terapêutica havia sido substancialmente aumentada (em torno de 25%).

Contudo, deve-se tomar um cuidado especial com o aumento excessivo do tamanho da dose e da diminuição do tempo total de tratamento, pois o efeito citotóxico deste controle pode ser perigoso, e a população de células normais pode cair abaixo dos níveis de sobrevivência, como mostra a Figura 7.1(f) e também pela Tabela 7.1 é possível perceber que a fração de morte de células normais (f_2) é muito alta para os protocolos 6, 12 e 18 (0,46, 0,49 e 0,52 respectivamente), o que indica que nestas circunstâncias este protocolo não é recomendável, pois é muito agressivo ao paciente.

O próximo passo de nossa análise é comparar os regimes de hipofracionamentos sugeridos por Fowler e colaboradores com os protocolos que estão sendo atualmente utilizados por alguns centros de tratamento do câncer de próstata, como a Universidade McGill de Montreal [11] e o Christie Hospital NHS, EUA [35].

As trajetórias do sistema de crescimento do câncer de próstata considerando as mesmas condições iniciais, estão na Figura 7.2 e os resultados de nossas simulações estão sumarizados na Tabela 7.2.

As simulações numéricas mostram que os protocolos de hipofraciona-

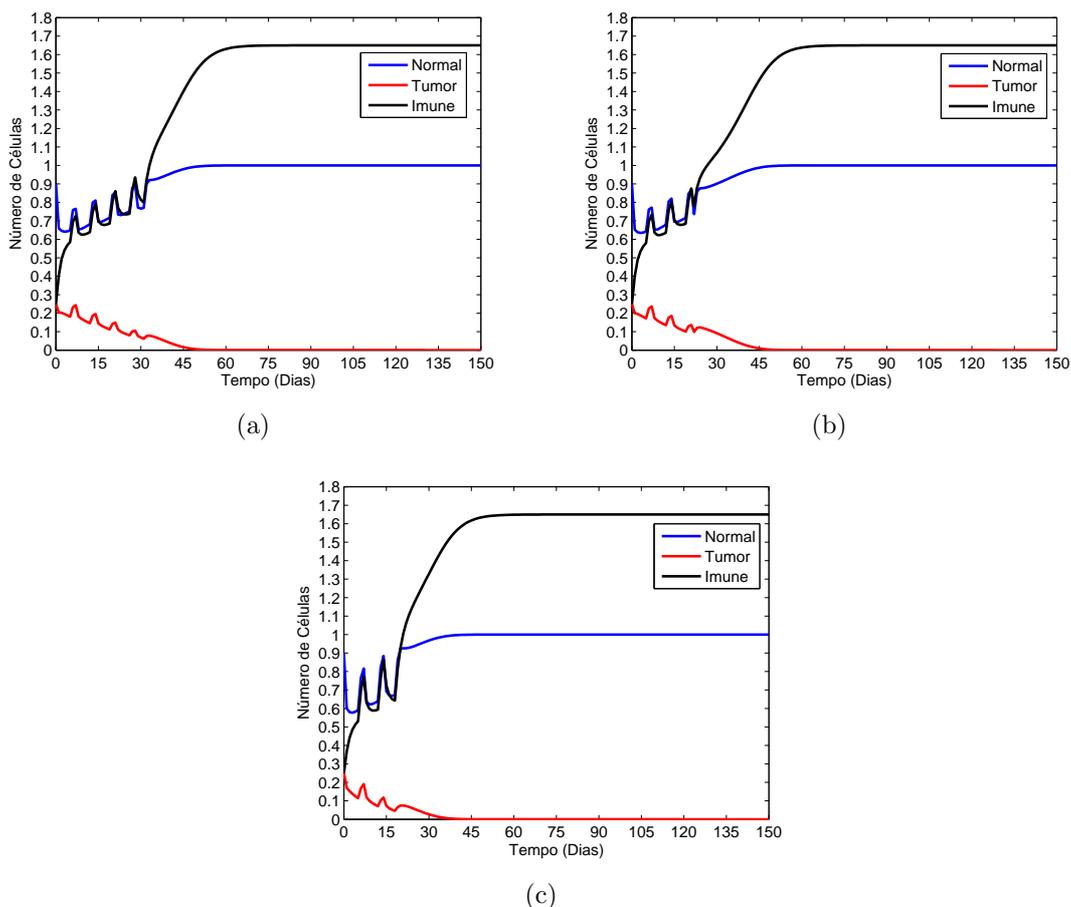


Figura 7.2: Protocolos de Hipofracionamento: (a) Protocolo 19 (McGill University - Montreal-Canadá (2001)[11]. (b) Protocolo 20 (Christie Hospital NHS 1995–1998). (c) Protocolo 21 (Christie Hospital NHS 1995–1998) [35].

mento para o câncer de próstata sugeridos por Fowler e seus colaboradores é muito semelhante aos protocolos de hipofracionamento utilizados por alguns centros especializados em câncer de próstata, o que mostra que os protocolos sugeridos neste trabalho têm grande possibilidade de melhorar a qualidade do tratamento do câncer mediante o auxílio da interpretação da dinâmica de crescimento de tumores aliada ao modelo LQ.

A Figura 7.3 compara as trajetórias da população de células tumorais

Tabela 7.2: Protocolos para o Tratamento do câncer de próstata: Complicações tardias considerando $\alpha/\beta = 3$ Gy.

Nº. do Protocolo	Nº. de Frações	dose por. fração	Dose Total (Gy)	NTD (Gy)	bNED (%)	BED (Gy_3)	f_2	TET (Dias)
19	22	3,00	66,00	84,86	95,12	132,00	0,138	56,0
20	16	3,13	50,08	66,25	68,15	102,33	0,147	54,0
21	14	4,00	56,00	88,00	91,50	130,67	0,215	44,0

Abreviações: bNED = nenhuma evidência bioquímica de doença; NTD = Dose Total Normalizada (para frações de 2 Gy), f_2 = fração de células Normais mortas por dia, TET = Tempo de Eliminação do Tumor.

contralada de acordo com os protocolos de hipofracionamento mostrados nas Tabelas 7.1 e 7.2 e o Fracionamento Acelerado CHART (Tabela 6.2).

A escolha foi feita de modo a comparar o desempenho dos diferentes regimes de fracionamento com dose total semelhantes, por exemplo compara-se, o protocolo 3 (DT=56,6 Gy), o protocolo 21 (DT=56,0 Gy) e o Fracionamento Acelerado CHART (DT=54 Gy).

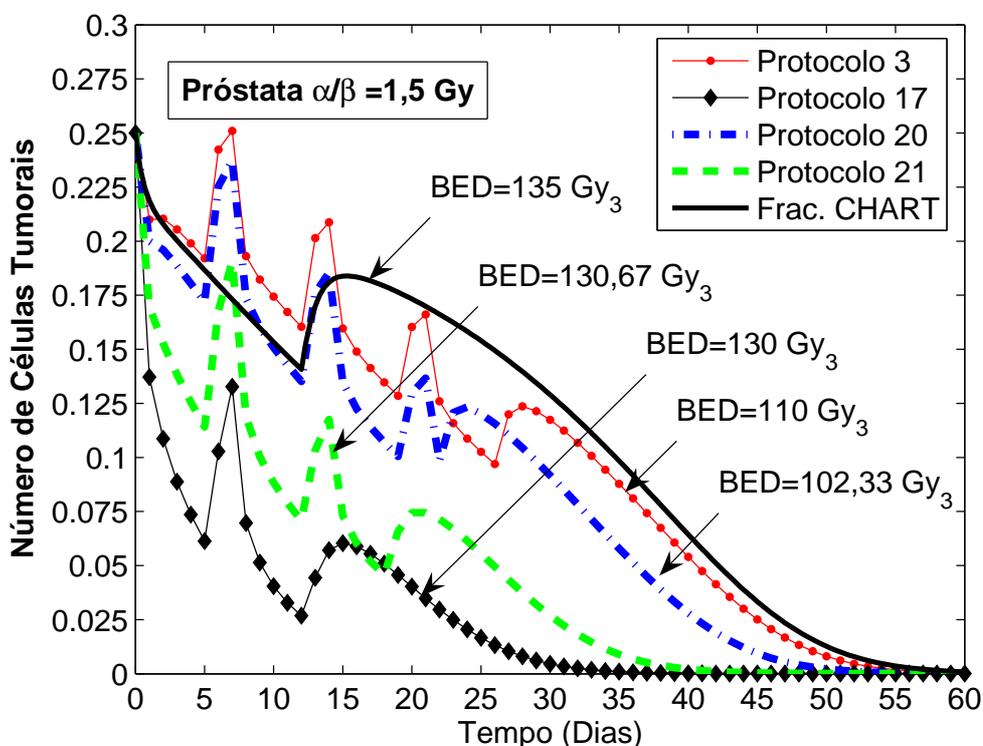


Figura 7.3: Comparação das trajetórias do Tumor calculadas do sistema (2.3) de acordo com os protocolos sugeridos por Fowler e os protocolos usados atualmente.

8 PROTOCOLOS OTIMIZADOS DE TRATAMENTO POR RADIOTERAPIA

Este capítulo é destinado à determinação dos protocolos ótimos de tratamento por Radioterapia usando a teoria do controle ótimo linear feedback.

Nosso problema de controle ótimo consiste basicamente em determinar a Dose ótima de radiação capaz de eliminar o tumor, no menor tempo possível, preservando ao máximo as células normais do tecido adjacente.

Na seção 8.2 será feita uma comparação entre os protocolos padrão utilizados na literatura e os protocolos otimizados sugeridos neste trabalho.

8.1 Determinação da dose ótima de Radiação

A determinação da dose ótima pode ser obtida da seguinte relação:
Seja F a fração de células mortas por dose de radiação, dada por:

$$F = 1 - e^{-\alpha D - \beta D^2}, \quad (8.1)$$

e seja $u(t)$ a função de controle ótimo feedback, dada por:

$$u(t) = -0,0550 (N(t) - 1) + 0,6395T(t) - 0,0132 (I(t) - 1,65) \quad (8.2)$$

Igualando-se (8.1) com (8.2), temos:

$$1 - e^{-\alpha D - \beta D^2} = u(t), \quad u(t) > 0. \quad (8.3)$$

O objetivo é encontrar a dose ótima, assim devemos encontrar uma expressão para D em função de $u(t)$:

$$1 - u(t) = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (8.4)$$

$$\ln |1 - u(t)| = -\alpha D - \beta D^2 \quad (8.5)$$

Denotando $A = \ln |1 - u(t)|$, temos:

$$\beta D^2 + \alpha D + A = 0, \quad (8.6)$$

podemos encontrar o valor para D da seguinte fórmula:

$$D_{1,2} = \frac{-\alpha \pm \sqrt{\alpha^2 - 4\beta A}}{2\beta}. \quad (8.7)$$

Admitindo que D tem que ser positiva, temos

$$D = \frac{-\alpha + \sqrt{\alpha^2 - 4\beta A}}{2\beta}. \quad (8.8)$$

Assim, a dose por fração otimizada em função do controle linear feedback (8.2) é dada por:

$$d = k^{-1}D, \quad (8.9)$$

onde k é um fator de correção de dose/tempo.

De acordo com os resultados das simulações da seção 5.1.1, a função de controle ótimo $u(t)$ é positiva e decrescente, isto implica que o número de frações e o tamanho da dose de radiação dependem do número de sinais de controle e de sua intensidade necessários para eliminar o Tumor.

Assim, o resultado esperado são doses decrescentes em frações determinadas de acordo com o número de sinais de controle.

O fator de correção de dose/tempo (k) é determinado pela razão entre o tempo de exposição do paciente a radiação e o tempo total de tratamento (determinado pelo número de sinais de controle) em minutos. O tempo de exposição do paciente a radiação geralmente varia de 2 a 20 minutos, de acordo com a taxa-dose utilizada (α/β) e o tipo de tratamento recomendado pelo médico radiologista [58]. Para pacientes com câncer de próstata tratados com radioterapia externa (de 35 a 40 aplicações) as seções duram quinze minutos [51].

Matematicamente, podemos escrever k da seguinte forma:

$$k(u, \tau) = \frac{\tau \text{ min}}{(24 \cdot 60 \text{ min})n}. \quad (8.10)$$

Assim,

$$k(u, \tau) = \frac{\tau}{1440n}, \quad (8.11)$$

onde, n é o número de sinais de controle e τ é o tempo de exposição do paciente a radiação.

Na Física, o Roentgen (R) é a unidade de medida de exposição à radiação baseada na capacidade de causar ionização. Ela é igual a $2,58 \times 10^{-4}$ Coulomb por kg no ar. Geralmente uma exposição de 1 roentgen resulta numa dose absorvida no tecido biológico de cerca de 1 rad.

No nosso caso, o fator de correção (ou de exposição à radiação) é variável e depende do número de frações e do tempo de exposição diária de radiação. Por exemplo, se o número de frações é igual a 23 e o tempo de exposição é igual 8,545 min o valor de k^{-1} é igual a 3875,95, logo $k \approx R$.

8.2 Resultados

A solução numérica implementada nesta seção, pode ser dividida basicamente em três etapas. A primeira corresponde ao cálculo da função de controle linear feedback (8.2). Uma vez determinados os valores dos sinais de controle u , passa-se para a segunda etapa, onde são determinados o número de aplicações e o tamanho de cada dose por fração segundo a equação (8.9), a determinação do número de frações e o tamanho de cada dose é o que chamamos de protocolos otimizados de tratamento por radioterapia. A terceira e última etapa consiste na integração numérica do Modelo de crescimento do câncer de próstata (2.3) aplicando o controle por Radioterapia neste crescimento, através do modelo LQ.

Na Figura 8.1 apresenta-se um diagrama de blocos, de forma resumida, destas três etapas.

Neste diagrama de blocos (Figura 8.1) as variáveis do sistema de crescimento do câncer de próstata (N , T e I) são representadas de forma genérica por y e o modelo da dinâmica do sistema é resolvido pelo método de diferenças finitas (Método de Euler).

É importante ressaltar que a função de controle linear feedback (8.2), encontrada na seção 5.1, é ótima para controlar o sistema quaisquer que sejam as condições iniciais, contudo, os valores desta função de controle dependem dos valores das condições iniciais, e esses sinais de controle (u) implicam em doses maiores ou

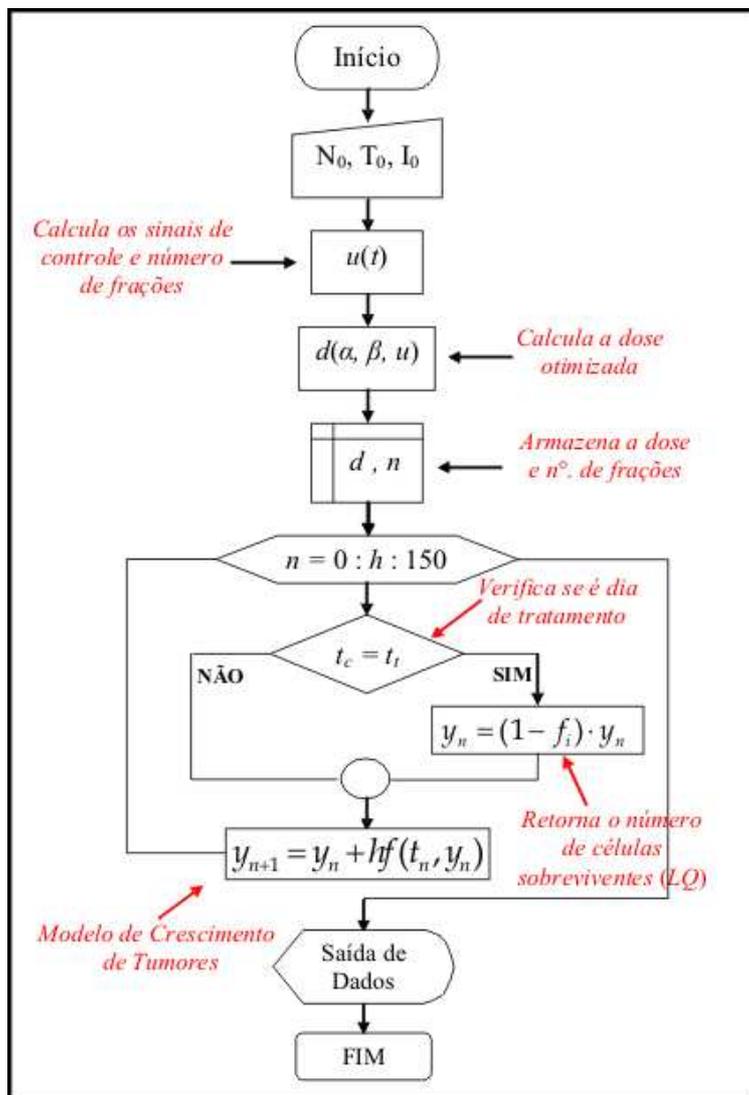


Figura 8.1: Diagrama de Blocos da Configuração do Controle Ótimo do Tratamento do Câncer de Próstata por Radioterapia.

menores, dependendo dos valores da função de controle (8.2).

Em nossas experiências nós simulamos dois métodos de Fracionamento: no primeiro o tratamento é interrompido no final de semana com o objetivo de recuperar os tecidos sadios, no segundo método, adota-se um tratamento contínuo (sem interrupção), reduzindo desta forma o tempo global de tratamento, como mostra a Figura 8.2.

Os resultados de nossas simulações, bem como as trajetórias do sistema, podem ser vistos nas Figuras 8.2 e 8.3.

Na Figura 8.2, mostra-se o valor das doses otimizadas que foram determinadas segundo a função de controle (8.2), com condições iniciais (0,9; 0,25; 0,25).

Nos dois primeiros protocolos otimizados, as doses são decrescentes representadas pelas "janelas" em negrito, partindo-se da esquerda para a direita, as "janelas" em branco representam a interrupção do tratamento no fim de semana (sábados e domingos). No fracionamento convencional as doses diárias são iguais ao longo do tratamento (2 Gy).

Para os protocolos otimizados o fator de correção (ou de exposição à radiação) k , foi calculado tomando-se $\tau = 8,545$ min (tempo de exposição à radiação) e $n = 23$ (n° sinais de controle = dias de tratamento).

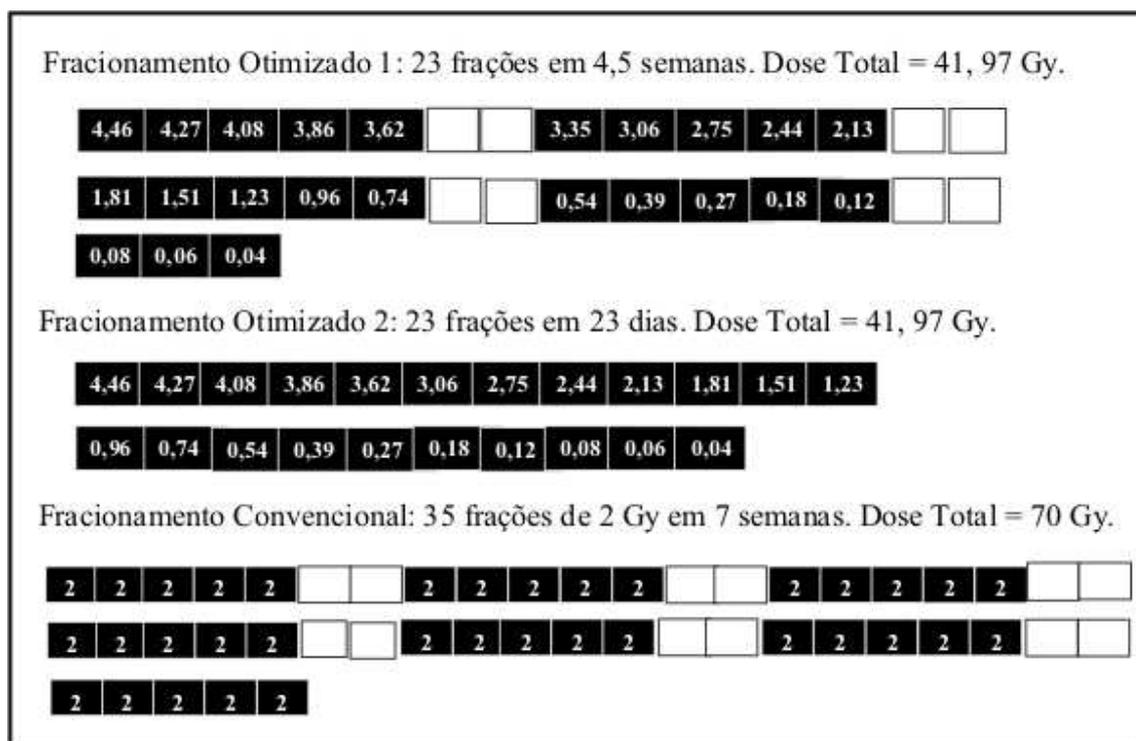


Figura 8.2: Cada fração de dose é representada por ■, enquanto □□ representa uma interrupção do fim de semana.

Os resultados da Figura 8.3 mostram que nos três casos o tumor foi eliminado, como já havíamos comentado nas seções anteriores o fracionamento convencional não é uma opção terapêutica aconselhável para o câncer de próstata, pois resultados melhores podem ser obtidos com um número muito menor de frações e

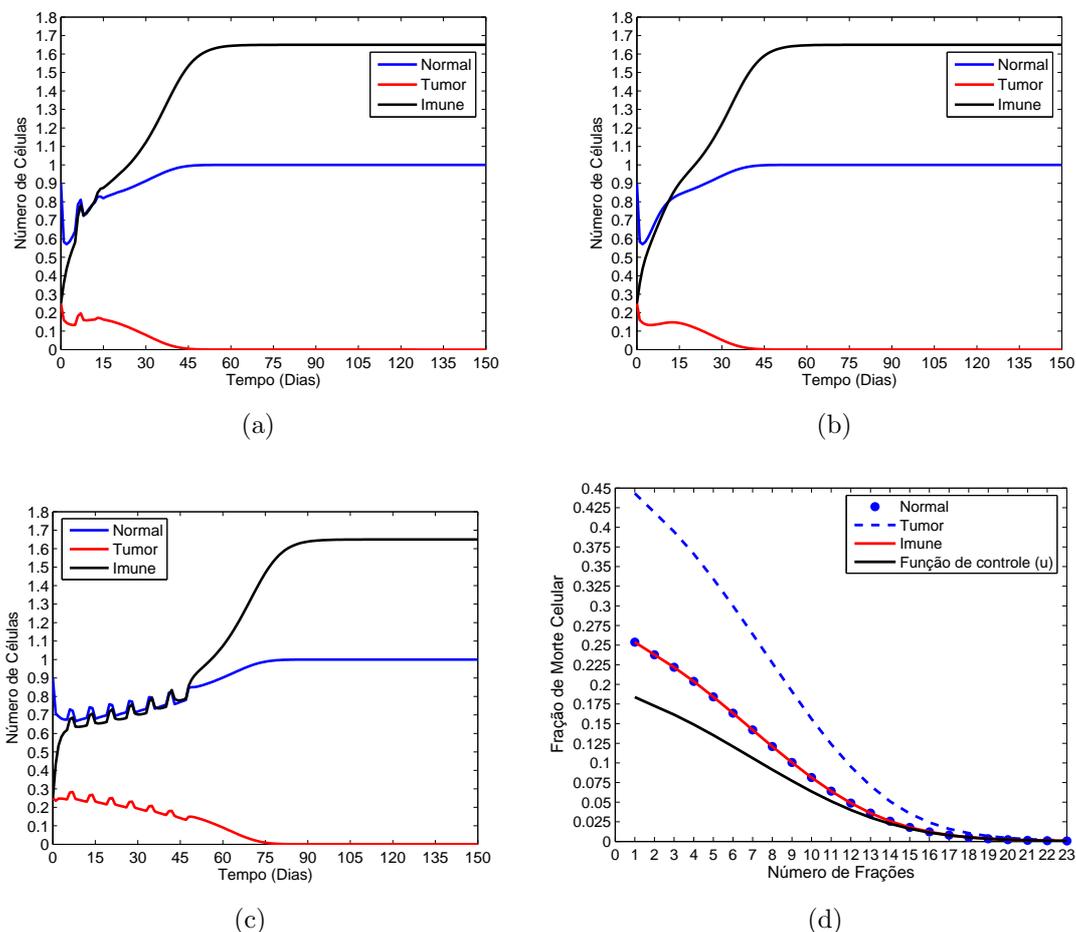


Figura 8.3: Protocolos de Tratamento Otimizados: (a) Fracionamento 1 com interrupção no final de semana. (b) Fracionamento 2 sem interrupção no final de semana. (c) Fracionamento Convencional (35 F x 2 Gy). (d) Fração de células mortas por dose de radiação e função de controle linear feedback (u).

com uma considerável redução na dose total.

De acordo com estas simulações é possível reduzir a dose total de 70 Gy para 41,97 Gy com os protocolos otimizados e também é possível reduzir o tempo de tratamento de 35 para 23 frações. De acordo com a Figura 8.3 o fracionamento otimizado 2 (sem interrupção do final de semana) apresentou os melhores resultados, visto que o tempo para eliminação do tumor foi de 47 dias, contra 51 dias do fracionamento otimizado 1 (com intervalo nos finais de semana) e 84 dias do fracionamento convencional.

Outra vantagem da utilização de doses decrescentes de acordo com os protocolos otimizados sugeridos neste trabalho, é que a medida em que se diminui o

tamanho da dose, também diminui o valor da Dose Biologicamente efetiva (BED), isso quer dizer que além de minimizar os custos de tratamento, seja na dose total ou no tempo total de tratamento, também estamos minimizando os efeitos das reações tardias causadas pelas radiações ionizantes, como mostra a Figura 8.4.

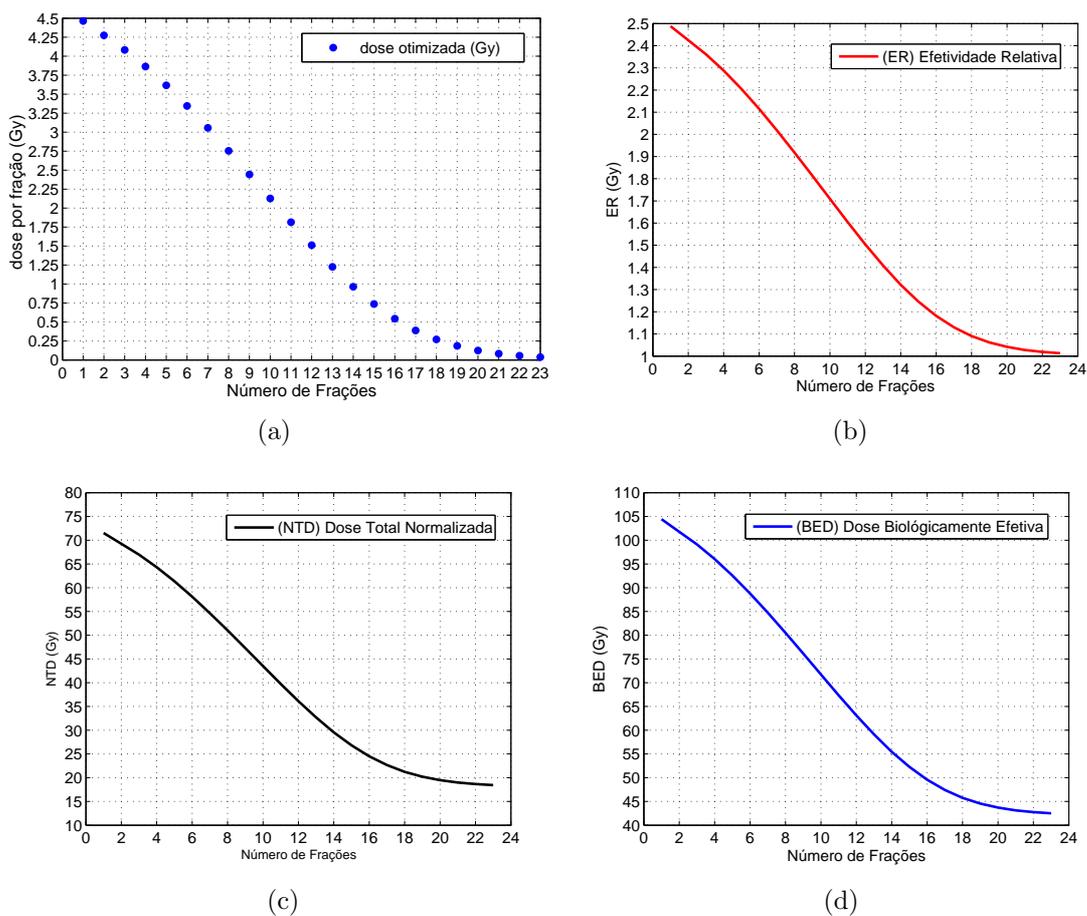


Figura 8.4: Protocolos de Tratamento Otimizados: (a) dose por fração. (b) Efetividade Relativa. (c) Dose Total Normalizada. (d) Dose Biologicamente Efetiva.

Pela Figura 8.4 é possível perceber que o NTD começa em 71,52 Gy e ao final das 23 frações passa para 18,44 Gy, do mesmo modo o BED inicial é de 104,42 Gy e ao final do tratamento o valor do BED é de 42,5 Gy, ou seja, o valor final do BED que representa os danos causados ao tecido normal devido as radiações fica em torno de 59,3% menor que o seu valor inicial, o que resulta em um tratamento consideravelmente menos agressivo ao paciente, mas que ao mesmo

tempo proporciona o controle do tumor, minimizando o tempo e a dose total e conseqüentemente reduzindo os custos de tratamento, mas sem perder a qualidade do mesmo. Vale lembrar que o BED para o fracionamento convencional é igual 116,67 Gy e permanece constante durante todo o tratamento, ficando evidente o ganho terapêutico proporcionado pelos protocolos otimizados sugeridos neste trabalho.

Na Figura 8.5 são comparadas as trajetórias da população de células

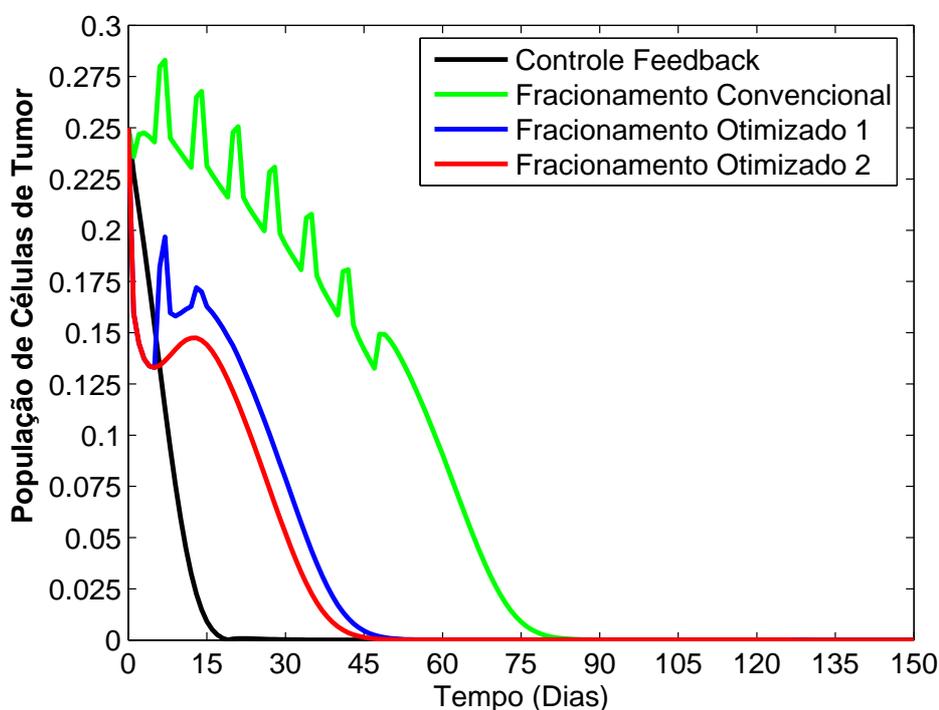


Figura 8.5: População de células de tumor com controle ótimo do tratamento por Radioterapia.

tumorais para cada um dos três métodos de tratamento. Se comparadas estas trajetórias é visível o ganho tanto em aspectos logísticos como econômicos do controle proporcionado pelos protocolos sugeridos neste trabalho, confirmando deste modo a superioridade de regimes hipofracionados não-convencionais para o tratamento do câncer de próstata conforme havia sugerido Fowler *et al.* [17].

CONCLUSÕES

O câncer de próstata é o tumor maligno com maior incidência em homens com idade acima de 50 anos. É curável enquanto confinado à glândula prostática; porém, em muitos casos a doença só é descoberta quando o câncer já ultrapassou os limites da glândula. A radioterapia é o tratamento mais adequado para este tipo de tumor, e o modelo linear quadrático (LQ) é o melhor modelo disponível da atualidade para descrever o efeito biológico da morte celular radio-induzida do tratamento por radioterapia.

Neste trabalho foi mostrado que a modelagem matemática do tratamento do câncer de próstata pode ser realizada pelo acoplamento entre um modelo de crescimento de tumores e o modelo Linear Quadrático utilizado para descrever o efeito do tratamento por Radioterapia, observando a dinâmica do sistema do crescimento de tumores. O crescimento do tumor foi simulado através da utilização de um modelo matemático no qual são consideradas as interações entre células normais (N), imunológicas (I) e tumorais (T), representado por um sistema de três equações diferenciais ordinárias. A modelagem do processo levou em conta um modelo específico para taxa de crescimento do câncer de próstata baseada em dados clínicos reais: a escala de Gleason e o nível de PSA para pacientes individuais.

A resolução do modelo de crescimento de tumores, foi apresentada no Capítulo 2 onde foram encontrados os pontos de equilíbrio do sistema e mostrou-se ainda para quais valores de parâmetros o ponto de equilíbrio livre de tumor é localmente estável. Este ponto de equilíbrio representa o estado no qual o paciente é considerado "curado", ou seja, livre de tumor. Os parâmetros deste modelo podem ser relacionados a diversos fatores biológicos, tais como: agressividade do tumor (taxa de crescimento, r_1), competição entre os diferentes tipos de células (c_i , com $i = 1...4$) e a resposta imunológica (ρ).

O modelo Linear Quadrático (LQ) foi utilizado para descrever o efeito do tratamento por radioterapia. Este modelo admite a existência de 2 componentes fundamentais para explicar a morte celular radio-induzida: um linear (α), propor-

cional a dose utilizada e outro quadrático (β), proporcional ao quadrado desta dose. A razão α/β é utilizada para quantificar a sensibilidade dos tecidos ao fracionamento e às vezes é denominada "capacidade de reparo".

Com relação ao controle ótimo (Capítulos 4 e 5), verificou-se que é possível transferir um sistema não linear que apresenta um regime com câncer, para um regime desejado, neste caso, um ponto de equilíbrio estável livre de tumor, segundo a teoria do controle ótimo linear feedback, transferindo o sistema não linear de qualquer estado inicial ao estado final, minimizando os desvios das trajetórias. Foi provado que os coeficientes de ponderação Q e R podem influenciar na convergência do sistema, que pode ser mais lenta ou mais rápida, ou até resultar em valores abaixo do ponto de equilíbrio para a população de células tumorais. Isto significa que a partir de algum momento as células tumorais deveriam ser reintroduzidas no sistema para que fosse restabelecido o ponto de equilíbrio, o que do ponto de vista biológico, e também se tratando de crescimento de populações seria contraditório. As simulações computacionais mostraram que a metodologia proposta por Rafikov e Balthazar [46], aplicada para o controle linear de sistemas não lineares permite estabilizá-los na trajetória desejada, visto que os resultados alcançados foram satisfatórios para este tipo de problema. A função de controle ótimo proposta para o tratamento do câncer, pode ser aplicada para diversos tipos de tratamento (quimioterapia, radioterapia ou cirurgia), mediante a interpretação dos significados específicos de cada um dos parâmetros.

A modelagem matemática realizada no presente estudo pode ser considerada como uma ferramenta útil, que tem o potencial para melhorar a qualidade do planejamento e tratamento do câncer de próstata, seja na economia de recursos ou na redução do tempo total de tratamento.

Com a metodologia adotada no presente trabalho foi possível analisar as diferenças entre os diversos protocolos de tratamento por radioterapia, além de permitir a inclusão de fatores importantes, como a agressividade do tumor e a efetividade do sistema imunológico.

No Capítulo 8 mostramos que o controle ótimo pode ser usado para des-

crever protocolos de tratamento mais eficientes que os protocolos padrões utilizados atualmente na medicina. A metodologia de estudo proposta é capaz de 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.

Os resultados obtidos sugerem que é possível otimizar os protocolos de tratamento do câncer de próstata por radioterapia de acordo com os resultados apresentados neste trabalho.

Outra conclusão relevante refere-se à falta de dados clínicos ou experimentais referentes aos valores dos parâmetros do modelo de crescimento de tumores como a competição entre células normais e tumorais por alimento e espaço e ainda dados referentes ao sistema imunológico.

Ressaltamos também a importância da precisa avaliação da equivalência biológica entre o fracionamento convencional e os esquemas alternativos, aqui citados, a fim de se evitar uma super dosagem nos órgãos adjacentes ou doses insuficientes no volume tumoral.

Este trabalho fornece uma importante contribuição no estudo do tratamento do câncer de próstata, pois mostramos que a dinâmica de crescimento de tumores representada pelo modelo exposto neste trabalho representa de forma bastante coerente o processo real, pois foi possível a aplicação de protocolos de tratamento reais com parâmetros radiobiológicos (α e β) amplamente discutidos na literatura.

É importante observar que a aplicação simples do modelo LQ não leva em conta outros fenômenos relacionados ao fracionamento como reoxigenação, redistribuição, repopulação e reparo. O modelo pode ser melhorado e os efeitos destes fenômenos mencionados podem ser melhor explorados em trabalhos futuros.

Em trabalhos futuros, pretende-se analisar a influência de outros fatores relacionados à competição entre as espécies e também fatores relacionados à radioterapia como o tempo de exposição à radiação e o volume irradiado, por exemplo.

Um desafio futuro é o desenvolvimento de ensaios clinicamente aplicáveis. Isto nos forneceria informações sobre as características biológicas do tumor e dos teci-

dos normais, como radiosensitividade intrínseca, dano de reparo sub-letal e tempo de duplicação do tumor (T_{pot}), atividade proliferativa durante o tratamento de micro condições ambientais. O conhecimento destes parâmetros nos habilitaria para projetar programas ótimos de fracionamento para pacientes individuais.

Do ponto de vista da modelagem matemática as perspectivas futuras são de inclusão de outros fatores biológicos, como repopulação, redistribuição e reparo no modelo de crescimento de tumores. Isso nos levaria a uma condição de buscar a simulação dos diversos protocolos de tratamento conhecidos, bem como encontrar os protocolos mais indicados para cada tipo de tumor.

Finalizando, é importante salientar que a inclusão de tais fatores na dinâmica de crescimento de tumores pode eliminar a necessidade de realização de correções no modelo LQ. Isso levaria à possibilidade de se realizar uma comparação direta entre os protocolos de tratamento obtidos do modelo com aqueles efetivamente utilizados.

Talvez a contribuição mais importante possa ser obtida com o aprimoramento deste modelo com sua validação através de dados reais ou experimentais dos parâmetros envolvidos. O modelo poderia ser utilizado para acompanhar a evolução do tratamento para pacientes individuais e conseqüentemente forneceria subsídios para avaliar o desempenho do tratamento inicialmente adotado e, em caso de falha, a tomada de decisões sobre a mudança de estratégia do mesmo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Araújo R. P., and McElwain L. S., A History of the Study of Solid Tumour Growth: The Contribution of Mathematical Modelling. *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 66, pp. 1039–1091, 2004.
- [2] Barroso L. C., Barroso M. M. A., Campos F. F., Carvalho M. L. B. e Maia M. L., " *Cálculo Numérico com Aplicações*", 2^a. Edição, Editora Harbra, São Paulo, 1987.
- [3] Bassanezi R. C., and Ferreira Jr, W. C., " *Equações diferenciais com aplicações*", Editora Harbra, São Paulo, 1988.
- [4] Bassanezi R. C., Leite M. B. Rettori O. e Matos A. N., *Um estudo evolutivo de tumores sólidos*, Biomatemática, n^o. 4, pp. 1–7, 1994.
- [5] Bernstein D. S., Nonquadratic Cost and Nonlinear Feedback Control, *Int. J. Robust Nonlinear Control*, vol. 3, pp. 211–229, 1993.
- [6] Boyce W. E., and DiPrima, R. C., " *Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno*", 7^a. edição. Editora LTC, Rio de Janeiro, 2002.
- [7] Brenner D. J., and Hall E. J., Fractionation And Protraction for Radiotherapy of Prostate Carcinoma, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol. 43, n^o. 5, pp. 1095–1101, 1999.
- [8] Brenner D. J., Toward Optimal External-Beam Fractionation for Prostate Cancer, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol. 48, n^o. 2, pp. 315–316, 2000.
- [9] Castanho M. J. P., *Construção e avaliação de um modelo matemático para prever a evolução do câncer de próstata e descrever seu crescimento utilizando a teoria dos conjuntos fuzzy*. Tese de Doutorado – Universidade Es-

- tadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação. Campinas, SP, 2005.
- [10] Clark J. C., McGee R.F. - *Enfermagem Oncológica, um currículo básico*, 2 a. Edição. Editora Artes Medicas, Porto Alegre - RS - Brasil, 1997.
- [11] Cury F. L. B., Souhami L., Hipofracionamento no câncer de próstata. Departamento de Oncologia, Divisão de Radioterapia. McGill University, Montreal, Canadá. *Revista Brasileira de Cancerologia*, vol. 50, n°. 3, pp. 239–249, 2004.
- [12] Favaretto J. A., e Mercadante, C., " *Biologia: volume único*", 2 a. edição. Editora Moderna, São Paulo, 2003.
- [13] Fister K. R., and Panetta J. C., Optimal Control Applied to Competing Chemotherapeutic Cell-Kill Strategies, *Society for Industrial and Applied Mathematics*, vol. 63, n°. 6, pp. 1954–1971, 2003.
- [14] Forones N. M., Filho R. J. G., Tadokoro H., Freire C.A.R., *Oncologia, guias de medicina ambulatorial e hospitalar*. Editora Manole Ltda., Barueri, SP, 2005.
- [15] Fowler J. F., Chappell R. J., Ritter M.Ã., Is alpha/beta for prostate tumors really low? *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys.*, vol. 50, n°. 4, pp. 1021–1031, 2001.
- [16] Fowler J. F., Ritter M. A., And Chappell R. J., The Prospects For New Treatments For Prostate Cancer, *Int J Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol. 52, n°. 1, pp. 3–5, 2002.
- [17] Fowler J. F., Mark A. Ritter, Rick J. Chappell and David J. Brenner, What Hypofractionated Protocols Should Be Tested For Prostate Cancer? *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol. 56, n°. 4, pp. 1093–1104, 2003.
- [18] Fowler J. F., Development of radiobiology for oncology—a personal view, *Phys. Med. Biol*, vol. 51, pp. 263–283, 2006.

- [19] Guillén J. L. S., *El Ciclo Celular. La Mitosis*. Notas de aula, 2006.
- [20] Haim L. N., *Fundamentos de Citogenética: Mitose, ciclo celular e modificações mitóticas*. FCBEE - Curso de Biologia. Universidade Presbiteriana Mackenzie, notas de aula, 2006.
- [21] Hall E. J., "Radiobiology for the Radiologist". Lippincott-Raven Publishers, 4th Edition, Philadelphia. 1994.
- [22] Haustermans K. M. G., Hofland I., Poppel H. V., Oyen R., Vande Voorde W., Begg A. C., and Fowler J. F., Cell Kinetic Measurements in Prostate Cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol. 37, N° 5, pp. 1067–1070, 1997.
- [23] Haustermans K. M. G., and Fowler J. F., A Comment on Proliferation Rates in Human Prostate Cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol. 48, N° 1, pp. 303–307, 2000.
- [24] Instituto Nacional de Câncer (INCA); Ministério da Saúde. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil, Rio de Janeiro, Brasil, 2006.
- [25] Janeway C. A., Travers P., Walport M., and Shlomchik M., "Imunobiologia: O sistema imune na saúde e na doença", 5ª. edição. Editora ARTMED, Porto Alegre-RS, 2002.
- [26] Jones B., and Dale, R.G., Radiobiological modelling and clinical trials. *Acta Oncologica*, vol. 38, No. 7, pp. 883–893, 1999.
- [27] Jones B., and Dale, R. G., Mathematical Models of Tumour and Normal Tissue Response. *Int. J. Rad. Onco. Biol. Phys.*, vol. 48, No. 1, pp. 259–265, 2000.
- [28] Jones B., Dale, R. G., and Gaya A. M., Linear Quadratic Modeling of Increased Late Normal-Tissue Effects in Special Clinical Situations. *Int. J. Rad. Onco. Biol. Phys.*, vol. 64, No. 3, pp. 948–953, 2006.

- [29] King R. C., Dipetrillo T. A., and Wazer D. E., Optimal Radiotherapy for Prostate Cancer: Predictions for Conventional External Beam, IMRT, and Brachytherapy from Radiobiologic Models. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol. 46, N^o. 1, pp. 165–172, 2000.
- [30] King R. C., What is the Tpot for Prostate Cancer? Radiobiological Implications of the Equivalent outcome with I¹²⁵ or Pd¹⁰³, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol. 47, N^o. 5, pp. 1165–1167, 2000.
- [31] King R. C., and Fowler J. F., A simple analytic derivation suggest that Prostate Cancer α/β ratio is low. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol. 51, N^o. 1, pp. 213–214, 2001.
- [32] Kuznetsov V., Makalkin I., Taylor M. and Perelson A., Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: Parameter estimation and global bifurcation analysis. *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 56 n^o. 2, pp. 295–321, 1994.
- [33] Lax P. D., Richtmyer R. D., Survey of the stability of linear finite difference equations. *Comm. Pure Appl. Math.*, vol. 9, pp. 267– 293, 1956.
- [34] Lindsay P. E., Moiseenko V. V., Van Dyk J., and Battista J. J., The influence of brachytherapy dose heterogeneity on estimates of α/β for prostate cancer - fractionation in radiotherapy, *Phys. Med. Biol.*, vol. 48, pp. 507–522, 2003.
- [35] Livsey J. E., Cowan R. A., Wylie J. P., Swindell R., Read G., Khoo V. S. and Logue J. P., Hypofractionated conformal radiotherapy in carcinoma of the prostate: five-year outcome analysis, *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.*, vol. 57, pp. 1254–1259, 2003.
- [36] Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência a Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). *Programa nacional de controle do câncer de próstata: Documento de consenso*. Rio de Janeiro, Brasil, 2002.

- [37] Moonen L. and Bartelink H., Antitumor treatment - fractionation in radiotherapy, *Cancer Treatment Reviews*, vol. 20, pp. 365–378, 1994.
- [38] Naidu, D. S., " *Optimal Control Systems*", CRC-Press, 2003.
- [39] Ogata K., " *Modern Control Engineering*". Second Edition, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, 1990.
- [40] Ogata K., " *Projeto de Sistemas Lineares de Controle com Matlab*". Editora Prentice-Hall do Brasil Ltda, Rio de Janeiro, RJ, 1996.
- [41] Ogata K., " *Engenharia do Controle Moderno*". Editora Prentice-Hall do Brasil Ltda, Rio de Janeiro, RJ, 2002.
- [42] Parham P., " *O Sistema Imune*". Editora ARTMED, Porto Alegre-RS, 2001.
- [43] Parker C. C., and Dearnaley D. P., Radical radiotherapy for prostate cancer. *Cancer Treatment Reviews*, vol. 29, pp. 161–169, 2003.
- [44] Pillis L. G. and Radunskaya A., A mathematical tumor model with immune resistance and drug therap An optimal control approach, *Jornal of Theoretical Medicine*, vol. 3, pp. 79–100, 2001.
- [45] Pillis L. G. and Radunskaya A., The dynamics of an optimally controlled tumor model: a case study, *Mathematical and Computer Modelling*, vol. 37, pp. 1221–1244, 2003.
- [46] Rafikov M., Balthazar, J. M., Síntese do controle ótimo linear feedback para sistemas que exibem caos. In: III , "Congresso Temático de Dinâmica, Controle e Aplicações. Anais ... SBMAC", pp. 619–633, Ilha Solteira, 2004.
- [47] Rafikov M., Balthazar J. M., Optimal linear and nonlinear control design for chaotic systems. Proceedings of ASME International Design Engineering Technical Conferences and Computers and Information in Engineering Conference, Long Beach, California, USA, September pp. 24–28, 2005.

- [48] Sachs R. K. and Brenner, D. J., The mechanistic basis of the LQ formalism, *Med. Phys*, vol. 25, pp. 2071–2073, 1998.
- [49] Sachs R. K., Hlatky L. R. and Hahnfeldt P., Simple ODE Models of Tumor Growth and Anti- Angiogenic or Radiation Treatment, *Mathematical and Computer Modelling*, vol. 33, pp. 1297–1305, 2001.
- [50] Silveira J. C., Feldmann G., Rafikov M., Stiegelmeier E., Controle Ótimo Linear para o Modelo de Crescimento de Tumores, Proceedings of 5th Brazilian Conference on Dynamics, Control and Their Applications (DINCON–2006), Guaratinguetá, São Paulo, Brasil, 2006.
- [51] Srougi M., *Próstata: isso é com você*, Editora Publifolha, São Paulo, 2003.
- [52] Srougi M., *Artigo Especial – Câncer da próstata: uma opinião médica*. www.sbis.epm.br/dcir/urologia/uronline/ed1098/caprostata.htm
- [53] Stein J., Prey-Predator-Protector model for cancer, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 28 n°. 7, pp. 544–551, 1981.
- [54] Swanson C. P., Webster P. L., *A célula*, 5ª. Ed., Editora Printice-Hall, Rio de Janeiro, 1988.
- [55] Swanson K., True L., Lin D., Buhler K., Vessella R., and Murray J., A quantitative model for the dynamics of serum prostate-specific antigen as a marker for cancerous growth, *American Journal of Pathology*, vol. 158 n°. 6, pp. 2195–2199, 2001.
- [56] UFRGS–Instituto de Física–CREF. <http://www.if.ufrgs.br/cref/radio/radioatividade.html>, último acesso em novembro de 2006.
- [57] Vieira L. M. F., Rocha L. M., O PSA como marcador do câncer de próstata, <http://www.redelab.com.br/foco/10/materia10.htm>, ultimo acesso em novembro de 2006.

- [58] Xiangkui Mu, Per-Olov L., Mikael K., Björn Z., The effect of fraction time in intensity modulated radiotherapy: theoretical and experimental evaluation of an optimisation problem, *Radiotherapy and Oncology*, vol. 68, pp. 181–187, 2003.
- [59] Wang J.Z., Guerrero M. And Li, Z.A. How low is the α/β ratio for prostate cancer? *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.*, vol. 55, No. 1, pp. 194–203, 2003.
- [60] Y. Jiang, J. Pjesivac, and J. Freyer, *A cellular model for avascular tumor growth*, <http://www.ki.se/icsb2002/pdf>, último acesso em setembro de 2006.
- [61] Zaider M., Sequel to the discussion the mechanistic basis of the LQ formalism, *Med. Phys*, vol. 25, pp. 2074–2075, 1998.

Apêndice A

A.1 Glossário

ÁTOMO - Um átomo é a menor partícula de um elemento que ainda guarda as propriedades químicas deste elemento. Um átomo consiste de um núcleo central massivo, constituído de prótons e neutrons, carregado com uma carga elétrica positiva, em torno do qual elétrons se movem em órbitas relativamente grandes e distantes.

BEQUEREL, Bq - É a unidade de atividade no sistema internacional de medidas (SI). É equivalente a uma desintegração/segundo ou aproximadamente $2,7 \times 10^{-11}$ Curie.

DOENÇAS DE RADIAÇÃO - São os efeitos agudos não aleatórios causados por uma grande dose de radiação sobre o corpo inteiro, tal como a que pode ser recebida em um acidente com reator nuclear ou a partir de uma exposição nuclear e seus produtos. Os sintomas e seus efeitos variam com a intensidade da dose, abrangendo desde náuseas temporárias até morte. VEJA efeitos aleatórios.

DOSE ABSORVIDA (D) - Genericamente, é a quantidade de energia da radiação que é absorvida por um corpo. Existem várias definições especiais para especificar diferentes aplicações. VEJA rad, rem, roentgen, sievert e gray.

DOSE EQUIVALENTE (H) - É uma medida da dose de radiação num tecido. Esta grandeza tem maior significado biológico que a dose absorvida, pois permite relacionar os vários efeitos biológicos de vários tipos de radiação. A sua unidade no Sistema Internacional é Sievert (Sv). O nome foi dado em homenagem ao médico sueco Rolf Maximilian Sievert (1896-1966) que estudou os efeitos biológicos da radiação.

DOSE EFETIVA (E) A relação entre a probabilidade de efeitos estocásticos e dose equivalente depende também do tecido irradiado, sendo necessário definir uma nova grandeza derivada da dose equivalente, para indicar a combinação de doses diferentes para diversos tecidos de tal modo que fique bem relacionada com os efeitos estocásticos devido a todos os órgãos.

DOSE LIMITE - Em proteção radiológica, é dose máxima de exposição à radiação permitida para uma pessoa num certo período de tempo. Os limites atuais recomendados pelo ICRP - International Commission on Radiological Protection (Comissão Internacional de Proteção Radiológica) - e prescritos pela CNEN (Comissão Nacional de Energia Nuclear), são:

(i) Para pessoas que trabalham diretamente com radiação, 50 milisieverts (5 rem)

por ano.

(ii) Para pessoas do público, 5 milisieverts (0,5 rem) por ano. Estes limites procuram minimizar a ocorrência de efeitos aleatórios e prevenir a ocorrência de efeitos não aleatórios. A dose limite não deve ser tomada como um "limite seguro".

DOSÍMETRO - É um instrumento que serve para medir doses de radiação ou razões entre doses e é usado por pessoas que trabalham com radiação.

EFEITOS ALEATÓRIOS (OU EFEITOS ESTOCÁSTICOS) - São aqueles que têm a probabilidade de ocorrência proporcional a dose; eles abrangem indução de câncer e efeitos genéticos. Efeitos não-aleatórios são aqueles que aparecem somente depois que uma dose suficientemente grande é ultrapassada. VEJA dose limite.

EFEITOS GENÉTICOS (OU HEREDITÁRIOS) - São os efeitos produzidos nos descendentes da pessoa ou organismo exposto. VEJA efeitos somáticos.

EFEITOS SOMÁTICOS- São os efeitos da radiação no corpo da pessoa ou animal exposto.

ELÉTRON - Uma das partículas elementares das quais toda matéria é constituída. Ele carrega uma unidade simples de carga negativa igual a 1.6×10^{-19} coulomb e tem massa de 9×10^{-31} quilogramas.

FATOR DE QUALIDADE (da radiação) - É uma fator usado para expressar o efeito biológico prejudicial (eficácia na produção de danos) dos diferentes tipos de radiações: partículas alfa têm um fator de qualidade 20, neutrons de 10 e raios-X, raios gama e elétrons fator de qualidade 1.

GRAY, Gy - É a unidade de dose absorvida no SI (Sistema Internacional) e equivale a 1 Joule por quilograma. $1 \text{ Gy} = 100 \text{ rads}$.

ÍON - É um átomo que perdeu ou ganhou um ou mais elétrons orbitais ficando, desta forma, eletricamente carregado.

IONIZAÇÃO - É o processo de formação de íons por retirada ou acréscimo de elétrons.

ISÓTOPOS - São átomos do mesmo elemento que tem pesos atômicos diferentes devido a diferenças no número de neutrons de cada núcleo. Isótopos tem o mesmo número atômico (Z) mas diferente número de massa (A).

LEI DE AÇÃO DAS MASSAS - A taxa de colisões entre moléculas de duas substâncias químicas em uma solução é proporcional ao produto das duas concentrações.

MEIA-VIDA - É o tempo característico para que a atividade de uma substância radioativa decaia à metade do seu valor inicial, isto é, para que a metade dos átomos presentes se desintegre. Meias-vidas variam desde décimos a milhões de segundos até centenas ou milhões de anos, dependendo da estabilidade do núcleo em questão.

NÚCLEO - É a parte central de um átomo na qual a carga positiva e aproximadamente toda a massa estão concentradas e em torno da qual estão os elétrons.

PRÓTON - É uma partícula elementar estável com uma carga de $1,6 \times 10^{-19}$ Coulomb e uma massa de $1,67 \times 10^{-27}$ kg que se encontra em todos os nuclídeos. O número de prótons presentes em um núcleo de qualquer elemento é o número atômico Z do elemento.

RAD (Radiation Absorbed Dose ou Dose Absorvida de Radiação)- É uma unidade de dose absorvida de radiação que equivale a 0,01 Joules por kg. Atualmente usa-se o gray (Gy) para expressar dose absorvida no sistema internacional (SI), que é igual a 100 rads. VEJA roentgen, rem e gray.

RADIAÇÃO - São ondas eletromagnéticas, especialmente (no contexto da energia nuclear) raios X ou raios gama, ou partículas rápidas (elétrons, partículas alfa, neutrons, prótons), isto é, são todos os modos pelos quais um átomo libera energia.

RADIAÇÃO IONIZANTE - O termo *radiação ionizante* se refere a partículas capazes de produzir ionização em um meio, ou seja as partículas devem ter energia suficiente para "arrancar" elétron de um átomo, formando o par íon positivo - íon negativo (β^{-1}), ou de quebrar uma molécula (energia necessária da ordem de 5 a 7 eV), formando íons moleculares positivo e negativo.

RADIOATIVIDADE - É a propriedade de vários núcleos atômicos que se desintegram espontaneamente com perda de energia através da emissão de uma partícula carregada e/ou radiação gama.

RADIOISÓTOPO - É o elemento radioativo natural.

RADIOLOGIA - É o ramo da medicina especializado nos usos das radiações ionizantes para diagnósticos médicos e no estudo de seus efeitos.

RADIOTERAPIA - Tratamento de doenças pelo uso de radiação ionizante.

RADIOTOXIDEZ - É uma medida do dano provocado por uma substância radioativa num corpo ou órgão específico.

RADÔNIO - É um gás inerte radioativo de origem natural.

RAIOS GAMA - São radiações eletromagnéticas de ondas muito curtas, de origem nuclear, emitidas tanto durante transições como na fissão e na desintegração radioativa.

RAIOS X - São radiações eletromagnéticas que possuem comprimento de onda muito menor (isto é, energia muito maior) que a luz visível. São produzidos por transições de elétrons nas órbitas atômicas, são semelhantes aos raios gama mas possuem, em geral, menor energia.

REM (Roentgen Equivalent Man) - É a unidade de dose absorvida efetiva de radiação por tecido (tecido biológico), sendo o produto entre a dose em rads e o fator de qualidade. Em unidades do SI (Sistema Internacional) usa-se o sievert (Sv) que é igual a 100 rem.

ROENTGEN - É uma unidade de exposição à radiação baseada na capacidade de causar ionização. Ela é igual a $2,58 \times 10^{-4}$ Coulomb por kg no ar. Geralmente uma exposição de 1 roentgen resulta numa dose absorvida no tecido biológico de cerca de 1 rad.

SI (Sistema Internacional de Unidades) - É um sistema prático de unidades de medida desenvolvido para unificar e facilitar o uso internacional destas unidades.

SIEVERT (Sv) - É a unidade de dose equivalente de radiação no sistema internacional; é o produto entre a dose absorvida em grays e o fator de qualidade. $1 \text{ Sv} = 100 \text{ rem}$.

TAXA DE DOSAGEM - É a dose absorvida por unidade de tempo, em geral, rems por ano. Também usada para especificar o nível de intensidade da radiação em um dado ponto, em geral, dada em milirads por hora.

TRANSFERÊNCIA LINEAR DE ENERGIA (LET) - É a taxa com que uma partícula carregada ou onda eletromagnética perde energia quando passa através da matéria. Ela é alta para partículas alfa e baixa para raios gama.

Este Glossário foi adaptado de [56].

A.2 Trabalhos Relacionados com a Dissertação

1. Artigos Publicados em Anais de eventos

J. C. SILVEIRA, G. FELDMANN, M. RAFIKOV, E. W. STIEGELMEIER.
Controle Ótimo Linear para o Modelo de Crescimento de Tumores. **Proceedings of 5th Brazilian Conference on Dynamics, Control and Their Applications (DINCON - 2006)**, Guaratinguetá, Sao Paulo, Brazil, 2006.

2. Artigos Submetidos para Revistas

J. C. SILVEIRA, G. FELDMANN, M. RAFIKOV, E. W. STIEGELMEIER.
Modelagem Matemática do Crescimento de Tumores com Tratamento através da Radioterapia. Submetido para **TEMA/Seleta do XXIX CNMAC**, em 31 de Agosto de 2006.

E. W. STIEGELMEIER, J. C. SILVEIRA, G. FELDMANN, M. RAFIKOV.
Dinâmica do Crescimento de Tumores com Controle Ótimo Linear Feedback. Submetido para **TEMA/Seleta do XXIX CNMAC**, em 31 de Agosto de 2006.

J. C. SILVEIRA, G. FELDMANN, M. RAFIKOV, E. W. STIEGELMEIER.
Optimal Linear Feedback Strategy of the Tumor Treatment. Submetido para **Revista MPE - Mathematical Problems in Engineering - Dynamics and Control in Sciences and Engineering**, em 01 de Outubro de 2006.

J. C. SILVEIRA, G. FELDMANN, M. RAFIKOV, E. W. STIEGELMEIER.
Linear Feedback Control for a Mathematical Model of Tumor Growth. Submetido para **ISBM indexado ao livro "BIOMAT 2006 - Internacional Symposium on Mathematical and Computational Biology"**, para **World Scientific Co. Pte. Ltd.** Aceito para publicação em 26 de Janeiro de 2007.

3. Trabalhos Apresentados em Congressos e Seminários

J. C. SILVEIRA, G. FELDMANN, M. RAFIKOV, E. W. STIEGELMEIER.
Optimal Linear Control for the Model of Tumor Growth. Trabalho apresentado em sessão oral no **5th Brazilian Conference on Dynamics, Control and Their Applications**

(**DINCON-2006**), realizado de 23 a 26 de Maio de 2006, Faculdade de Engenharia de Guaratinguetá - UNESP, SP, Brazil.

E. W. STIEGELMEIER, J. C. SILVEIRA, G. FELDMANN, M. RAFIKOV. Modelagem Matemática do Tratamento de Câncer através da Radioterapia. Trabalho apresentado em sessão oral no **Foz 2006 - Congresso de Matemática e suas Aplicações**, organizado pela Universidade Federal do Paraná e Parque Tecnológico de Itaipu de 07 a 11 de Agosto de 2006, em Foz do Iguaçu, PR.

J. C. SILVEIRA, G. FELDMANN, M. RAFIKOV, E. W. STIEGELMEIER. Controle Ótimo Linear para o Modelo de Crescimento de Tumores. Trabalho apresentado em sessão oral no **XXIX CNMAC - Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional**, realizado de 18 a 21 de Setembro de 2006, na UNICAMP, em Campinas, SP, Brasil.

J. C. SILVEIRA, G. FELDMANN, M. RAFIKOV, E. W. STIEGELMEIER. Modelagem Matemática do Tratamento do Câncer de Próstata através da Radioterapia. Trabalho apresentado em sessão oral no **XXIX CNMAC - Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional**, realizado de 18 a 21 de Setembro de 2006, na UNICAMP, em Campinas, SP, Brasil.

E. W. STIEGELMEIER, J. C. SILVEIRA, G. FELDMANN, M. RAFIKOV. Otimização do Tratamento do Câncer Controlando a Variável de Saída do Modelo Dinâmico. Trabalho apresentado em sessão oral no **XXIX CNMAC - Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional**, realizado de 18 a 21 de Setembro de 2006, na UNICAMP, em Campinas, SP, Brasil.

E. W. STIEGELMEIER, J. C. SILVEIRA, G. FELDMANN, M. RAFIKOV. Modelagem Matemática do Crescimento de Tumores com Tratamento através da Radioterapia. Trabalho apresentado em sessão oral no **XXIX CNMAC - Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional**, realizado de 18 a 21 de Setembro de 2006, na UNICAMP, em Campinas, SP, Brasil.

J. C. SILVEIRA, G. FELDMANN, M. RAFIKOV, E. W. STIEGELMEIER. Linear Feedback Control for a Mathematical Model of Tumor Growth. Trabalho apre-

sentado em sessão oral no **BIOMAT 2006 - Internacional Symposium on Mathematical and Computational Biology**, realizado de 25 a 30 de Novembro de 2006 na Universidade Federal do Amazonas, em Manaus, AM, Brazil.

J. C. SILVEIRA, G. FELDMANN, M. RAFIKOV, E. W. STIEGELMEIER.
Modelagem Matemática do Câncer de Próstata com Controle Ótimo do Tratamento por Radioterapia. **Seminário apresentado no Curso de Mestrado em Modelagem Matemática da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ)**, realizado no dia 17 de Outubro de 2006, na UNIJUÍ, em Ijuí, RS, Brasil.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)