

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

TANISIA DE CARLI FOLETTO

**APLICAÇÃO DE CONTROLE CONTÍNUO POR PARTES PARA UM
MODELO DE CRESCIMENTO DE TUMORES DE MAMA COM
TRATAMENTO POR RADIOTERAPIA**

Ijuí (RS)
Fevereiro de 2008

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

TANISIA DE CARLI FOLETTO

**APLICAÇÃO DE CONTROLE CONTÍNUO POR PARTES PARA UM
MODELO DE CRESCIMENTO DE TUMORES DE MAMA COM
TRATAMENTO POR RADIOTERAPIA**

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.

Orientador: Prof. Dr. Gerson Feldmann

Co-orientador: Prof. Dr. Marat Rafikov

Ijuí (RS)

Fevereiro de 2008

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

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM MATEMÁTICA

APLICAÇÃO DE CONTROLE CONTÍNUO POR PARTES PARA UM
MODELO DE CRESCIMENTO DE TUMORES DE MAMA COM
TRATAMENTO POR RADIOTERAPIA

Elaborada por

TANISIA DE CARLI FOLETTO

Como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Modelagem Matemática

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Gerson Feldmann - (Orientador/DeFEM)

Prof. Dr. Marat-Rafikov - (Co-orientador/DeFEM)

Prof. Dr. Gideon Villar Leandro (DeTec/UNIJUI)

Profa. Dra. Gabriela Hoff (PUC/RS)

Ijuí, RS, Fevereiro de 2008

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Romilda e Octávio que sempre me acompanharam com carinho e estímulo, procurando amenizar minha ansiedade em cada telefonema ou rosto desanimado, mantendo-me firme diante de todos os obstáculos.

À minhas irmãs Taciana e Taísa pelas palavras amigas.

Aos meus amigos Ilse, Edi Lourdes, Sílvio Vinícios, Ronaldo e Daiana pela amizade imensurável.

Dedico-lhes esta conquista com gratidão.

AGRADECIMENTOS

Ao final desta etapa da minha vida, feita de momentos felizes e tristes, contei com o apoio de muitas pessoas que ajudaram a alcançar essa vitória, e por isso merecem meus agradecimentos, meu respeito e minha admiração.

Aos meus pais, Octávio e Romilda, pelo amor e dedicação, que me incentivaram e apoiaram em todos os momentos. Mas acima de tudo por serem exemplos de vida.

A minhas irmãs Taísa e Taciana, pela força, amor e confiança. Um agradecimento em especial a Taísa por ter me emprestado o computador num momento de necessidade.

Aos mestres que se dedicaram a me ensinar, em especial aos meus orientadores, por tantos ensinamentos passados.

As funcionárias do DeFEM, em especial Geni e Cris pela prontidão em ajudar, pelos sorrisos, abraços e principalmente a amizade.

Ao CNPq pelo apoio a esta pesquisa.

RESUMO

Neste trabalho apresentamos um modelo matemático (sistema de EDOs não-linear) para descrever o crescimento de tumores baseado na existência de células tumorais (T), normais (N) e imunológicas (I). Este modelo foi acoplado a um modelo de base radiobiológica para a aplicação da radioterapia como forma de tratamento conhecido como modelo linear quadrático (LQ). Esta estratégia permitiu avaliar o efeito de diferentes protocolos de tratamento sobre a evolução do tumor, podendo-se obter um protocolo menos agressivo ao paciente, isto é com menor dose e que permita a cura em menor tempo. Com o mesmo modelo ainda estudamos a sua dinâmica com controle contínuo por partes. A função de controle *feedback* foi aplicada contínua por partes para simular a aplicação de radiação durante o tratamento. Um melhor protocolo de radioterapia foi obtido da comparação dos resultados do modelo linear quadrático e do procedimento de controle. Este protocolo leva o sistema para o ponto de equilíbrio livre de tumor em menor tempo e com menos doses comparado com os protocolos tradicionais de tratamento.

ABSTRACT

In this work we introduce a non-linear mathematical model to describe the tumor growth considering the existence of Normal (N), Tumoral (T) and Immune (I) cells. This model has been coupled to a radiobiological base model to be applied in radiotherapy treatment known as quadratic linear model (LQ). This strategy has allowed evaluating the effect of different treatment protocols on the tumor evolution, obtaining a less aggressive protocol to the patient, with a smaller dose and allowing the cure in a shorter period. With the same model we studied its dynamics with continuous control in parts. The feedback control function was applied in discrete intervals to simulate the application of radiation during treatment. A better protocol was obtained by comparison of the results of the LQ model and of the control procedure. This protocol takes the system to the tumor-free equilibrium point in less time and with a smaller total dose compared to the traditional treatment protocols.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 – Estrutura das Células.....	21
Figura 1.2 – Fases do Ciclo Celular.....	22
Figura 1.3 - Uma seqüência de mutações em uma mesma célula faz com que se torne maligna, segundo a teoria clonal do câncer.....	24
Figura 1.4 – Representação das células normais e tumorais em um tumor: (a) tumor palpável avascular ; (b) angiogênese e (c) tumor vascularizado.....	25
Figura 1.5 – Anatomia da mama.....	26
Figura 1.6 – (a) Tipos de ações da radiação no DNA; (b) Tipos de quebra do DNA quando atingido por radiações ionizantes.....	31
Figura 2.1 – Ciclo de Vida do Tumor.....	46
Figura 2.2 – Trajetórias do sistema de crescimento de um tumor de crescimento rápido. 47	
Figura 2.3 – Trajetórias de sistema de crescimento de tumores representando o tumor de mama com crescimento lento ($T_{pot} = 100$ dias).....	49
Figura 3.1 – Representação da curva de sobrevida celular de uma única dose de radioterapia.....	52
Figura 3.2 – Comparação do Modelo Linear Quadrático com e sem o fator de repopulação.....	53
Figura 3.3 –Relação Dose – Reposta clássica para: (A) Tecidos de Resposta Precoce; (B) Tecidos de Resposta Tardia.....	56
Figura 3.4 – Diagrama de blocos das simulações numéricas com o modelo linear quadrático e o modelo de crescimento de tumores.	58
Figura 3.5 – Dinâmica do sistema (3.12) com a radioterapia (Protocolo I) como forma de tratamento representado pelo modelo linear quadrático.	61
Figura 3.6-Dinâmica do sistema (3.12) com a radioterapia (Protocolo II) como forma de tratamento representado pelo modelo linear quadrático.	61
Figura 3.7 – Dinâmica do sistema (3.12) com a radioterapia (Protocolo III) como forma de tratamento representado pelo modelo linear quadrático.	62
Figura 3.8 – Dinâmica do sistema (3.12) com a radioterapia (Protocolo IV) como forma de tratamento representado pelo modelo linear quadrático.	62
Figura 3.9 – Dinâmica do sistema (3.12) com a radioterapia (Protocolo V) como forma de tratamento representado pelo modelo linear quadrático.	63

Figura 3.10 – Dinâmica do número de células tumorais para os protocolos listados na tabela 3.1.....	64
Figura 4.1 – Trajetórias do sistema de crescimento de um tumor de mama com controle ótimo linear <i>feedback</i>	72
Figura 4.2 – Diagrama de fase do sistema de crescimento de um tumor de mama com controle ótimo linear <i>feedback</i>	72
Figura 4.3 – Função de controle linear aplicada ao modelo de crescimento de tumor.....	73
Figura 4.4 – Trajetórias do número de células tumorais aplicação do controle contínuo por partes, para diversos valores de n	75
Figura 4.5 – Trajetórias do número de células tumorais com aplicação do controle contínuo por partes para $n = 5000$	76
Figura 4.6 – Trajetórias temporais do sistema de crescimento de um tumor de mama com controle contínuo por partes aplicado por 15 minutos.	77
Figura 4.7 – Diagrama de fase do sistema de crescimento de tumor de mama.	77
Figura 4.8 – Trajetórias temporais do sistema de crescimento de um tumor de mama com controle contínuo por partes aplicado por 10 minutos.	78
Figura 4.9 – Diagrama de fase do sistema de crescimento de tumor de mama.	78
Figura 4.10 – Valores da função de controle contínua por partes.....	79
Figura 4.11 – População de células de tumor com controle contínuo por partes para período de aplicação de 10 e 15 minutos.	79
Figura 5.1 – População de células de tumor com controle contínuo por partes para período de aplicação de 10 e 15 minutos.	84
Figura 5.2 –. Aplicação das doses no modelo linear quadrático e de crescimento de tumores para as doses das tabelas 1,2 e 3 (a) Protocolo I – Fracionamento da dose com tempo de aplicação de 15 minutos com tempo de eliminação de 48 dias (b) Protocolo II – Fracionamento da dose com tempo de aplicação de 10 minutos com tempo de eliminação de 47 dias (c) Protocolo III – Fracionamento usual com tempo de eliminação de 47 dias.	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1 - Principais esquemas de tratamento do câncer com radioterapia externa.	36
Tabela 1.2 – Principais esquemas de tratamento do câncer de mama com radioterapia externa.	37
Tabela 3.1 - Protocolos de tratamento do câncer de mama com radioterapia externa.	59
Tabela 3.2 – Resultados das simulações com os dados da Tabela 3.1	60
Tabela 5.1 - Doses calculadas (em Gy) para 15 minutos de aplicação de radioterapia.	84
Tabela 5.2 - Doses calculadas (em Gy) para 10 minutos de aplicação de radioterapia.	85
Tabela 5.3 - Doses de radioterapia (em Gy) do fracionamento convencional usual do câncer de mama.	85
Tabela 5.4 – Cálculo da Dose Biologicamente Efetiva no início e fim do tratamento com radioterapia (BED) para as doses das tabelas (5.1), (5.2) e (5.3)	87

LISTA DE SÍMBOLOS

T_{pot}	Tempo Potencial de duplicação celular
$I(t)$	Células do sistema Imunológico no momento t
$T(t)$	Células do Tumor no momento t
$N(t)$	Células Normais no momento t
$I(0)$	Condições iniciais para as células imunológicas
$T(0)$	Condições iniciais para as células tumorais
$N(0)$	Condições iniciais para as células normais
s	Taxa de afluência na ausência do tumor
r_i	Taxa de crescimento
b_i	Capacidade de sobrevivência
c_i	Termos de competição entre as células
d_1	Taxa de morte das células imunológicas
ρ	Taxa de resposta imune
χ	Taxa de limite imune
LQ	Linear Quadrático
S	Fração de células sobreviventes depois de uma irradiação
D	Dose total absorvida
α	\log_e de células mortas/Gy
β	\log_e de células mortas/Gy ²
α/β	Sensibilidade do tecido a radiação
n	Número de aplicações da dose fracionada
d	Dose por fração
E	Logaritmo da fração de células sobreviventes
T_t	Tempo total de exposição à radiação
S_R	Fração de células sobreviventes depois de uma irradiação com a inclusão do fator de repopulação
E_R	Logaritmo da fração de células sobrevivente com o fator de repopulação
BED	Dose Biologicamente Efetiva
f_i	Fração de Células Mortas a cada dose aplicada no local do tumor

δ	Parâmetro relacionado ao tempo de exposição à radioterapia
FN	Fração de morte celular das células normais
FT	Fração de morte celular das células tumorais
$y \in R^n$	Vetor de estado
$A \in R^{n \times n}$	Matriz constante
$B \in \mathfrak{R}^{n \times m}$	Matriz Constante
$Q \in \mathfrak{R}^{n \times n}$	Matriz simétrica definida positiva
$u \in \mathfrak{R}^n$	Vetor de controle
$P \in \mathfrak{R}^{n \times n}$	Matriz Simétrica definida positiva
$R \in \mathfrak{R}^{n \times n}$	Constante definida positiva
V	Função de Lyapunov
$\tilde{Q} \in \mathfrak{R}^{n \times m}$	Matriz definida positiva
a_i	Taxa de matança celular
$g(y) \in \mathfrak{R}^{n \times n}$	Vetor cujos elementos são funções contínuas
$G(y) \in \mathfrak{R}^{n \times n}$	Matriz limitada cujos elementos dependem de y
$C \in \mathfrak{R}^{n \times n}$	Vetor de saída do sistema
z	Equação de saída
q	Matriz de dimensão um
u	Função de controle
h	Função que caracteriza a soma dos desvios quadráticos
\bar{u}	Função de controle contínuo por partes
k	Fator de correção de dose/tempo
D	Dose de radioterapia obtida da comparação entre o modelo linear quadrático e os valores da função de controle feedback

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	16
1 O CÂNCER TRATADO COM RADIOTERAPIA.....	20
1.1 CÂNCER.....	20
1.1.1 Aspectos Gerais do Câncer	20
1.1.2 O crescimento do tumor.....	21
1.2 CÂNCER DE MAMA.....	25
1.2.1 Anatomia da Mama.....	25
1.2.2 Aspectos Gerais do Câncer de Mama	27
1.2.3 Tratamento do Câncer de Mama	28
1.2.3.1 Tratamento medicamento.....	29
1.2.3.2 Tratamento radioterápico.....	29
1.2.3.2.1 A Radioterapia como forma terapêutica do câncer.....	29
1.2.3.2.2 Efeitos da radioterapia nas Células Cancerosas.....	30
1.2.3.2.3 Radiossensibilidade.....	33
1.2.3.2.4 Efeitos Adversos da Radioterapia	33
1.2.3.2.5 Dose da radiação ionizante	34
1.2.3.2.6 Fracionamento da dose.....	35
1.2.3.2.7 A radioterapia no tratamento do câncer de mama.....	36
2 MODELAGEM MATEMÁTICA DA DINÂMICA DE CRESCIMENTO DE TUMORES	38
2.1 MODELAGEM MATEMÁTICA.....	38
2.2 SISTEMAS DINÂMICOS.....	39
2.3 MODELO DE COMPETIÇÃO PARA O CRESCIMENTO DE TUMOR	39
2.4 PONTOS DE EQUILÍBRIO DO SISTEMA	41
2.5 ANÁLISE DA ESTABILIDADE	43

2.6	ESTIMAÇÃO DOS PARÂMETROS.....	44
2.7	CONDIÇÕES INICIAIS.....	45
2.8	AJUSTE DO MODELO DE CRESCIMENTO DE TUMORES PARA O TUMOR DE MAMA.....	47
3	MODELAGEM MATEMÁTICA DO TRATAMENTO DO CÂNCER COM RADIOTERAPIA.....	50
3.1	O MODELO LINEAR QUADRÁTICO	50
3.2	O MODELO LINEAR QUADRÁTICO COM REPOPULAÇÃO	52
3.3	FRAÇÃO DE MORTE CELULAR	54
3.4	DOSE BIOLÓGICAMENTE EFETIVA (BED)	54
3.5	DESCRIÇÃO DOS PARÂMETROS.....	55
3.6	O MODELO LINEAR QUADRÁTICO ACOPLADO AO MODELO DE CRESCIMENTO DE TUMORES.....	57
3.7	RESULTADOS.....	58
4	CONTROLE CONTÍNUO POR PARTES APLICADO AO MODELO DE CRESCIMENTO DE TUMORES DE MAMA.....	65
4.1	CONTROLE ÓTIMO LINEAR <i>FEEDBACK</i>	65
4.1.1	Formulação do Problema	66
4.1.2	Aplicação do controle ótimo linear <i>feedback</i> para o modelo de crescimento de tumores de mama.....	70
4.2	CONTROLE CONTÍNUO POR PARTES	74
4.2.1	Resultados	75
4.3	DISCUSSÕES.....	80

5	CÁLCULO DE PROTOCOLOS DE RADIOTERAPIA VIA CONTROLE CONTÍNUO POR PARTES E MODELO LINEAR QUADRÁTICO	81
5.1	CÁLCULO DA DOSE DE RADIOTERAPIA EXTERNA	81
5.1.1	Resultados	83
6	CONCLUSÕES.....	88
7	REFERÊNCIAS	90

INTRODUÇÃO

A denominação comum de câncer abrange mais de uma centena de enfermidades, já que cada tecido do organismo humano pode desenvolver uma ou mais doenças malignas. O que todas essas doenças têm em comum é principalmente a proliferação desordenada das células e a capacidade que algumas têm de se desprender do bloco inicial e migrar até outro local, onde se implantam e geram novos focos (ou metástases).

Dentre os vários tipos de câncer, o mais temido pelas mulheres é o de mama, pois a cada ano, um milhão de novos casos de câncer de mama são diagnosticados em todo o mundo e 130.000 pacientes morrem em virtude da doença. É o mais cruel entre os que se manifestam na mulher, pois afeta um órgão que tem enorme importância na maternidade, na estética e na vida sexual. Porém, apesar de sua gravidade, é uma doença curável, graças aos recursos terapêuticos existentes, mas desde que seja diagnosticada precocemente.

Os tratamentos existentes hoje são quimioterapia (remédios injetados na veia ou via oral), cirurgia (retira-se parte ou todo o órgão atingido), imunoterapia (o paciente é estimulado artificialmente a produzir anticorpos) e radioterapia (destruição das células cancerígenas por meio da radiação). Segundo dados da OMS (Organização Mundial da Saúde), 2/3 dos pacientes com câncer utilizarão a radioterapia em alguma fase do tratamento da sua doença, quer de maneira exclusiva ou associada a outras modalidades de terapia oncológica.

A radioterapia é uma especialidade médica recente, pois o emprego de radiação ionizante como recurso terapêutico tem apenas um século trata-se de uma terapia voltada quase que exclusivamente aos pacientes com câncer, eventualmente pode ser indicada em algumas patologias benignas. O agente terapêutico empregado são as radiações ionizantes. O objetivo da radioterapia é liberar uma dose precisamente calculada a um volume ou leito tumoral com o mínimo de danos às estruturas vizinhas sadias, resultando em erradicação ou diminuição do tumor, buscando melhoria da qualidade de vida, prolongamento da mesma ou a cura do paciente. Trabalhos recentes têm apontado para a conveniência da utilização de

protocolos com doses menores no tratamento do câncer de mama (YARNOLD, 2005).

O câncer, que hoje vem se tornando um problema de saúde pública está sendo estudado sob diversos pontos de vistas, um deles é a modelagem matemática, que, com o auxílio de simulações computacionais e conhecimentos matemáticos vêm desenvolvendo ferramentas para o seu estudo. O fato deste campo da biologia lidar (manipular) com número de células, ao passar dos anos foram desenvolvidos vários modelos (FISTER; PANETA, 2003, ROOSE; CHAPMAN; MAINI, 2007, PILLIS; RADUNSKAYA, 2003, JIANG; PJESIVAC; FREYER, 2005) para descrever o crescimento celular de um tumor e a interação deste com o meio.

A modelagem matemática de tumores cria modelos detalhados para estudar a evolução do tumor no passar do tempo para determinar protocolos de tratamentos mais eficientes. Em nosso trabalho estudaremos a dinâmica de crescimento de tumores para um modelo matemático (PILLIS; RADUNSKAYA, 2003) com a interação entre três tipos de células: normais, tumorais e imunológicas. Neste trabalho, o modelo foi ajustado para representar o câncer de mama.

O objetivo central do nosso trabalho é levar o sistema para um regime livre de câncer, isto é, a cura.

Para isso acoplaremos o modelo linear quadrático (FOWLER, 2006) que simula o tratamento com radioterapia ao modelo de crescimento de tumores, 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.

A teoria do controle ótimo também será utilizada para levar o sistema de crescimento de tumores ao ponto de equilíbrio livre de tumor. Esta é um ramo de grande importância, pois estuda formas de se controlar as variáveis de um determinado problema de modo a conseguir sua melhor solução, ou seja, a sua solução ótima. Um problema de otimização nada mais é do que um modelo matemático dinâmico que através de um sistema de equações algébricas e/ou diferenciais descreve um certo fenômeno ou processo, que necessita ser controlado

da melhor maneira possível. Na maioria dos problemas formulados, as funções de controle são taxas de eliminação ou introdução de populações que aparecem nas equações em forma de termos lineares (ou bilineares). Neste caso o controle não influi diretamente nos processos de reprodução, competição e interação entre as espécies da população. Em trabalhos anteriores (SILVEIRA, 2007, STIEGELMEIER, 2007) foi aplicado ao modelo de crescimento de tumores uma função de controle $u(t)$ que depende do tempo e de variáveis de estado. Este tipo de controle é chamado de *feedback* ou controle com realimentação e pode ser aplicado para qualquer condição inicial. Se as variáveis de sistema são desvios do regime desejado, o controle ótimo com realimentação estabiliza o sistema em torno da trajetória desejada, minimizando o funcional que caracteriza os desvios quadrados da trajetória e do controle do regime desejado. Para que o tratamento do câncer por radioterapia possa ser simulado, o controle ótimo *feedback* será aplicado de forma contínua por partes.

Também neste trabalho, com o auxílio da teoria do controle ótimo contínuo por partes e do modelo linear quadrático calculamos doses de radioterapia para o câncer de mama.

De forma geral o trabalho está apresentado da seguinte forma:

No capítulo 1 é apresentada a revisão bibliográfica, com conceitos gerais sobre câncer e tratamento radioterápico.

No capítulo 2 é estudada a dinâmica do modelo matemático para o crescimento do tumores e o seu ajuste para o câncer de mama.

O capítulo 3 traz o modelo linear quadrático e a sua aplicação no modelo de crescimento de câncer de mama para representar o tratamento com radioterapia. A seguir serão testados e comparados diferentes protocolos de tratamento encontrados na literatura, além de um protocolo “matemático” proposto neste trabalho.

No capítulo 4 é aplicado ao modelo de crescimento de tumores controle contínuo por partes, isto é, aplicamos os valores da função de controle *feedback* para curtos períodos de tempo de modo a representar o tratamento do câncer de mama por radioterapia, já que este é efetuado em curtos períodos de tempo.

Finalmente, no capítulo 5 serão calculadas doses de radioterapia para o tratamento do câncer de mama com o modelo linear quadrático e os valores da função de controle. Essas doses também serão testadas no modelo de crescimento de tumores para verificarmos sua efetividade enquanto forma de tratamento.

1 O CÂNCER TRATADO COM RADIOTERAPIA

1.1 CÂNCER

1.1.1 Aspectos Gerais do Câncer

Os seres vivos são constituídos de unidades microscópicas chamadas células. Grupos de células formam um tecido que por sua vez constituem os órgãos.

As células (Figura 1.1) que constituem os animais são formadas por três partes: a membrana celular, que é a parte mais externa da célula; o citoplasma, que constitui o corpo da célula; e o núcleo, que contém os cromossomos que por sua vez são compostos de genes. Os genes são arquivos que guardam e fornecem instruções para a organização das estruturas, formas e atividades das células no organismo. Toda a informação genética encontra-se inscrita nos genes, numa "memória química" - o ácido desoxirribonucléico (DNA), como mostra a Figura 1.1. É através do DNA que os cromossomos passam as informações para o funcionamento da célula. Eles especificam seqüências de aminoácidos que devem ser ligados uns aos outros para formar determinadas proteínas, que poderão realizar o dano biológico no gene. Quando um gene é ativado, a célula responde sintetizando a proteína codificada. Mutações em único gene podem perturbar a célula, alterando a quantidade de proteínas ou a atividade desta (RIVOIRE et al., 2006).

Duas classes de genes, pequenas em relação ao total, têm papel chave no desenvolvimento do câncer. Em suas configurações normais, elas dirigem o ciclo celular em uma intrincada seqüência de eventos, pelos quais as células crescem e se dividem. Proto oncogenes estimulam, enquanto genes supressores inibem os processos de divisão celular. Coletivamente, essas duas classes de genes são responsáveis pela proliferação descontrolada, encontrada nos cânceres (RIVIORE et al., 2006, CHEN; HUNTER, 2005).

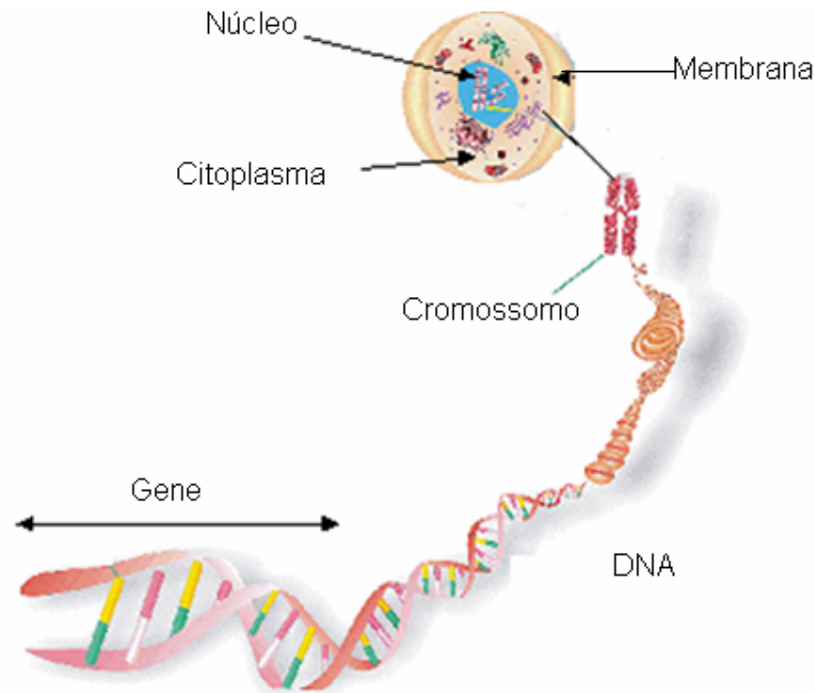


Figura 1.1 – Estrutura das Células.

Fonte: <http://ctc.fmrp.usp.br/casadaciencia/bibliotecas/jornal/11/cromossomo.html>

Quando ocorrem mutações, proto oncogenes tornam-se oncogenes, que causam multiplicação celular excessiva. Essas mutações levam o proto oncogene a expressar em excesso sua proteína estimuladora do crescimento ou a produzir uma forma mais ativa. Os genes supressores de tumores, em contraste, contribuem para o desenvolvimento do câncer quando são inativados por mutações. O resultado é a perda da ação de genes supressores funcionais, o que priva a células de controles cruciais para a inibição de crescimento inapropriado.

1.1.2 O crescimento do tumor

Depois que aparece a primeira célula maligna, a velocidade de crescimento do tumor fica na dependência do tempo de duplicação de suas células.

Conforme Chagas (1996) cada célula cresce até certo ponto e realiza uma divisão binária, em um processo conhecido como ciclo celular, onde ocorre a duplicação de seu material genético (DNA). O ciclo celular (Figura 1.2) é composto

por quatro estágios. Na fase G1(interfase), a célula aumenta de tamanho e prepara-se para copiar seu DNA. A cópia ocorre na fase seguinte, chamada S (síntese), e permite que a célula duplique precisamente seus cromossomos. Depois de replicados os cromossomos, inicia-se a fase G2, durante a qual a célula se prepara para a fase M(mitose) – fase na qual a célula mãe, aumentada, finalmente se divide ao meio, para produzir duas células filhas, com número igual de cromossomos.

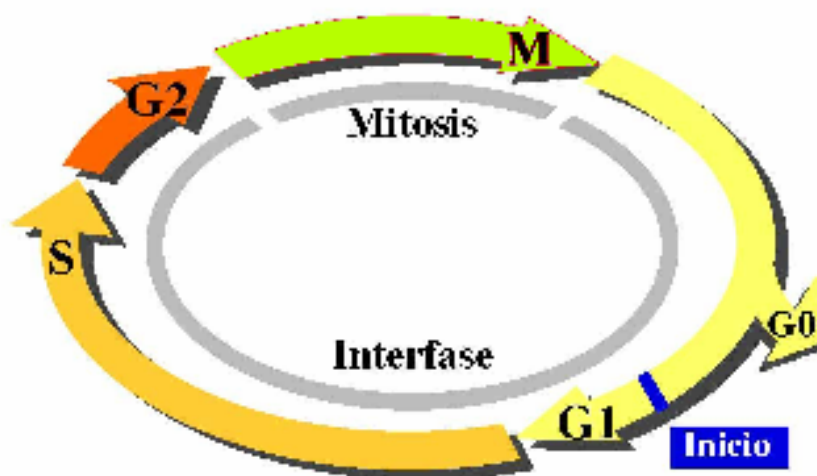


Figura 1.2 – Fases do Ciclo Celular.

Fonte: <http://www.ciencia.cl/CienciaAIDia/volumen3/numero1/articulos/articulo3.html>

A duração do ciclo celular depende fundamentalmente da fase G1, que é muito variável, mesmo em uma determinada população de células. Este é o período em que a célula fica mais sensível aos estímulos externos. Além disso, parece existir um controle específico sobre a fase G1 que irá decidir se a célula pode progredir em sua síntese de DNA. Se não houver o início dessa síntese (fase S), a célula pode ficar em repouso-fase Go. Posteriormente, se estimulada, poderá voltar à fase G1.

Em toda população celular existem três subpopulações. O primeiro grupo é formado por células que estão continuamente ciclando, isto é, vivem de mitose em mitose. O segundo grupo é formado por células destinadas a morrer, estão em fase terminal de diferenciação e deixarão o ciclo celular. O terceiro é constituído pelas células na fase Go – em repouso, mas poderão, sob estímulo adequado, ir para a duplicação.

Em consequência, em um mesmo tumor, nem todas as células estão duplicando o seu material genético. Isto é, não entram ao mesmo tempo no ciclo celular. As células que se encontram em duplicação de DNA são denominadas células proliferativas.

Em qualquer população de células, seu crescimento ocorre por três mecanismos: diminuição da duração do ciclo celular – com uma maior produção de células na unidade de tempo, diminuição do índice de morte celular e pelo recrutamento de células no estágio G₀.

Ao falar de crescimento tumoral é preciso colocar que também há perda de células. Isso ocorre: por morte celular – uma limitação- e por escape das células tumorais para a circulação (vascular ou linfática) ou para uma cavidade do organismo – na tentativa de disseminação. Em tumores, às vezes, há um encurtamento do ciclo celular, em outros casos ocorre o aumento do índice de células proliferativas ou diminuição da morte celular. Em muitas neoplasias os três mecanismos são importantes para caracterizar o tempo de duplicação. Existem vários tipos de tumores se os classificarmos segundo seu tempo de duplicação.

As células cancerosas passam a seguir um programa próprio e desordenado de reprodução. No início do processo, uma célula que já tem alterações em seu material genético (mutações) específicas nesse sentido, herdadas ou ocorridas nela própria, sofre uma nova mutação, por acaso ou por indução de um agente capaz de gerar câncer (oncogênico), o que completa a ação desordenadora do processo de reprodução (Figura 1.3).

Essa mutação complementar dá à célula cancerosa uma capacidade de reprodução superior à de suas irmãs do mesmo tecido – uma vantagem ‘seletiva’ – e ela começa a se dividir, desrespeitando as regras de bom funcionamento do tecido. Forma-se, assim, um aglomerado não programado, que cresce a um ritmo superior ao das células normais à sua volta: um tumor (RIBEIRO; FREIRE-MAIA, 2002). Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas.

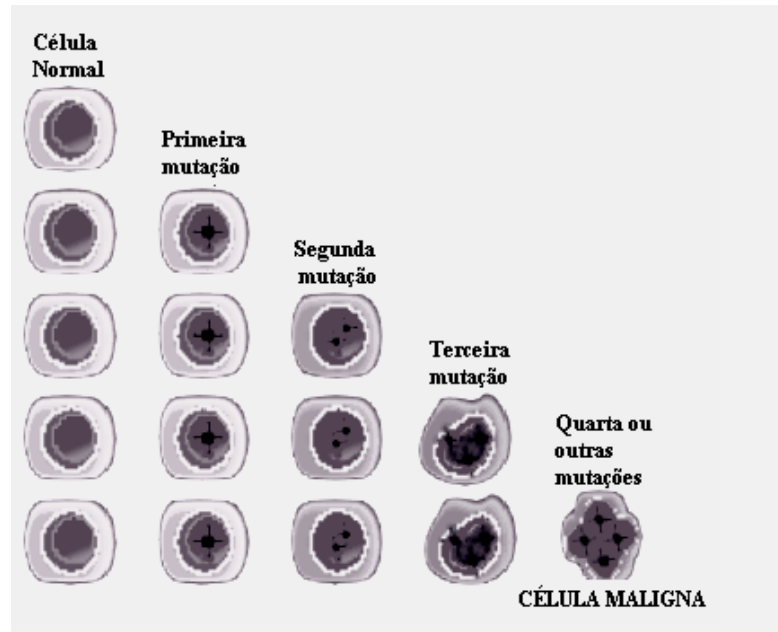
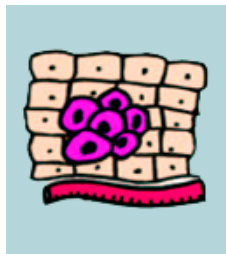


Figura 1.3 - Uma seqüência de mutações em uma mesma célula faz com que se torne maligna, segundo a teoria clonal do câncer.

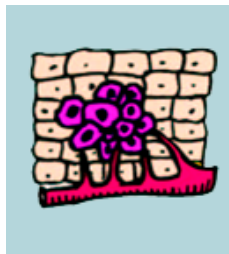
Fonte: RIBEIRO; FREIRE-MAIA, 2002.

O processo de carcinogênese, ou seja, de formação de câncer, é em geral lento, podendo levar vários anos para que uma célula prolifere e dê origem a um tumor palpável (Figura 1.4 (a)). Esse processo é composto de vários estágios, quais sejam: estágio de iniciação, onde os genes sofrem ação de fatores cancerígenos; estágio de promoção, onde os agentes onco promotores atuam na célula já alterada; e estágio de progressão, caracterizada pela multiplicação descontrolada e irreversível da célula.

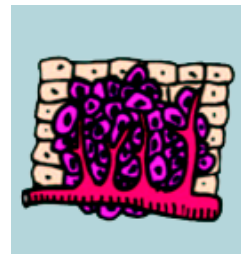
As células cancerosas podem ainda se soltar do tecido neoplásico original e, através da corrente sangüínea, linfática ou através de outros líquidos (peritoneal, pleural) instalar-se em outros órgãos distantes da localização inicial, desenvolvendo a doença nestas regiões. Esse processo de irradiação da doença é conhecido como metástase. Para que ocorra esse processo, o tecido tumoral solta proteínas que funcionam como fertilizantes. Elas promovem a angiogênese, isto é, o surgimento de novos vasos, criando uma rede de irrigação exclusiva (Figura 1.4 (b)), tornando o tumor vascularizado (Figura (1.4(c))). Por esse sistema o tumor absorve nutrientes e o oxigênio e aproveita a corrente sangüínea para espalhar células doentes pelo corpo.

Tumor Avascular

(a)

Angiogênese

(b)

Tumor Vascularizado

(c)

Figura 1.4 – Representação das células normais e tumorais em um tumor: (a) tumor palpável avascular ; (b) angiogênese e (c) tumor vascularizado.

Fonte: <http://ligadador.ffcmpa.edu.br/Aulas/Dor%20em%20Onco%20-%202005/Dor%20em%20Oncologia%20-%20Stephen%20Stefani.ppt#355,36>, Angiogênese no desenvolvimento tumoral

Quanto a tipos os tumores se dividem em dois: “líquidos” e “sólidos” no primeiro grupo estão as leucemias e no segundo os tumores que crescem junto a outros tecidos (características da maioria dos tumores) eles aparecem inicialmente como uma massa de células que se divide mais rapidamente devido às mutações que atuam nos controles da divisão celular.

1.2 CÂNCER DE MAMA

1.2.1 Anatomia da Mama

As mamas (conhecidas popularmente também como seios), são a parte do corpo feminino de um mamífero que é responsável pela produção de leite para os bebês em seus primeiros meses de vida.

As mamas (Figura 1.5) são constituídas de gordura, tecido e glândulas. Dentro da gordura existe uma rede de lobos, os quais são compostos por muitos pequenos lóbulos que contém glândulas produtoras de leite. Uma rede de ductos conecta os lóbulos ao mamilo (que está localizado no centro da aréola). Vasos

sanguíneos e linfáticos (Figura 1.5) percorrem toda a mama para nutrir as células e drenar seus resíduos.

Uma rede de vasos e de nódulos linfáticos envolve as mamas e faz parte do sistema imunológico. O sistema linfático é uma rede de glândulas linfáticas conectadas por todo o corpo por veias finas, chamadas veias linfáticas. A linfa é um fluido amarelo que contém células chamadas linfócitos designadas a proteger nosso organismo.

Os lóbulos constituem a parte da mama mais suscetível a doenças. Não há muitas condições que afetam os ductos e as poucas que existem envolvem os ductos maiores situados sob o mamilo. Os espaços entre um lóbulo e outro, estão preenchidos internamente com tecido conectivo que tem a função de suporte. Ao redor disso tudo há uma camada de gordura entre as porções produtoras de leite e a pele. Os seios são sustentados pelos músculos do tórax sob eles localizados.

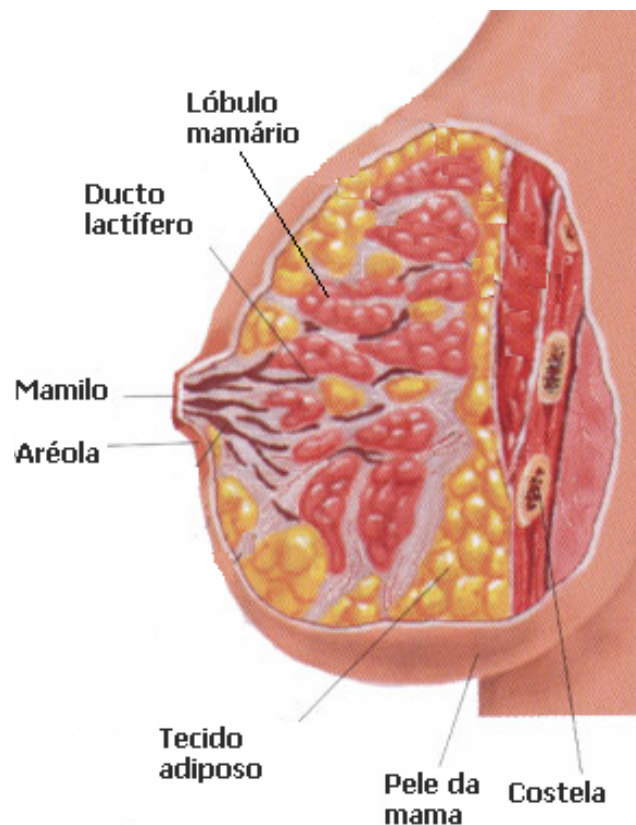


Figura 1.5 – Anatomia da mama.

Fonte: <http://www.clinimater.com.br/anatomia.htm>

1.2.2 Aspectos Gerais do Câncer de Mama

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima-se que, por ano, ocorram mais de 1.050.000 novos casos de câncer de mama em todo o mundo, sendo então considerado um grave problema de saúde pública em todo o mundo.

Conforme informações do Ministério da Saúde (2005), o câncer de mama constitui a primeira causa de morte, por câncer, entre as mulheres brasileiras. Dados estimados pelo Ministério para o ano de 2006, mostraram que o câncer de mama é o primeiro em incidência, estima-se que 48.930 casos de câncer de mama foram registrados no Brasil no ano de 2006.

Perto de 90% de todos os tumores de mama ocorrem nos ductos ou lobos, com quase 75% deles se iniciando na camada de células dos ductos lactíferos. Estes tumores são denominados carcinoma ductal. Tumores que aparecem nos lobos são chamados de carcinoma lobular e são mais propensos a aparecer nas duas mamas. Se a doença se espalha do local de origem, é chamado de carcinoma ductal ou lobular invasivo ou infiltrativo. Se a doença não se espalhou ela é chamada de carcinoma (ductal ou lobular) in situ. A evolução da doença in situ, assim como seu tratamento varia dependendo do local de origem. Atualmente os oncologistas recomendam que o carcinoma ductal in situ seja cirurgicamente removido para prevenir a progressão para doença invasiva.

A partir da instalação do tumor maligno primário de mama, poderá ocorrer a sua propagação às estruturas vizinhas e à distância, podendo esta ser por: via direta, atingindo seqüencialmente os ductos, parênquima mamário, podendo progredir até o tecido perimamário, culminando com a invasão de tecidos adjacentes; via linfática, que ocorre concomitante com a disseminação sanguínea, através da embolização (obstrução do fluxo sangüíneo) das células neoplásicas ao serem veiculadas pela linfa; e por via vascular, originando-se a partir de pequenas veias intramamárias.

O tumor maligno de mama geralmente tem um desenvolvimento que se processa de forma relativamente lenta, a possibilidade de se estabelecer o diagnóstico ainda em fase precoce é elevada. O tempo médio de duplicação celular

(T_{pot}) é de cerca de 100 dias, podendo, portanto, um tumor levar cerca de 8 anos para alcançar 1cm de diâmetro, momento em que o diagnóstico clínico já pode ser estabelecido, através da palpação tumoral (CLARK, 1996, ABREU; KOIFMAN, 2002).

Outros tumores de mama menos comuns incluem tumores medulares (responsáveis por 5% dos tumores de mama), mucinosos, tubulares, papilares ou inflamatórios.

As causas do câncer de mama ainda não são exatamente conhecidas. Porém, existem diversos fatores que fazem com que algumas mulheres sejam mais predispostas a desenvolver a doença do que outras - e que devem servir de alerta. Como por exemplo: idade maior que 50 anos, história familiar de câncer de mama, exposição hormonal (leva a maior multiplicação de células mamárias o que predispõe a um maior número de mutações).

O câncer de mama pode ser detectado precocemente e as estratégias para a sua detecção são fundamentalmente três: auto-exame, exame mamográfico e a ultra-sonografia.

1.2.3 Tratamento do Câncer de Mama

Os protocolos terapêuticos, do tratamento do câncer de mama podem ser vistos sob duas perspectivas: cirurgia, tratamento medicamentoso (hormônio terapia ou quimioterapia) e tratamento radioterápico (radioterapia ou braquiterapia) .

O tratamento para câncer de mama é sempre individual, avaliando a doença do paciente e sua situação pessoal. Mas existem alguns passos comuns no tratamento. Em primeiro lugar, em estágios precoces o objetivo inicial é eliminar todo o tumor visível. Assim, os oncologistas recomendam cirurgia para a remoção do tumor. O controle do câncer de mama depende de uma abordagem multidisciplinar, enfatizando-se a necessidade de promover o diagnóstico precoce, que, com certeza, aumentará as possibilidades de conservação da mama, com maiores chances de cura.

O planejamento do tratamento de um paciente com câncer é de fundamental importância não apenas na cura, mas também na retirada da maior quantidade de massa tumoral possível. A meta é que sempre a cirurgia seja possível, pois a

retirada do tumor é sempre de primordial importância. Entretanto em casos em que a massa tumoral é muito grande por vezes inicia-se a quimioterapia, ou radioterapia ou as duas em conjunto, ou qualquer uma das modalidades descritas associadas as duas para redução da massa tumoral, e posteriormente a cirurgia com extirpação total do tumor. Por este motivo o primeiro passo no tratamento de um paciente só deve ser feito dentro de critérios científicos muito bem elaborados e programados.

1.2.3.1 Tratamento medicamento

É o tratamento com drogas que irão destruir ou bloquear o crescimento das células cancerosas. Estas drogas em geral são chamadas de quimioterápicos ou ainda podem ser alguns tipos de hormônios, dependendo do tipo da célula tumoral. É utilizado quando há risco de células cancerosas terem escapado do local do tumor e estarem presentes em outras partes do corpo. Estas células podem ser muito pequenas para serem detectadas e não podem ser retiradas por cirurgia.

1.2.3.2 Tratamento radioterápico

1.2.3.2.1 A Radioterapia como forma terapêutica do câncer

A radioterapia é uma forma de atuação terapêutica que utiliza radiação ionizante, como os raios X, raios gama ou partículas subatômicas, para lesar ou destruir as células dos tumores malignos. A radioterapia utiliza os mesmos tipos de radiação que são utilizados na realização de radiografias ou exames de medicina nuclear, estando a diferença no fato de a energia das radiações utilizadas ser superior.

O objetivo da radioterapia é liberar uma dose precisamente calculada a um volume ou leito tumoral com o mínimo de danos às estruturas vizinhas sadias, resultando na erradicação do tumor, com melhoria da qualidade de vida e prolongamento da mesma.

Os danos causados aos diversos tecidos dependem em grande parte da especialização do tecido ou, mais precisamente, de seus tipos celulares.

No seu curso, através da estrutura do corpo humano os raios X determinam uma reação em cadeia dos átomos e moléculas, criando uma atmosfera de instabilidade, com quebra de cadeias químicas e biológicas vitais, levando danos aos tecidos, na dependência da dosagem utilizada.

O tratamento radioterápico pode ser feito de duas maneiras:

- Teleterapia ou Radioterapia Externa: é uma modalidade de radioterapia em que a fonte de radiação é externa ao paciente, posicionada a no mínimo 20cm de sua superfície.
- Braquiterapia ou Radioterapia de Contato: nesta modalidade a fonte de radiação é colocada no interior do corpo do paciente.

1.2.3.2.2 Efeitos da radioterapia nas Células Cancerosas

A radiobiologia é uma ciência basicamente experimental que busca explicações para os fenômenos observados quando as radiações ionizantes interagem com o meio biológico (células e tecidos). O alvo de radiação é o DNA das células, o resultado final dessa interação são alterações do material genético e de outras macromoléculas importantes para a sobrevivência das células cancerosas. Esse conjunto de eventos, freqüentemente, culmina na destruição das mesmas, podendo atingir o objetivo final do tratamento: a destruição do tumor.

A interação entre a radiação ionizante e a célula pode ocorrer tanto de forma direta quanto indireta (Figura 1.6 (a)). No primeiro caso, a energia da radiação é transferida diretamente para a molécula alvo, geralmente o DNA. Quando a interação é indireta, a energia da radiação é transferida para uma outra molécula da célula, que não a molécula alvo. Neste último caso, o receptor de energia é, na maioria das vezes, a água, já que esta constitui cerca de 70% do conteúdo celular. Quando uma molécula de água é irradiada, ocorre a ejeção de um de seus elétrons.

Como esse elétron possui baixa energia cinética, ele pode ser capturado por outra molécula de água que, por sua vez, fica com carga negativa. A interação dessas duas novas moléculas (H_2O e H_2O^+) com a vizinhança provoca a formação de radicais livres (H^\cdot e OH^\cdot) (MARIN et al., 2007):

- Ionização da água: $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}^+ + \text{e}^-$
- $\text{H}_2\text{O}^+ \rightarrow$ íon e radical livre (altamente reativo)
- $\text{H}_2\text{O}^+ + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_3\text{O}^+ + \text{OH}^\cdot$
- Radical hidroxila (OH^\cdot) é responsável por 2/3 do dano ao DNA causado por raios X, já que o corpo humano contém 80% de moléculas de água.

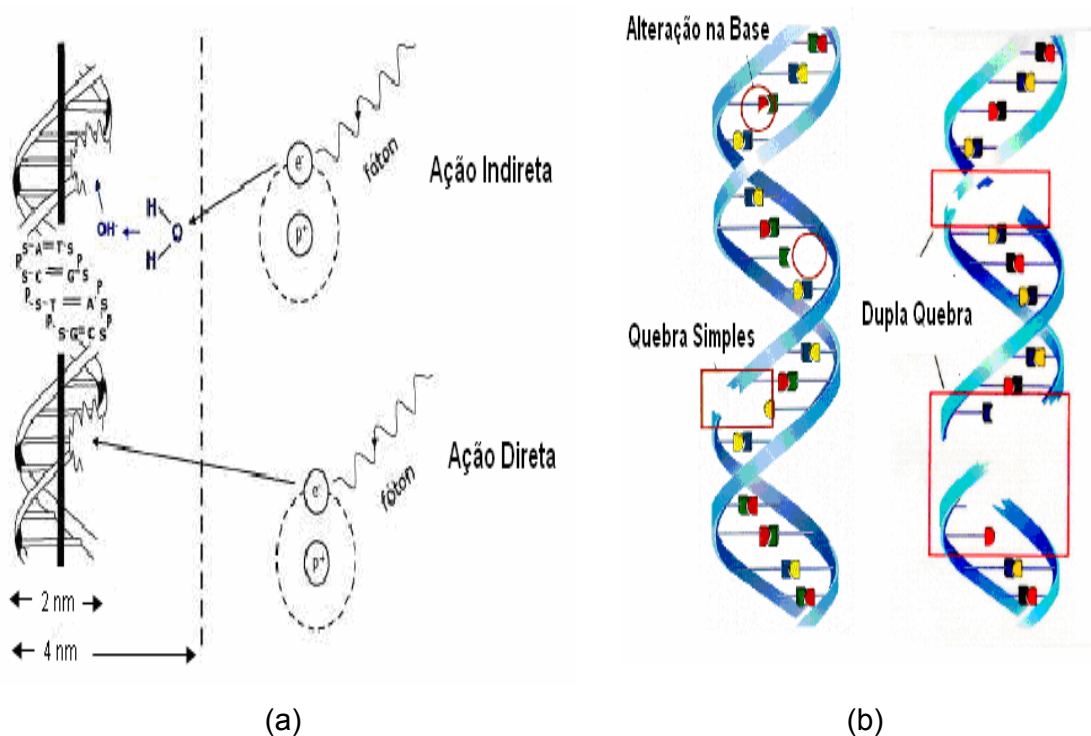


Figura 1.6 – (a) Tipos de ações da radiação no DNA; (b) Tipos de quebra do DNA quando atingido por radiações ionizantes.

Fonte: HALL, 2000.

Seja direta ou indireta, a interação entre a radiação ionizante e o DNA provoca perda de bases ou danos às mesmas, quebra em um ou ambos os esqueletos da hélice do DNA, dentre outras (Figura 1.6 (b)).

Os danos ao DNA podem ser classificados em: letais quando ocorre a morte celular, seja ela pela perda da capacidade proliferativa ou por perda da integridade reprodutiva, ou sub-letal quando a célula pode se recuperar e se reparar, neste caso podem acontecer novas mutações celulares.

Os danos causados no nível molecular alertam a célula para ativar sua maquinaria de reparo, uma vez que essas alterações podem comprometer seu funcionamento normal e a integridade do organismo. Dependendo do tipo de célula, do seu estado, do nível de dano e das condições do meio ela pode:

(1) interromper temporariamente o ciclo celular para tentar reparar os danos. Caso essa tentativa seja bem sucedida, a célula volta a funcionar normalmente. Caso o dano seja irreparável, a célula pode:

- ficar com o ciclo celular permanentemente interrompido (ou seja, ela não se divide mais);
- tentar dividir-se mesmo com os danos.

(2) Quando os danos são muito graves, a célula realiza uma mitose mal-sucedida, entra em catástrofe mitótica e morre.

(3) Ainda quando está com o ciclo celular temporariamente interrompido e o dano é irreparável e letal, a célula pode entrar em apoptose¹, mas não se sabe ao certo se isso pode ocorrer sem que haja uma divisão.

Em uma população celular quanto maior o conteúdo de DNA maior atividade mitótica e, portanto, maior sensibilidade à radiação. Neoplasias são constituídas por células em processo contínuo de multiplicação, convivendo em meio a células normais que habitualmente mostram multiplicação mais lenta. Tal condição torna as populações celulares neoplásicas, a princípio mais sensíveis à radiação do que as células normais e, portanto passíveis de tratamento. Logo os mecanismos de reparo são muito mais eficientes em células normais do que em células tumorais.

¹ A apoptose é a via pela qual o organismo multicelular remove células desnecessárias.

A morte celular pode ocorrer então por variados mecanismos, desde a inativação de sistemas vitais para a célula até sua incapacidade de reprodução.

Assim, basicamente o que interessa no estudo da radiobiologia é a perda da integridade reprodutiva da célula, muito mais do que os efeitos menos importantes sobre as células maduras.

Tende-se a avaliar os efeitos da radiação em termos de efeitos sobre células, quando na verdade, a radiação interage somente com os átomos presente nas células e a isto se denomina ionização. Assim, os danos biológicos começam em consequência das interações ionizantes com os átomos formadores das células.

1.2.3.2.3 Radiossensibilidade

A velocidade da regressão tumoral representa o grau de sensibilidade que o tumor apresenta às radiações. Depende fundamentalmente da sua origem celular, do seu grau de diferenciação, da oxigenação e da forma clínica de apresentação. A maioria dos tumores radiossensíveis são radiocuráveis. Entretanto, alguns se disseminam independentemente do controle local; outros apresentam sensibilidade tão próxima à dos tecidos normais, que esta impede a aplicação da dose de erradicação. A curabilidade local só é atingida quando a dose de radiação aplicada é letal para todas as células tumorais, mas não ultrapassa a tolerância dos tecidos normais.

1.2.3.2.4 Efeitos Adversos da Radioterapia

Normalmente, os efeitos determinísticos das radiações são bem tolerados, desde que sejam respeitados os princípios de dose total de tratamento e a aplicação fracionada.

Os efeitos colaterais podem ser classificados em imediatos e tardios. Os efeitos imediatos são observados nos tecidos que apresentam maior capacidade proliferativa, como a epiderme, as mucosas dos trato digestivo, urinário e genital, e a medula óssea. Eles ocorrem somente se estes tecidos estiverem incluídos no

campo de irradiação e podem ser potencializados pela administração simultânea de quimioterápicos. Os efeitos tardios são raros e ocorrem quando as doses de tolerância dos tecidos normais são ultrapassadas. Os efeitos tardios manifestam-se por atrofias e fibroses. As alterações de carácter genético e o desenvolvimento de outros tumores malignos são raramente observados.

Todos os tecidos podem ser afetados, em graus variados, pelas radiações. Normalmente, os efeitos se relacionam com a dose total absorvida e com o fracionamento utilizado. A cirurgia e a quimioterapia podem contribuir para o agravamento destes efeitos.

1.2.3.2.5 Dose da radiação ionizante

Os conceitos de dose não devem ser confundidos com as definições de unidades de medida de radiação, embora se possa estabelecer estreita correlação entre elas. Enquanto dose tem um conceito prático, as unidades de medida de radiação são definidas a partir dos efeitos físicos e físico-químicos que produzem nos meios expostos às radiações. Assim, são definidas unidades de exposição (Roentgen) e de Absorção (Gray).

Do ponto de vista de proteção humana dos efeitos da radiação, usa-se o termo dose absorvida, ou simplesmente dose.

Dose = intensidade da radiação x tempo de exposição

No Sistema Internacional de Unidades a dose absorvida é medida em Gray (Gy). Um Gray equivale à quantidade de radiação que provoca a absorção de 1J por kg de matéria exposta à radiação.

$$1\text{Gy} = 1\text{J/kg}$$

$$1\text{Gy} = 100\text{rad}$$

1.2.3.2.6 Fracionamento da dose

As células dos tecidos sadios recuperam-se mais rapidamente que as células tumorais quando são submetidas a doses de radiação sub letais. Estas mesmas doses sub letais tem um efeito aditivo levando à morte as células tumorais e mantendo vivas as células dos tecidos sadios. A dose total aplicada de uma só vez, seria mortal tanto para os tecidos sadios quanto para o tumor. Por esta razão, todo tratamento radioterápico é feito em várias sessões, com intervalo de um ou mais dias entre elas.

Os principais objetivos do fracionamento da dose são:

- Permitir a recuperação dos tecidos normais entre os tratamentos (repopulação);
- Diminuir a morbidade aguda (reparo);
- Permitir morte celular em momentos diferentes do ciclo celular (redistribuição).

O fracionamento de um protocolo de radioterapia para um paciente quando encaminhado a radioterapia dependerá do estágio em que o câncer se encontra.

Baseado em considerações radiobiológicas Moonen e Bartelink (1994) apresentam varias estratégias de fracionamento. Em qualquer situação dada, deve-se ter uma combinação ótima de dose total, dose por fração, taxa de dose, o intervalo de tempo entre o tempo das frações e dos tratamentos globais que oferecem a probabilidade mais alta de controle do tumor com a probabilidade mais baixa de dano de tecido normal.

Os principais tipos de protocolos de fracionamento de radioterapia externa existentes estão apresentados na tabela 1.1.

Tabela 1.1 - Principais esquemas de tratamento do câncer com radioterapia externa.

Tipo de Fracionamento	Protocolo	Dose/fração	Tipo de Tecido
Convencional	5 dias por semana/ 1 vez ao dia	1,8 - 2Gy	Maioria dos tumores
Hiperfracionamento*	5 dias por semana / 2 vezes ao dia	1,15 - 1,25Gy	Tumor de crescimento rápido
Acelerado**	7 dias por semana / 2 vezes ao dia	1,15 - 1,25Gy	Tumor de crescimento rápido
Hipofracionamento	5 dias por semana/ 1 vez ao dia	2 - 8Gy	Tumor de crescimento lento

* 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.

** A finalidade do fracionamento acelerado é diminuir o tempo total de tratamento.

1.2.3.2.7 A radioterapia no tratamento do câncer de mama

A radioterapia é fundamental no tratamento do câncer de mama, e a maior parte das pacientes será beneficiada por este recurso em alguma etapa da doença. A radioterapia associada à cirurgia no câncer de mama operável diminui o risco de recidiva loco-regional e aumenta o tempo livre de doença (MIZIARA apud BERGMANN, 2000). Suas indicações mais usuais são no pós-operatório (após cirurgias radicais em pacientes com alto risco de recidiva local e após cirurgias conservadoras em tumores invasivos, *in situ*, e tumores ocultos da mama), no pré-operatório (carcinoma inflamatório e resposta ruim a quimioterapia neo-adjuvante), exclusiva (lesões inoperáveis ou no carcinoma inflamatório) e paliativa (em metástases ósseas, ganglionares, cerebrais e com compressão medular).

A dose total terapêutica para o câncer de mama é de 50Gy, sendo 2Gy por fração². Este valor, entretanto pode variar de paciente para paciente, dependendo de parâmetros clínicos e biológicos, como a extensão do tumor e forma pela qual ele se manifesta (GAGLIARD et al., 2000).

Técnicas de hipofracionamento para o câncer de mama estão sendo desenvolvidas em vários estudos (WHELAN et al.,2002, YARNOLD et al., 2005 e SHELLEY et al., 2000). Whelan et al (2002) estudou 1234 pacientes e comparou entre eles a aplicação de dois protocolos distintos, 42,5Gy em 16 frações e 50 Gy em 25 frações. Em seu estudo os pacientes reagiram melhor ao tratamento com menor dose. Yarnold et al (2005) também fez um estudo comparativo para o hipofracionamento em câncer de mama. Num grupo de 1410 pacientes, foram comparados dois protocolos distintos: 50 Gy em 25 frações e 39 Gy em 13 frações. Em seus resultados também pode concluiu que doses maiores que 2 Gy por fração fornecem o mesmo benefício ao paciente, acelerando o tratamento. Shelley et al (2000) também desenvolveu pesquisas com hipofracionamento para o câncer de mama, num grupo de 294 pacientes, foi aplicado uma dose de 40Gy em 16 frações. Aqui também obteve resultados satisfatórios.

Todos os protocolos listados acima estão sumarizados na Tabela 1.2.

Tabela 1.2 – Principais esquemas de tratamento do câncer de mama com radioterapia externa.

Tipo de Tratamento	Dose total/número de frações	Dose /fração	Tempo de tratamento
Convencional	50Gy /25 frações	2Gy	35 dias
Hipofracionamento	42,5Gy /16 frações	2,65Gy	22 dias
Hipofracionamento	40Gy / 16 frações	2,5Gy	22 dias
Hipofracionamento	39Gy/ 13 frações	3Gy	17 dias

² Dose estabelecida pela International Commission on Radiation Units and Measurements no ano de 1998.

2 MODELAGEM MATEMÁTICA DA DINÂMICA DE CRESCIMENTO DE TUMORES

2.1 MODELAGEM MATEMÁTICA

A Modelagem Matemática “consiste na arte de transformar problemas da realidade em problemas matemáticos e resolvê-los interpretando suas soluções na linguagem do mundo real” (BASSANEZI, 2002). Ela permite a realização de previsões e tendências e é eficiente a partir do momento que tomamos consciência de que estamos trabalhando sobre representações de um sistema ou parte dele. É um processo dinâmico, onde, partindo-se de um problema real, associado a um conjunto de hipóteses, é obtido um modelo que forneça possíveis soluções para o problema.

Nas duas últimas décadas, modelagem e simulação computacional têm, cada vez mais, se tornado importante nos campos de Bioengenharia e Medicina. As razões para esse crescimento têm diversos motivos como o avanço da tecnologia dos computadores, tem tornado possível a utilização dessa ferramenta na modelagem de sistemas vivos complexos. A modelagem matemática tem se mostrado ser uma ferramenta poderosa na investigação de complexos fenômenos biofísicos. Tais modelos podem também auxiliar no estabelecimento de hipóteses diagnósticas.

A pesquisa de câncer é um dos campos da medicina que pode se beneficiar do tratamento matemático, pois é uma área da biologia onde o “material de estudo” são células. Estas podem ser modeladas já que um grupo de células é um grupo de dados.

Os modelos celulares são estudados com o objetivo de:

- Entender o funcionamento de células individuais, suas populações e os processos que as controlam.
- Desenhar experimentos biológicos que sejam aceitáveis do ponto de vista científico.

- Descobrir esquemas de intervenção para modificar processos biológicos para fins terapêuticos.

2.2 SISTEMAS DINÂMICOS

Um sistema é um arranjo de partes ou componentes, sem limitação da quantidade ou tamanho que se encontram dentro de uma fronteira escolhida convenientemente. A sua qualificação como dinâmico se refere ao seu estado como uma função do tempo: uma ou mais grandezas físicas ou propriedades associadas ao problema são funções do tempo. As variáveis físicas que cruzam a fronteira do sistema serão indicadas como entradas ou saídas.

A fronteira é escolhida a fim de separar um sistema dos outros com os quais podem interagir. Estas interações afetam seu comportamento.

Com o passar dos anos diversos autores vêm estudando a modelagem matemática do câncer (FISTER; PANETA, 2003, ROOSE; CHAPMAN; MAINI, 2007, PILLIS; RADUNSKAYA, 2003, JIANG; PJESIVAC; FREYER, 2005) para descrever o crescimento celular de um tumor e a interação deste com o meio.

Saute (2006), Silveira (2007) e Stiegelmeier (2007) estudaram com maior detalhamento um modelo proposto por Pillis e Radunskaya (2003) que descreve a dinâmica do crescimento de um tumor considerando a interação entre células normais, tumorais e imunológicas. O mesmo será apresentado a seguir, em síntese, para a melhor compreensão do presente trabalho.

2.3 MODELO DE COMPETIÇÃO PARA O CRESCIMENTO DE TUMOR

A resposta de um tumor para um tratamento depende de vários fatores, inclusive a severidade da doença, a aplicação de terapias medicamentosas adequadas e a resposta imune do paciente. O modelo proposto por Pillis Radunskaya (2003), onde: o crescimento do tumor, uma resposta imune e o tratamento são representados por um sistema de EDOs que contém as seguintes variáveis: $I(t)$ que denota o número de células imunes num tempo t , $T(t)$ é o número de células de tumor no tempo t e $N(t)$ o número de células normais no tempo t .

O modelo tem os seguintes componentes:

Resposta imune: O modelo contém células imunes cujo crescimento pode ser estimulado pela presença do tumor e isso pode destruir células de tumor por um processo cinético.

Condições de competição: células normais e células de tumor competem por recursos disponíveis, enquanto células imunes e células de tumor competem como presa - predador.

Considerações:

1. A fonte das células imunes está fora do sistema, logo é razoável assumir uma taxa de afluência constante s . Além disso, na ausência de qualquer tumor, as células se extinguirão a uma taxa per capita d_1 , no que resulta em um tamanho de população em longo prazo de células de s/d .
2. A presença de células de tumor estimula a resposta imune, representada pelo termo de crescimento não linear positivo para as células imunes.

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

3. χ e ρ são constantes positivas.
4. Além disso, as relações entre células imunes e células de tumor podem resultar na morte de células de tumor ou na inativação das células imunes, representadas pelas duas condições de competição.

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

5. As células de tumor como também as células normais são modeladas por uma lei de crescimento logística, com parâmetros r_i e b_i que representam o crescimento *per capita* e capacidade de suporte, onde $i = 1$ identifica os parâmetros associados com o tumor, e $i = 2$ identifica

esses associados com o tecido normal. Além disso, há dois termos que representam a competição entre tumor e células normais.

Reunindo todas as condições tem - se o seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias:

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

$$N(0) = N_0$$

Com condições iniciais: $T(0) = T_0$

$$I(0) = I_0$$

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).

2.4 PONTOS DE EQUILÍBRIO DO SISTEMA

Com o objetivo de analisar a estabilidade do sistema (2.3), encontra - se os pontos de equilíbrio. Para que o paciente esteja curado, o sistema deverá estar em qualquer um dos pontos de equilíbrio “livre de tumor” .

Para que se encontrem os pontos de equilíbrio, deve - se considerar: $\dot{N} = 0$, $\dot{T} = 0$ e $\dot{I} = 0$.

Tem - se então três tipos de pontos de equilíbrio para o sistema (2.3): livre de tumor, morto e de coexistência.

- 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

$$\left(\frac{1}{b_2}, 0, \frac{s}{d_1}\right) \quad (2.4)$$

- **Morto:** nós classificamos um ponto de equilíbrio como "morto" se a população de células normais for zero.

Existem dois possíveis tipos de equilíbrios mortos:

Tipo 1: $(0, 0, s/d_1)$ no qual a população de células normais e tumorais são zero;

Tipo 2: $(0, a, f(a))$ onde a população de células normais é zero e as células de tumor têm sobrevivido. Onde, a é uma solução de positiva para:

$$a + \left(\frac{c_2}{r_1 b_1}\right)f(a) - \frac{1}{b_1} = 0 \quad (2.5)$$

- **Coexistência:** Aqui, ambas as populações de células, normais e de tumor, coexistem com populações não nulas. O ponto de equilíbrio é determinado por:

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

onde b é uma solução de positiva de:

$$b + \left(\frac{c_2}{r_1 b_1}\right)f(b) + \left(\frac{c_3}{r_1 b_1}\right)g(b) - \frac{1}{b_1} = 0 \quad (2.7)$$

Dependendo dos valores destes parâmetros, poderia haver zero, um, dois, ou três destes equilíbrios. Os dois estados de equilíbrio que o sistema deveria se aproximar idealmente, no contexto de terapia de tratamento em desenvolvimento, são os equilíbrios tumor-livre ou de coexistência para o qual b é pequeno e $g(b)$ está perto de 1, nestes estados, a população de célula normal está perto de seu estado saudável.

2.5 ANÁLISE DA ESTABILIDADE

Analisa-se o comportamento do sistema na vizinhança do ponto de equilíbrio livre do tumor (2.3). Para isto mostra - se para quais parâmetros o ponto de equilíbrio livre de tumor é localmente estável.

Escrevendo o sistema na forma linearizada, temos:

$$\dot{x} = Jx(t) \quad (2.8)$$

Onde J é a matriz Jacobiana dada por:

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial N}{\partial N} & \frac{\partial N}{\partial T} & \frac{\partial N}{\partial I} \\ \frac{\partial T}{\partial N} & \frac{\partial T}{\partial T} & \frac{\partial T}{\partial I} \\ \frac{\partial I}{\partial N} & \frac{\partial I}{\partial T} & \frac{\partial I}{\partial I} \end{bmatrix} \quad (2.9)$$

Escrevendo a equação (2.8) ao redor do ponto de equilíbrio (2.4) obtém-se o seguinte sistema linearizado:

$$\begin{bmatrix} \dot{N} \\ \dot{T} \\ \dot{I} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -r_2 & -c_4/b_2 & 0 \\ 0 & r_1 - \frac{c_2 s}{d_1} - \frac{c_3}{b_2} & 0 \\ 0 & \frac{\rho s}{d_1 \chi} - \frac{c_1 s}{d_1} & -d_1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} N \\ T \\ I \end{bmatrix} \quad (2.10)$$

Com autovalores:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -r_2 < 0 \\ \lambda_2 &= r_1 - \frac{c_2 s}{d_1} - \frac{c_3}{b_2} \\ \lambda_3 &= -d_1 < 0 \end{aligned} \quad (2.11)$$

Assim, o equilíbrio livre de tumor é estável desde que λ_2 seja negativo, ou seja:

$$\lambda_2 < 0 \Rightarrow r_1 < \frac{c_2 s}{d_1} + \frac{c_3}{b_2} \quad (2.12)$$

A inequação (2.12) relaciona a taxa de crescimento das células de tumor (r_1), com o “coeficiente de resistência” ($c_2 s / d_1$), que mede a eficácia do sistema imune em competir com as células de tumor. Se este equilíbrio livre de tumor é instável, então de acordo com este modelo, nenhuma quantia de radiação poderá eliminar o tumor completamente.

2.6 ESTIMAÇÃO DOS PARÂMETROS

A partir do modelo apresentado na secção anterior foram feitas simulações para a determinação dos parâmetros do modelo (2.3) sem focar nenhum tumor em específico, os parâmetros foram encontrados de forma qualitativa, visando a estabilidade do sistema. Na secção 2.6 os parâmetros serão ajustados para o crescimento do câncer de mama.

Os parâmetros podem variar de caso para caso. Estes parâmetros levam em conta algumas características de um tumor, como por exemplo, o tempo que o tumor leva pra dobrar de tamanho (T_{pot}).

Descrevemos os parâmetros como:

- Fração de morte celular: $0 \leq a_i \leq 0,5$ com $a_3 < a_1 \leq a_2$. Esses números são considerados variáveis nos experimentos, já que diferentes drogas provêm para taxas de matança de células diferentes.
- Capacidade de sobrevivência: $b_1^{-1} \leq b_2^{-1} = 1$. Está relacionado com a competição entre si de células da mesma espécie por recursos disponíveis.
- Termos de competição: c_1, c_2, c_3 e c_4 são considerados positivos. Destes, c_1 e c_2 estão relacionados com a agressividade do tumor. A presença de células

tumorais estimula a resposta imunológica que pode resultar na morte de células de tumor ou na inatividade das células imunológicas. Já c_3 e c_4 estão relacionados com a competição das células normais e tumorais, as quais competem por recursos disponíveis.

- Índice de mortalidade: d_1 . É o índice de mortalidade *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, nós assumimos que a população de células de tumor cresce mais rapidamente que a população de células normais, assim $r_1 > r_2$.
- Taxa fixa de entrada de células imunes na ausência do tumor: s , é uma taxa de fonte fixa para células imunes na ausência de um tumor. Em nossas experiências, $0 \leq s \leq 0,5$.
- Taxa de limite Imune: χ , que é relacionado inversamente à declividade da curva de resposta imune. Quando o número de células de tumor T é igual a χ , a taxa de resposta imune está na metade de seu valor de máximo. Aqui $\chi = 0,3$.
- Taxa de Resposta Imune: ρ , no estudo deste modelo foi escolhido o valor de $\rho = 0,01$ para simular um paciente com comprometimento no sistema imune.

Com o exposto acima temos os seguintes parâmetros:

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

2.7 CONDIÇÕES INICIAIS

Estudos clínicos realizados por Pillis e Radunskaya (2003), indicam que as células imunes presentes no organismo devem estar acima de 10% para ser

considerado um nível saudável. Neste caso vamos considerar $I \geq 0,15$. Começamos com um tumor relativamente grande a níveis clínicos $T(0) = 0,25$, isso corresponde a um tumor com aproximadamente $0,25 \times 10^{11}$ células, ou uma esfera de raio entre 1,80 e 3,90cm. Geralmente se detecta o tumor com 10^7 células. O ciclo de um tumor está descrito na Figura 2.1 A presença do tumor implica na resposta do sistema imunológico, o qual não era suficiente para reduzir o crescimento rápido da população de células tumorais.

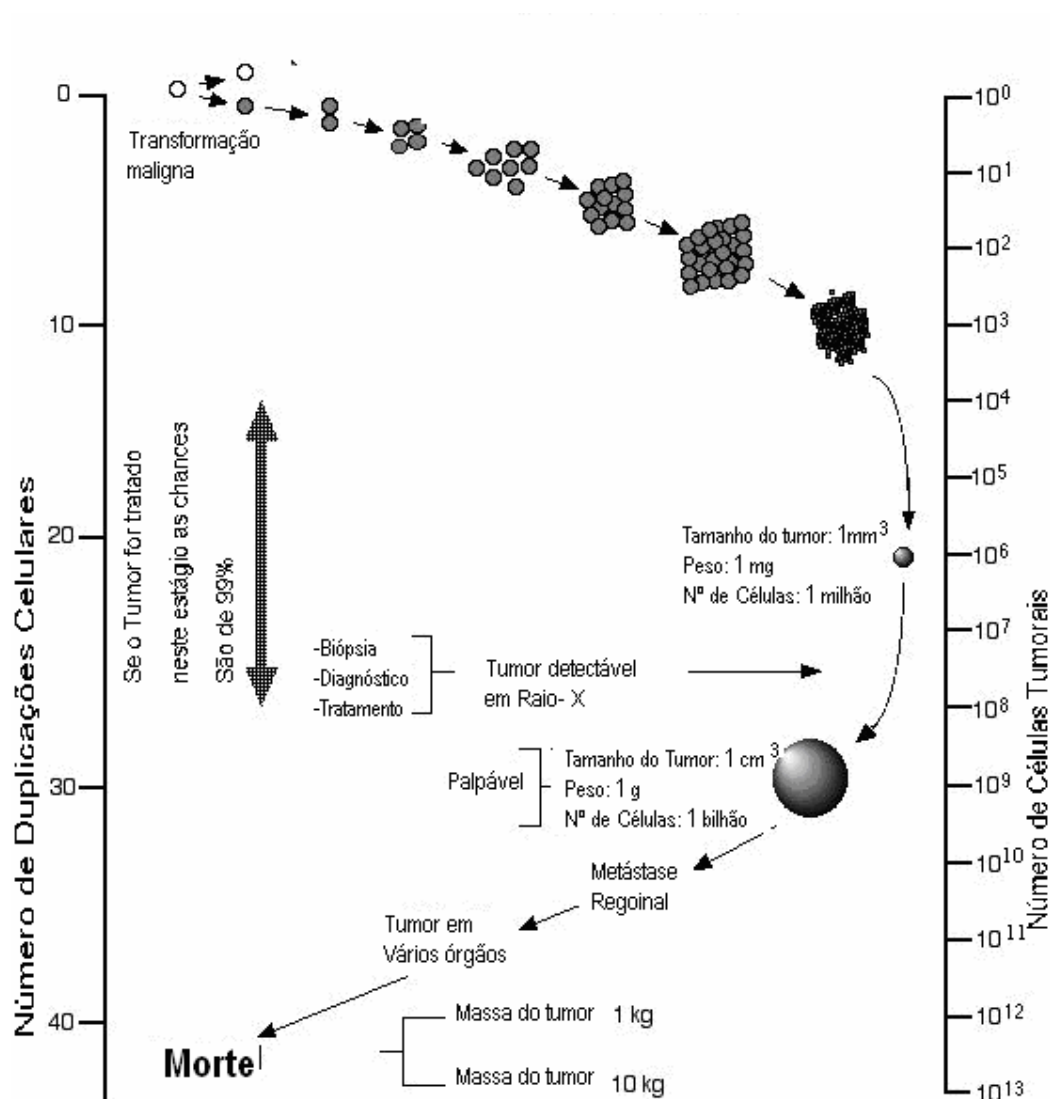


Figura 2.1 – Ciclo de Vida do Tumor

Fonte: <http://www.pathology.med.ohio-state.edu/ext/MedEd/Course640/Path640Handout>

TumorGrowth02_06%20(Vandre).doc

Com as condições iniciais (0,9; 0,25; 0,15) simulamos no *software* MATLAB™ a solução do sistema (2.3) utilizando o Método Numérico de Runge-Kutta de ordem 4. O ponto de equilíbrio é o de coexistência entre as espécies (0,4352;0,5648;0,4352).

A Figura 2.2 mostra as trajetórias do sistema de um tumor com crescimento rápido onde tempo potencial de duplicação é de 52 dias, isto é, o tempo que o tumor leva para dobrar de tamanho, esta característica diferencia um tipo de câncer de outro.

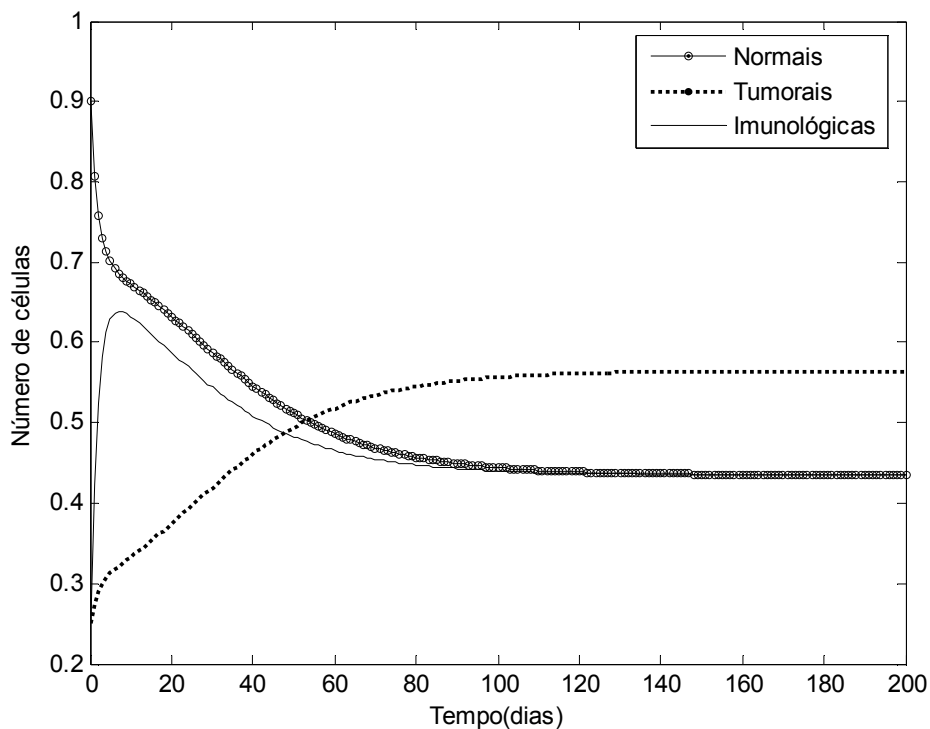


Figura 2.2 – Trajetórias do sistema de crescimento de um tumor de crescimento rápido.

2.8 AJUSTE DO MODELO DE CRESCIMENTO DE TUMORES PARA O TUMOR DE MAMA

A história natural do câncer de mama demonstra uma fase clínica mais longa que a da maioria dos outros tumores, com padrão de crescimento e disseminação mais heterogênea. Da mesma forma, parece que sua fase pré-clínica (período

compreendido entre o aparecimento da primeira célula maligna, a transformação de um câncer *in situ* em invasivo, a formação de metástases e o aparecimento de um tumor com tamanho ou características adequadas ao diagnóstico clínico) também é longa na maioria dos casos. Depois do surgimento da primeira célula maligna, a velocidade de crescimento do tumor fica na dependência do tempo de duplicação de suas células. Cada célula cresce até um determinado ponto, realiza uma divisão binária, ocorrendo a duplicação do seu material genético (ciclo celular) (CHAGAS apud BERGMANN, 2000). Sendo o câncer de mama um tumor cujo desenvolvimento se processa de forma lenta, a possibilidade de se estabelecer o diagnóstico ainda em fase precoce é elevada. O tempo médio de duplicação celular é de cerca de 100 dias, podendo, portanto, um tumor levar cerca de 8 anos para alcançar 1cm de diâmetro, momento em que o diagnóstico clínico já pode ser estabelecido, através da palpação tumoral. Alguns tumores podem levar mais de 10 anos para alcançar este estágio (CHAGAS, 1996).

No modelo de crescimento de tumores (2.3) a taxa de crescimento para as células tumorais (r_1) é assumida em torno de 1,5. Este valor satisfaz as condições apresentadas na seção 2.6. Tem-se um tumor de crescimento rápido, leva em torno de 52 dias para dobrar de tamanho. Deste modo ajustou-se o valor de r_1 para 1,483 para descrever o crescimento do câncer de mama com $T_{pot} = 100$ dias. A Figura 2.3 mostra as trajetórias do sistema de crescimento do câncer de mama para o ponto de equilíbrio de coexistência entre as três espécies (0,4761; 0,5239; 0,4599).

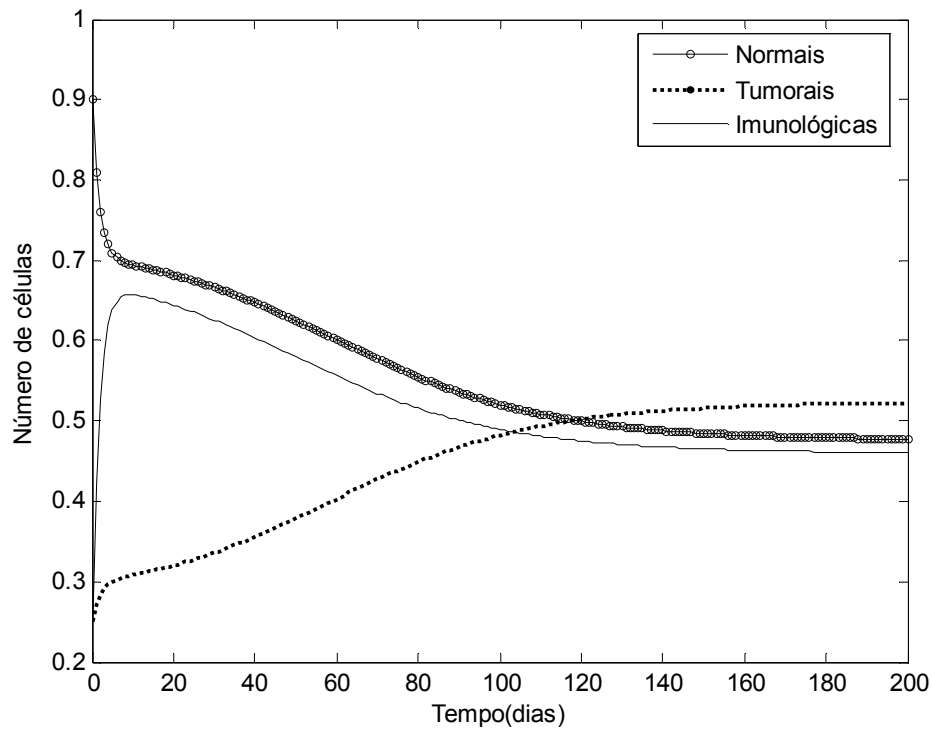


Figura 2.3 – Trajetórias de sistema de crescimento de tumores representando o tumor de mama com crescimento lento ($T_{pot} = 100$ dias).

No capítulo 3 acoplamos o modelo acima a um modelo de tratamento por radioterapia e analisamos a evolução do tumor sob tratamento. No capítulo 4 aplicamos uma metodologia de controle ao modelo de crescimento de tumores apresentado neste capítulo enquanto que no capítulo 5 apresentamos uma comparação entre os resultados dos dois capítulos anteriores para obter protocolos mais efetivos de tratamento.

3 MODELAGEM MATEMÁTICA DO TRATAMENTO DO CÂNCER COM RADIOTERAPIA

Neste capítulo apresentamos um modelo matemático para a resposta celular à radiação, que é acoplado ao modelo de crescimento de tumores para testar a efetividade dos protocolos de tratamento de tumores de mama. Posteriormente, será realizada uma extensão do modelo linear quadrático para incluir o fator repopulação.

3.1 O MODELO LINEAR QUADRÁTICO

Os protocolos de tratamento de câncer com radioterapia seguem protocolos padrões empíricos determinados ao longo de anos, por exemplo, um protocolo radioterápico utilizado hoje em hospitais foi resultado de 10, 15 ou mais anos de estudo em um grupo de pacientes cuja resposta ao tratamento foi satisfatória. O desenvolvimento de técnicas de modelagem na radioterapia pode introduzir não somente modificações físicas, mas também diferenças em dose por fração, tamanho da dose, tempo total, e assim por diante. Tais situações de maneira ideal necessitam o uso da modelagem para estimar as contribuições em modificações físicas e variações de parâmetros biológicos ocupando um papel central no processo da tomada de decisões quando múltiplos parâmetros contribuem para:

- Identificar horários de tratamento potencialmente perigosos;
- Melhorar resultados de tratamento;
- Projetar melhores provas clínicas;
- Testar questões legais de médicos.

Existem numerosos modelos matemáticos que descrevem a interação entre radiação e células. A suposição principal nesses modelos é que o DNA das células fica danificado após a radiação. Embora as várias teorias diferenciem detalhadamente uma da outra, há um bom grau de coerência na previsão da fração de sobrevivência celular de vários modelos. Um dos mais simples é o Linear Quadrático (LQ) (HALL, 2000, FOWLER, 1989, STEEL, 2002) que explica a morte celular radio induzida utilizando um número mínimo de parâmetros ajustáveis

podendo ser facilmente manipulado para estudar o impacto da radiação em diversos tipos de tumores. Este modelo assume a existência de dois componentes fundamentais para esta explicação: um linear (α), proporcional à dose utilizada e outro quadrático (β), proporcional ao quadrado dessa dose. O conhecimento desses dois fatores e a inclusão dos mesmos em equações relacionadas à curva de sobrevivência celular, levou a conclusão que as contribuições linear e quadrática para morte celular são iguais a uma dose caracterizada pelo índice α/β (HALL, 2000, STEEL, 2002). Nesta dose, os danos causados por ambos os componentes são idênticos.

De acordo com resultados experimentais, concluiu-se que a fração de células sobreviventes reduz-se ao aumentar o tamanho da dose por fração. Admitindo-se que o efeito da radiação apresenta um decaimento exponencial, então obteve-se uma curva de regressão (polinômio de segundo grau) para o ajuste dos parâmetros α e β .

A fração de sobrevivência e celular (S) é expressa como:

$$S = e^{- (\text{número de lesões letais})} \quad (3.1)$$

Ou seja

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (3.2)$$

O logaritmo (negativo) da fração de células sobreviventes é relacionado a uma única dose de radiação como:

$$-\ln S = \alpha d + \beta d^2 \quad (3.3)$$

O termo $-\ln S$ pode ser representado por E , definido como o logaritmo Neperiano da fração de células mortas por radiação tal que:

$$-\ln S = E = \alpha D + \beta D^2 \quad (3.4)$$

Para radioterapia fracionada escrevemos:

$$E = n(\alpha d + \beta d^2) \quad (3.5)$$

onde n é o número de frações, d é a dose por fração, α é o número de células mortas por Gy em escala logarítmica da porção linear e β é o número de células mortas por $(\text{Gy})^2$ em escala logarítmica do componente quadrático. A curva de sobrevida é mostrada na Figura 3.1.

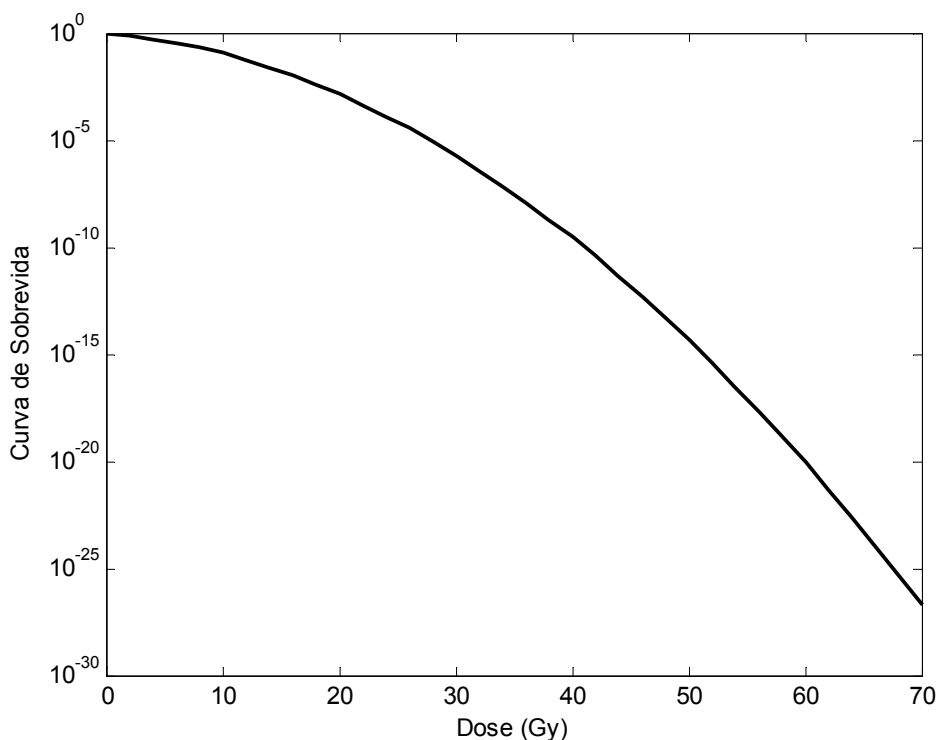


Figura 3.1 – Representação da curva de sobrevida celular de uma única dose de radioterapia.

3.2 O MODELO LINEAR QUADRÁTICO COM REPOPULAÇÃO

O modelo Linear Quadrático (3.5) pode ser modificado (MULLER-RUNKEL; VIJAYAKUMAR, 1991, DALE; JONES; SINCLAIR, 2000) para levar em consideração que as células tumorais, que apresentam crescimento rápido, continuam a se reproduzir durante o tratamento. Esse fenômeno é chamado de repopulação. A

repopulação é representada acrescentando-se um termo exponencial dependente do tempo ao modelo LQ. A fração de células sobreviventes S_R é reescrita como:

$$S_R = S \cdot 2^{T_i / T_{pot}} \quad (3.6)$$

onde T_i é o tempo total de exposição a radiação e portanto:

$$-\ln S_R = E_R = n(\alpha d + \beta d^2) - \frac{\ln(2)}{T_{pot}} T_i \quad (3.7)$$

onde T é o tempo total de exposição à radiação e T_{pot} é o tempo potencial de duplicação do tumor. A Figura 3.2 mostra a diferença ao considerarmos o modelo Linear Quadrático com e sem repopulação.

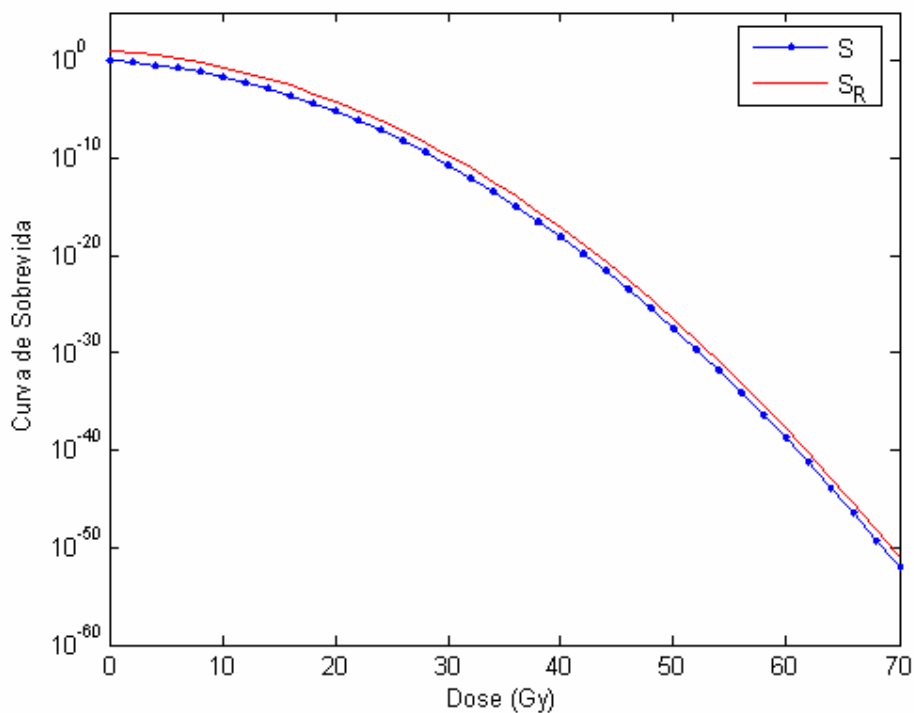


Figura 3.2 – Comparação do Modelo Linear Quadrático com e sem o fator de repopulação.

3.3 FRAÇÃO DE MORTE CELULAR

O modelo Linear quadrático é um dos modelos mais aplicáveis em modelagem matemática devido a sua gama de aplicações, como na análise da fração diária de células mortas por dose de radiação e a influência deste no controle da dinâmica do sistema de crescimento do câncer de mama (2.3).

A fração de morte celular pode ser escrita como:

$$f_i = \delta \cdot a_i (1 - S) \quad (3.8)$$

onde f_i é a fração de células mortas a cada dose aplicada no local de tumor, o parâmetro a_i , para $i = 1, 2$ e 3 identifica os parâmetros relacionados as células normais, tumorais e imunológicas, respectivamente e o parâmetro δ é definido como o tempo de exposição à radiação.

Assim podemos reescrever f para os diferentes tipos de tecidos:

$$f_1 = \delta \cdot a_1 (1 - S_1)$$

$$f_2 = \delta \cdot a_2 (1 - S_2)$$

$$f_3 = \delta \cdot a_3 (1 - S_3)$$

3.4 DOSE BIOLÓGICAMENTE EFETIVA (BED)

É uma medida do total de dano letal para cada tipo específico de tecido, dependente do protocolo utilizado. Leva em conta os aspectos físicos da aplicação (dose/fração, tarifa de dose, dose por pulso, etc.) em conjunto com a característica dos parâmetros radiobiológicos específicos do tecido radiado. O BED é definido tanto quanto a parâmetros físicos como radiobiológicos .

É encontrado dividindo ambos os lados da equação (3.5) por α , isto é

$$BED = -\frac{\ln S}{\alpha} = nd \left[1 + \frac{d}{\alpha / \beta} \right] \quad (3.9)$$

Onde nd é a dose total e d é a dose por fração, sua unidade de medida de efeito em unidades de Gy_x , onde o sufixo x indica o valor de α/β .

A equação do BED também será modificada

$$BED = -\frac{\ln S_R}{\alpha} = d \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - \frac{0,693T_t}{\alpha T_{pot}} \quad (3.10)$$

Onde o fator que está sendo subtraído representa o fator de repopulação para o tratamento.

Dois esquemas de tratamentos que usam doses por fração são equivalentes em seus efeitos em um tecido, que é caracterizado por α/β , se seus BEDs são iguais então temos:

$$D_1[1 + d_1/(\alpha/\beta)] = D_2[1 + d_2/(\alpha/\beta)] \quad (3.11)$$

Onde D_1 é a dose total do fracionamento 1, d_1 é a fração da dose do fracionamento 1, D_2 é a dose total do fracionamento 2, d_2 é a fração da dose do fracionamento 2.

3.5 DESCRIÇÃO DOS PARÂMETROS

Os parâmetros radiobiológicos do modelo linear quadrático, α e β , são baseados em dados clínicos e experimentos *in vitro* eles são ajustáveis para tipos específicos de tecidos, normais e tumorais. A clássica análise das curvas de sobrevida mostra que, para tecidos de resposta precoce e para tumores em geral, o índice α/β é alto (entre 7 e 10 Gy^{-1}) e caracterizado por uma curva alargada Figura 3.3 (A), e para tecidos de resposta tardia, o índice α/β é pequeno (entre 1 e 3 Gy^{-1}) e caracterizado por uma curva curta – Figura 3.3(B). Este encurtamento da curva é devido ao componente quadrático (β) e resulta em um efeito protetor, quando da divisão da dose (HALL, 2000, STEEL, 2002).

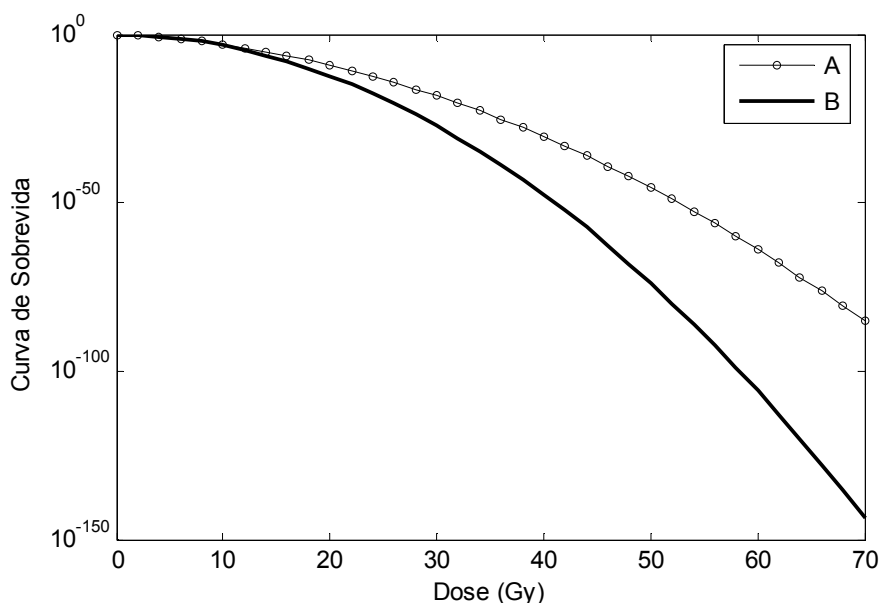


Figura 3.3 –Relação Dose – Reposta clássica para: (A) Tecidos de Resposta Precoce; (B) Tecidos de Resposta Tardia.

Os parâmetros do modelo linear quadrático vêm sendo amplamente discutidos para o câncer de mama, vários estudos estão mostrando resultados plausíveis com experimentos *in vitro* e dados clínicos. Diversas características sugerem que este seja um tumor de resposta precoce. Entre elas destacam-se: sua historia natural caracterizada pelo crescimento lento, baixo índice de proliferação tumoral, que é determinado pelo Tempo Potencial de Duplicação ($T_{pot} = 100$ dias) e a regressão rápida após a radioterapia. Diversos estudos (GUERREIRO; ALLEN, 2003) em pacientes submetidos à braquiterapia e à irradiação externa, encontraram para o câncer de mama a taxa $\alpha/\beta=10\text{Gy}^{-1}$, assim como a maioria dos tumores, este apresenta índice α/β alto.

Nós adotamos diferentes valores de α_i e β_i para simular respostas radio biológicas para tecidos diferentes, onde $i=1,2$ e 3 identifica os parâmetros relacionados as células tumorais, normais e imunológicas, respectivamente. Esta diferença se deve já que células tumorais são mais sensíveis a radiação que células sadias devido a sua alta taxa de proliferação, consideramos que a sensibilidade das células tumorais é duas vezes maior que a sensibilidade das células sadias, ou seja, foi considerado que $\alpha_3 = \alpha_2 = \alpha_1/2$ e $\beta_3 = \beta_2 = \beta_1/2$. Desta forma temos que:

$$\alpha_1 = 0.1\text{Gy}^{-1}; \alpha_2 = \alpha_3 = 0.05\text{Gy}^{-1}$$

$$\beta_1 = 0.011\text{Gy}^{-2}; \beta_2 = \beta_3 = 0.0055\text{Gy}^{-2}.$$

3.6 O MODELO LINEAR QUADRÁTICO ACOPLADO AO MODELO DE CRESCIMENTO DE TUMORES

Nesta seção aplica-se a radioterapia ao modelo matemático de crescimento de tumores dado em (2.3):

$$\begin{cases} \dot{N} = r_2N(1-b_2N) - c_4TN \\ \dot{T} = r_1T(1-b_1T) - c_2IT - c_3TN \\ \dot{I} = s + \frac{\rho IT}{\chi + T} - c_1IT - d_1I \end{cases} \quad (3.12)$$

$$N(0) = N_0$$

Com condições iniciais: $T(0) = T_0$

$$I(0) = I_0$$

A fração de células mortas será calculada para os três tipos de células: normais, tumorais e imunológicas. Os parâmetros para o sistema (3.12) foram apresentados na seção 2.4. Na figura 3.4 é apresentado o diagrama de blocos para as simulações envolvendo os dois modelos.

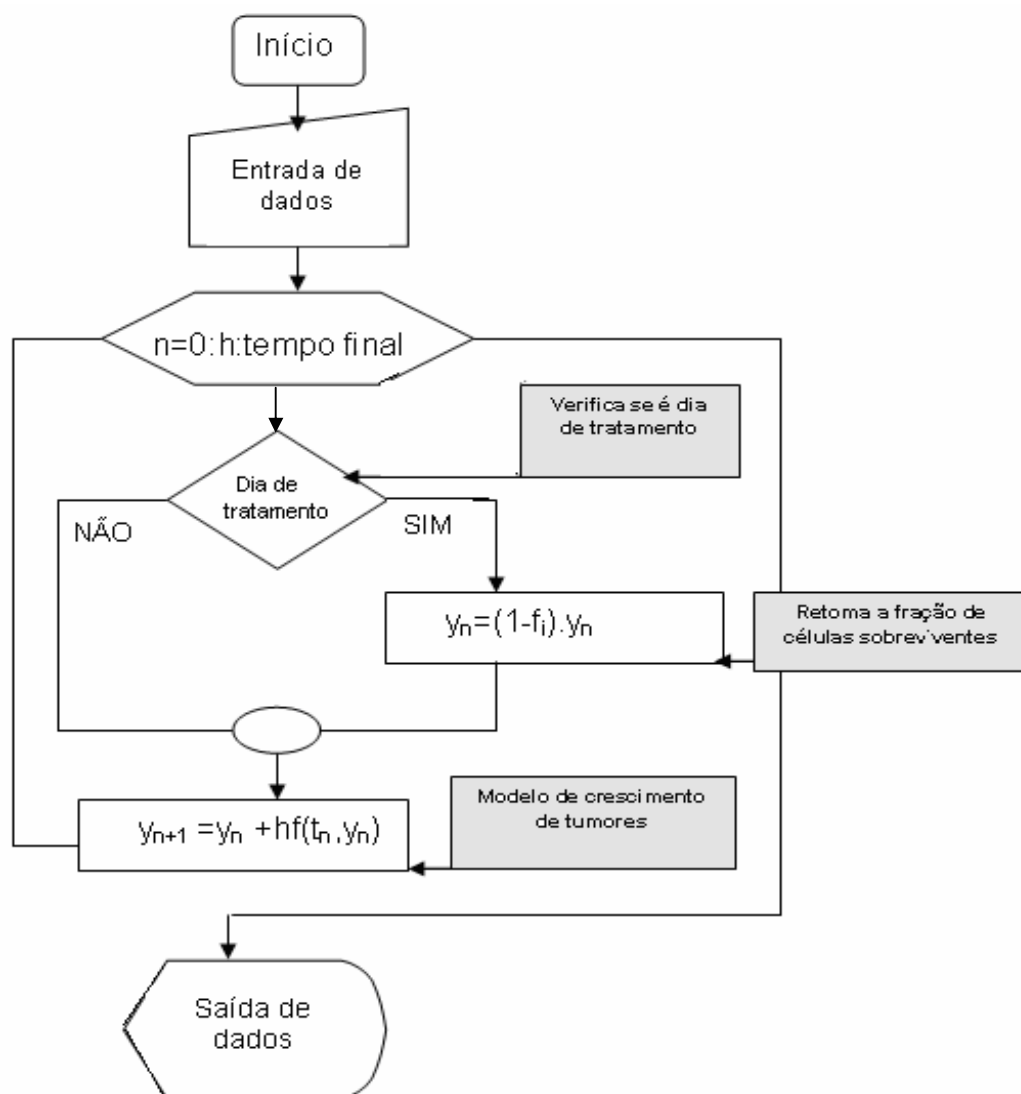


Figura 3.4 – Diagrama de blocos das simulações numéricas com o modelo linear quadrático e o modelo de crescimento de tumores.

3.7 RESULTADOS

As simulações numéricas do crescimento de tumor e do seu tratamento através da radioterapia foram realizada no *software* MATLABTM, para a resolução do sistema (3.12) foi utilizado o método numérico de Runge-Kutta. As condições iniciais são as mesmas que as descritas na seção 2.5 (0,9;0,25;0,15).

A simulação do tratamento com radioterapia é de forma contínua por partes, já que a dose é aplicada em frações por um curto período de tempo, que varia em

torno de 10 a 15 minutos (XIANGKUI et al.,2003), desta forma o passo temporal (h) para o Método Numérico foi escolhido de forma a simular o período de aplicação da dose de radioterapia. Nas simulações foi utilizado passo temporal de 10 minutos.

Os esquemas de tratamento para a radioterapia externa aplicados ao câncer de mama foram apresentados na Tabela 1.2, reproduzida por conveniência na Tabela 3.1. Para todos eles foi analisado o tempo de tratamento e de cura visando encontrar a melhor resposta, isto é que elimine o tumor, mas ao mesmo tempo preservando ao máximo as células normais. Para tanto foram adotados os seguintes critérios:

- A cada sessão de radioterapia a fração de morte celular das células normais (FN) não pode ser superior a 44% do estado inicial;
- A população de células normais não deve ser inferior a 0.44 (unidades normalizadas) do estado considerado saudável ($1/b_2$).

Tabela 3.1 - Protocolos de tratamento do câncer de mama com radioterapia externa.

Tipo de Tratamento	Dose total/número de frações	Dose /fração	Tempo de tratamento
I-Convencional	50Gy /25 frações	2Gy	35 dias
II-Hipofracionamento	42,5Gy /16 frações	2,65Gy	22 dias
III-Hipofracionamento	40Gy / 16 frações	2,5Gy	22 dias
IV-Hipofracionamento	39Gy/ 13 frações	3Gy	17 dias
V-Convencional	20Gy/20 frações	1Gy	28 dias

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 tratamentos acima destes níveis podem aumentar as complicações finais e os efeitos colaterais causados pela radioterapia.

Os resultados das simulações estão sumarizados na Tabela 3.2 e apresentados nas Figuras 3.6 (a), (b), (c) e (d). São apresentados os gráficos com a dinâmica do sistema para os protocolos do tratamentos do câncer de mama. A dinâmica do sistema somente para as células tumorais é apresenta na figura 3.5. O tratamento do tumor com radioterapia leva o sistema (3.8) ao ponto de equilíbrio desejado livre de tumor (1; 0; 1,65).

Tabela 3.2 – Resultados das simulações com os dados da Tabela 3.1

Referência	BED	FN	FT	Tempo de eliminação
I-Convencional	60Gy	0,2320	0,4082	47 dias
II-Hipofracionamento	53,61Gy	0,3084	0,5207	38 dias
III-Hipofracionamento	49,98Gy	0,2909	0,4961	38 dias
IV-Hipofracionamento	51,85Gy	0,329	0,549	35,5 dias
V-Convencional	21,98Gy	0,1140	0,2131	56 dias

FN = fração de células normais por dose aplicada.

FT = fração de células tumorais mortas por dose aplicada.

De acordo com os resultados da Tabela 3.2, verificamos que o Protocolo I apresenta fração de morte celular dentro do normal, isto é, acima de 44%, e com valor reduzido se comparado com a fração de morte celular para protocolos no caso do hipofracionamento (II e IV). No entanto o tempo de eliminação do tumor é bem elevado se comparado a outros protocolos de hipofracionamento. A dinâmica do sistema pode ser vista na Figura 3.5.

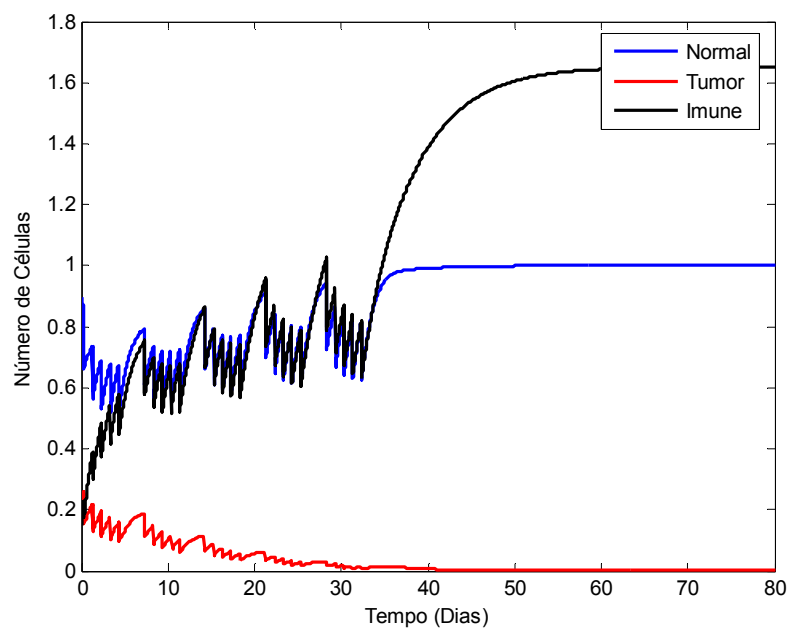


Figura 3.5 – Dinâmica do sistema (3.12) com a radioterapia (Protocolo I) como forma de tratamento representado pelo modelo linear quadrático.

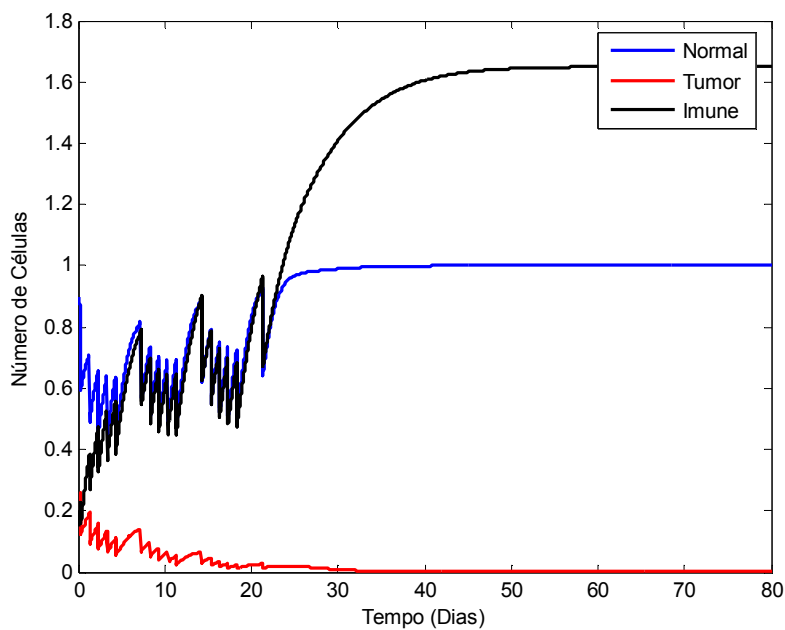


Figura 3.6–Dinâmica do sistema (3.12) com a radioterapia (Protocolo II) como forma de tratamento representado pelo modelo linear quadrático.

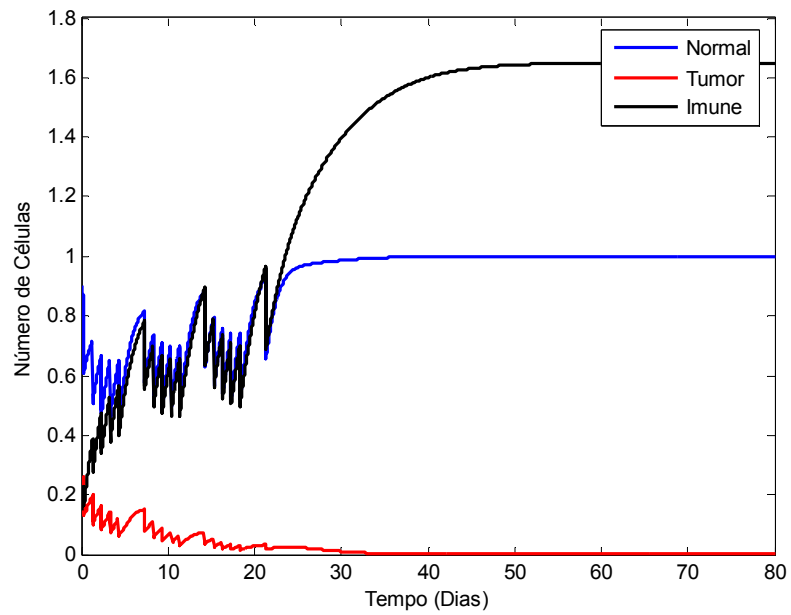


Figura 3.7 – Dinâmica do sistema (3.12) com a radioterapia (Protocolo III) como forma de tratamento representado pelo modelo linear quadrático.

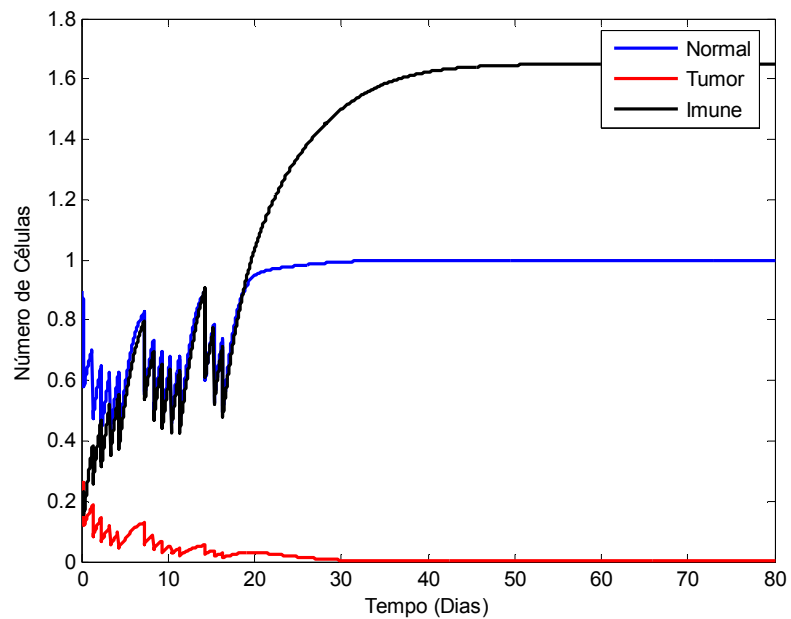


Figura 3.8 – Dinâmica do sistema (3.12) com a radioterapia (Protocolo IV) como forma de tratamento representado pelo modelo linear quadrático.

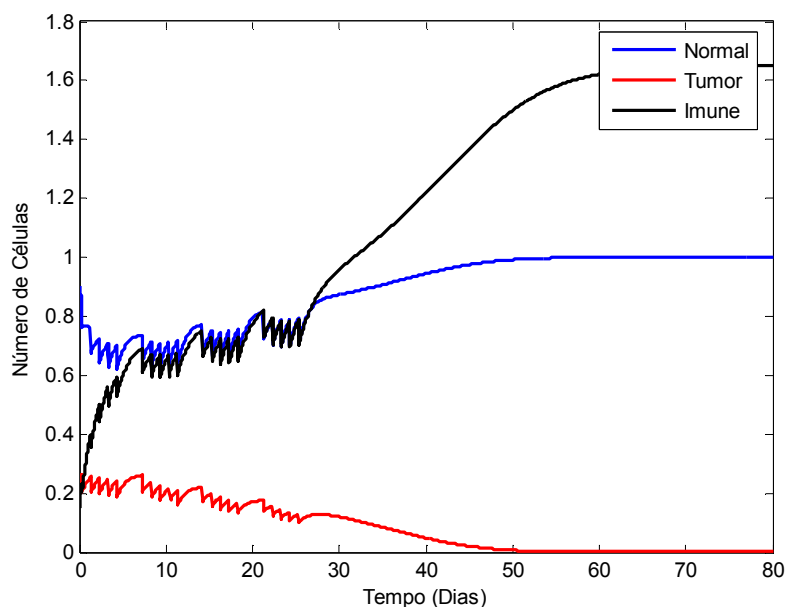


Figura 3.9 – Dinâmica do sistema (3.12) com a radioterapia (Protocolo V) como forma de tratamento representado pelo modelo linear quadrático.

Os Protocolos de Hipofracionamento (II, III e IV) apresentam uma vantagem com relação aos protocolos convencionais, pois com eles temos uma redução na dose total e no tempo de tratamento. A maior preocupação com relação a estes protocolos é nos danos que esse aumento na dose por fração possa ter nos tecidos. Os resultados mostram que as frações de células mortas para as células normais estão dentro dos níveis aceitáveis, isto é, menores que 0,44. Para esses protocolos a fração de morte celular para as células tumorais é alta, como pode ser visto na Tabela 3.2, o que torna esse tratamento mais eficiente. O protocolo IV, que é o que apresenta a maior dose por fração, 3Gy, tem como desvantagem maiores danos aos tecidos normais, no entanto é mais eficiente, pois elimina o tumor em menor tempo, com uma redução de 22% na dose em uso atualmente em clínicas de radioterapia (Protocolo I).

No protocolo V propusemos um esquema de tratamento alternativo. Foi reduzida a dose total e o número de frações, com as simulações verificou-se que essa redução na dose fornece resultados satisfatórios, pois 60% a menos da dose convencional (50%) também é capaz de levar o tumor a morte isso implica em menores danos aos tecidos saudáveis e em benefícios econômicos, pois diminuiu o tempo de tratamento, assim mais pessoas utilizaram esta modalidade terapêutica.

Em todos os casos o sistema (3.12) reagiu bem ao tratamento convergindo ao ponto de equilíbrio livre de tumor (2.4) e níveis de morte para as células normais abaixo de 44%.

Os resultados da Tabela 3.2 mostram que os protocolos apresentam bons resultados, do ponto de vista da modelagem matemática, pois o seu BED e seu tempo de eliminação são aceitáveis do ponto de vista clínico.

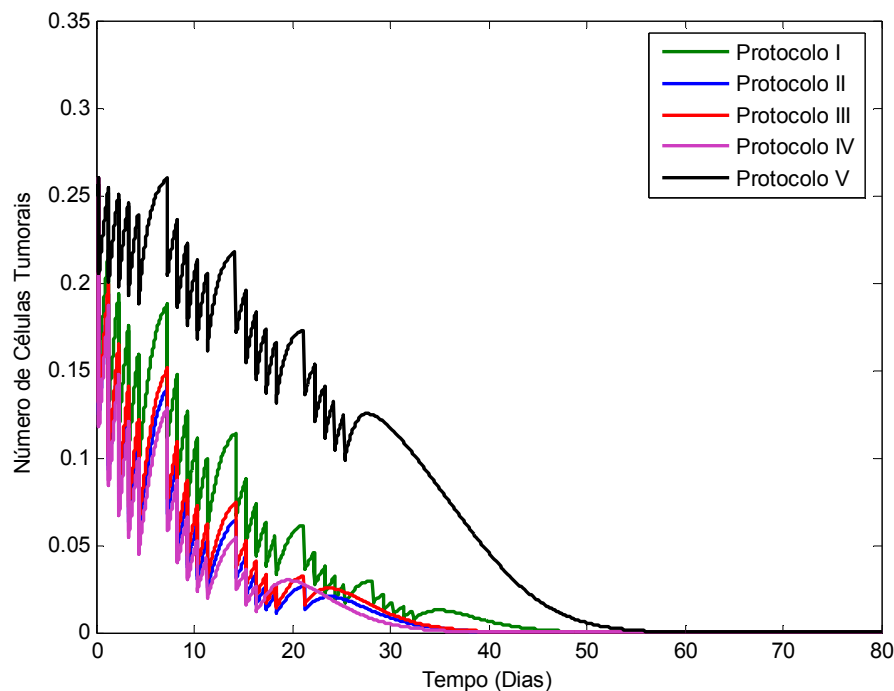


Figura 3.10 – Dinâmica do número de células tumorais para os protocolos listados na tabela 3.1.

Ainda na Figura 3.10 é apresentada uma comparação da evolução do número de células tumorais para os diferentes protocolos simulados. Observa-se que quase todos os protocolos simulados levam à morte do tumor entre 30 50 dias, com exceção do protocolo V, que leva à morte do tumor em mais de 50 dias, conforme os resultados apresentados na tabela 3.2. Também se pode observar que a altura de cada pico, que está relacionada à fração de células mortas aumenta ou diminui conforme a agressividade do tratamento.

4 CONTROLE CONTÍNUO POR PARTES APLICADO AO MODELO DE CRESCIMENTO DE TUMORES DE MAMA

Neste capítulo será encontrada uma função de controle pela metodologia do controle ótimo linear *feedback* e aplicado de forma contínua por partes para o modelo populacional de crescimento do câncer de mama proposto por Pillis e Radunskaya (2003) para se determinar parâmetros que levam o sistema ao controle em torno da trajetória livre de tumor. Esta aplicação simulará o tratamento do câncer de mama com radioterapia.

Em trabalhos anteriores (SILVEIRA, 2007, STIEGELMEIER, 2007) a função de controle foi encontrada de forma linear contínua *feedback*, ou seja, foi aplicada em todos os instantes. O que para efeitos de realidade seria impossível, pois a radioterapia é aplicada em pequenas frações por um curto período de tempo que não ultrapassa uma hora. Então nos vemos diante da necessidade de controlarmos o sistema em pequenos intervalos de tempo sendo assim de uma aplicação real.

Inicialmente será apresentada a teoria do controle ótimo *feedback* e logo em seguida a teoria do controle contínuo por partes e as simulações.

4.1 CONTROLE ÓTIMO LINEAR *FEEDBACK*

O controle ótimo é uma área multidisciplinar e surgiu como uma generalização do cálculo das variações. Este constitui uma das metodologias que permite resolver problemas de otimização em espaços de dimensão infinita. É uma área de investigação atual, alvo de grande desenvolvimento quer na vertente teórica, quer em aplicações a situações reais, com inúmeras abordagens e aplicações, na matemática, engenharia, economia, ciências sociais, medicina, entre outras (BRYSON Jr. apud DA SILVA, 2005)

Uma metodologia para encontrar o controle ótimo linear *feedback* foi proposta por Rafikov e Baltazar (2005). Eles encontraram as condições que garantem a aplicação do controle linear em sistemas não-lineares. Na teoria do

controle existem dois tipos de problemas: o controle de programa e a síntese do controle. Para o primeiro, a função do controle $u(t)$ é encontrada como uma função do tempo. Ou seja, nesse caso a função de controle ótimo determina uma trajetória ótima que corresponde a uma condição inicial dada do sistema. No segundo caso, a função do controle $u(t, x)$ depende do tempo e de variáveis de estado. Este tipo de controle é chamado controle *feedback* ou controle com realimentação e pode ser aplicado para qualquer condição inicial. Se as variáveis do sistema são desvios do regime desejado, o controle ótimo estabiliza o sistema em torno da trajetória desejada, minimizando o funcional que caracteriza os desvios quadrados da trajetória e do controle do regime desejado.

4.1.1 Formulação do Problema

Dado o seguinte sistema não-linear:

$$\dot{y} = A(t) + h(y) \quad (4.1)$$

onde $y \in \mathbb{R}^n$ é o vetor de estado, $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ cujos elementos dependem do tempo e $h(y)$ o vetor cujos elementos são funções não lineares contínuas.

O sistema controlado tem a seguinte forma:

$$\dot{y} = A(t)y + h(y) + Bu \quad (4.2)$$

onde $B \in \mathbb{R}^{n \times m}$ é a matriz constante e $u \in \mathbb{R}^m$ é o vetor de controle.

Temos que observar que a escolha da matriz A na equação (4.1) não é única, e isto pode influir no desempenho do controlador.

Rafikov e Baltazar (2007) apresentaram um resultado importante sobre a possibilidade do controle linear que possa garantir a estabilidade do sistema (4.2) e minimizar o funcional não quadrático.

Teorema 1. Se existem matrizes $Q(t)$ e $R(t)$, positiva definida, sendo $Q(t)$ simétrica, tal que a função:

$$l(y) = y^T Q y - h^T(y) P y - y^T P h(y) \quad (4.3)$$

É definida positiva então o controle linear *feedback*

$$u = -R^{-1} B^T P y \quad (4.4)$$

é ótimo, para transferir o sistema não linear (4.2) do estado inicial ao estado final

$$y(t_f) = 0 \quad (4.5)$$

Minimizando o funcional

$$J = \int_0^{t_f} (l(y) + u^T R u) dt \quad (4.6)$$

onde a matriz $P \in R^{n \times n}$ é simétrica positiva (para todo $t \in [0, t_f]$) e satisfaz a seguinte equação matricial diferencial de Riccati

$$\dot{P} + PA + A^T P - PBR^{-1}B^T P + Q = 0 \quad (4.7)$$

satisfazendo a condição final

$$P(t_f) = 0 \quad (4.8)$$

Temos que notar que com o controle *feedback* (4.4) existe uma vizinhança $\Gamma_0 \subset \Gamma$, $\Gamma \subset \mathfrak{R}^n$ da origem tal que se $y_0 \in \Gamma_0$, então a solução $y(t) = 0$, $t \geq 0$, do sistema controlado (4.2) é localmente assintoticamente estável, e

$$J_{\min} = y_0^T P(0) y_0 \quad (4.9)$$

Finalmente, se $\Gamma = \mathfrak{R}^n$ então a solução $y(t) = 0$, $t \geq 0$, do sistema controlado (4.2) é globalmente assintoticamente estável.

Demonstração:

Consideramos o controle linear *feedback* (4.4) onde a matriz P é determinada pela equação (4.7) que transfere o sistema não-linear (4.2) do estado inicial ao estado final (4.5) minimizando o funcional (4.6), onde a função $l(y)$ tem que ser determinada.

De acordo com Programação Dinâmica (BELLMAN, 1957) se o mínimo existe e V é uma função suave de condições iniciais, então ela satisfaz a equação de Hamilton-Jacobi-Bellman:

$$\min_u \left(\frac{dV}{dt} + y^T \tilde{Q}y + u^T Ru \right) = 0 \quad (4.10)$$

Considerando a função de Lyapunov:

$$V = y^T P(t)y \quad (4.11)$$

onde P(t) é matriz simétrica definida positiva e satisfaz a equação diferencial de Riccati (4.7).

A derivada da função V, calculada na trajetória ótima com o controle (4.4), é:

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \dot{y}^T P(t)y + y^T \dot{P}(t)y + y^T P \dot{y} \\ &= [y^T A^T(t) + h^T(y) - y^T P(t)B(R^{-1})B^T] P(t)y + y^T \dot{P}(t)y + y^T P(t)[A(t)y + h(y) - BR^{-1}B^T P(t)y] \end{aligned}$$

Substituindo \dot{V} em (4.10) obtemos,

$$y^T [A^T P + PA - PBR^{-1}B^T P]y + h^T(y)Py + y^T Ph(y) + l(y) = 0$$

Então:

$$l(y) = y^T Qy - h^T(y)Py - y^T Ph(y)$$

Para a função positiva definida $l(y)$ e a matriz R definida positiva, a derivada da função (4.11), calculada nas trajetórias ótimas do sistema (4.2) é dada pela fórmula:

$$\dot{V} = -l(y) - u^T R u, \quad (4.12)$$

e ela é definida negativa. Então, a função (4.11) é função de Lyapunov, e o sistema controlado (4.2) é localmente assintoticamente estável. Integrando a derivada da função Lyapunov (4.11) dada por (4.12) ao longo da trajetória ótima, nós obtemos:

$$J_{\min} = y_0^T P(0) y_0. \quad (4.13)$$

Finalmente, se $\Gamma = \mathfrak{R}^n$, a estabilidade global assintótica é uma consequência da condição para a função de Lyapunov (4.11) $V(y) \rightarrow \infty$ quando $\|y\| \rightarrow \infty$.

Conforme a teoria do controle ótimo de sistemas lineares com funcional quadrático (ANDERSON; MOOR, 1990), a solução da equação não linear diferencial de Riccati (4.7) é positiva definida e simétrica para todos os valores de $t \in [0, t_f]$ e para $R > 0$ e $Q \geq 0$ dadas.

Se o intervalo de tempo é infinito e as matrizes A, B Q e R têm elementos constantes, então a matriz P definida positiva é a solução da equação não-linear algébrica de Riccati

$$PA + A^T P - PBR^{-1}B^T P + Q = 0 \quad (4.14)$$

Observação 1. Da teoria do controle ótimo sabe-se que o controle ótimo linear depende de valores das matrizes de ponderação Q e R do funcional (ANDERSON; MOOR, 1990). Então, se para matrizes Q e R escolhidas não foi satisfeita a condição de positividade definida da função (4.3), uma das opções da nova escolha destas matrizes pode ser o aumento de valores de elementos diagonais da matriz Q deixando os mesmos valores da matriz R.

Observação 2. No caso particular, se a função $h(y)$ da equação (4.2) pode ser escrita em forma

$$h(y) = G(y)y \quad (4.15)$$

Então a função $l(y)$ tem a forma

$$l(y) = y^T \tilde{Q}y \quad (4.16)$$

e conforme Rafikov e Baltazar (2005), a condição da positividade definida da função (4.3) reduz-se à condição da positividade definida da matriz

$$\tilde{Q} = Q - G^T(y)P - PG(y) \quad (4.17)$$

Observação 3. A condição (JIANG; CHEN; TANG, 2003) suficiente para que a matriz $\tilde{Q} = Q - G^T P - PG$ seja definida positiva é

$$\tilde{q}_n \geq \sum_{j=1, j \neq i}^n |\tilde{q}_{ij}|, i = 1, 2, \dots, n \quad (4.18)$$

4.1.2 Aplicação do controle ótimo linear *feedback* para o modelo de crescimento de tumores de mama

O sistema não-linear (2.3) com controle tem a seguinte forma:

$$\begin{cases} \dot{N} = r_2 N(1 - b_2 N) - c_4 TN - a_3 u \\ \dot{T} = r_1 T(1 - b_1 T) - c_2 IT - c_3 TN - a_2 u \\ \dot{I} = s + \frac{\rho IT}{\chi + T} - c_1 IT - d_1 I - a_1 u \end{cases} \quad (4.19)$$

$$N(0) = N_0$$

Com condições iniciais: $T(0) = T_0$

$$I(0) = I_0$$

A função de controle u eliminará todos os tipos de células, mas com taxas diferentes para cada tipo de células com coeficientes a_1 , a_2 e a_3 . Os parâmetros utilizados foram apresentados na seção 2.4.

As matrizes Q e R influenciam diretamente na estabilidade do controle. Com o intuito de facilitar a determinação dos parâmetros da matriz Q. A escolha das matrizes Q e R foram feitas através da análise do tempo médio de eliminação do tumor de mama. Adota-se a forma diagonal da matriz para Q e R, pois deste modo as componentes de estado e do controle são analisadas individualmente, facilitando o ajuste e a interpretação biológicas destas (SILVEIRA, 2007; STIEGELMEIER, 2007). Os elementos q_{11} , q_{22} e q_{33} (elementos da diagonal principal da matriz Q 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. Essa escolha é sempre feita visando à estabilidade do sistema.

Tomando as matrizes Q e R:

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

A matriz P é obtida resolvendo a equação de Riccati (4.7), através da função LQR do *software* MATLAB™.

Com as matrizes P, R e B, é possível calcular a função de controle (4.4) que tem a seguinte forma:

$$u = -0,0374(N - 1) + 0,4419(T) - 0,0093 (I - 1,65)$$

As trajetórias do sistema controlado com controle ótimo linear *feedback*, com condições iniciais (0,9; 0,25 ; 0,15) e ponto de equilíbrio (1; 0; 1,65) podem ser vistos nas figuras 4.1 e 4.2. Na figura 4.3 estão os valores da função de controle u .

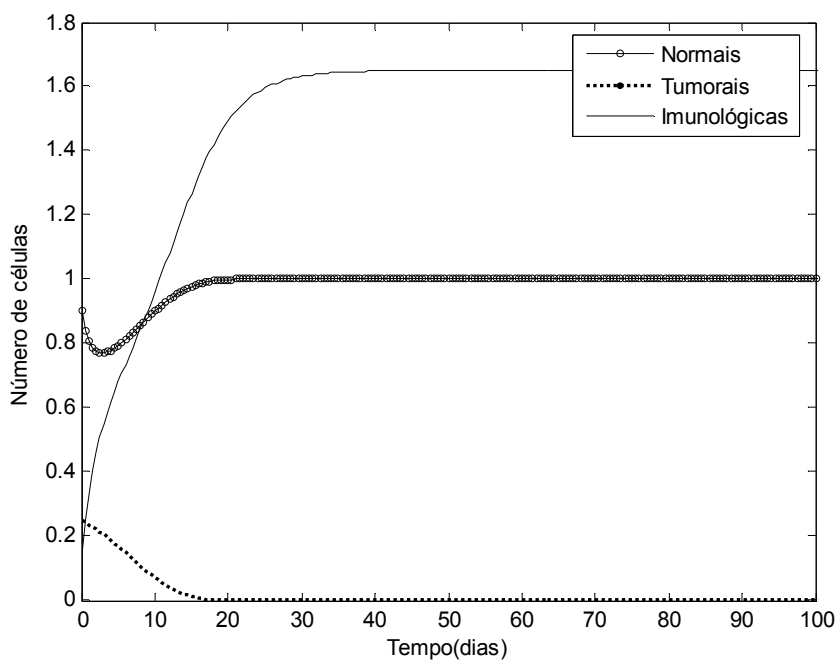


Figura 4.1 – Trajetórias do sistema de crescimento de um tumor de mama com controle ótimo linear *feedback*.

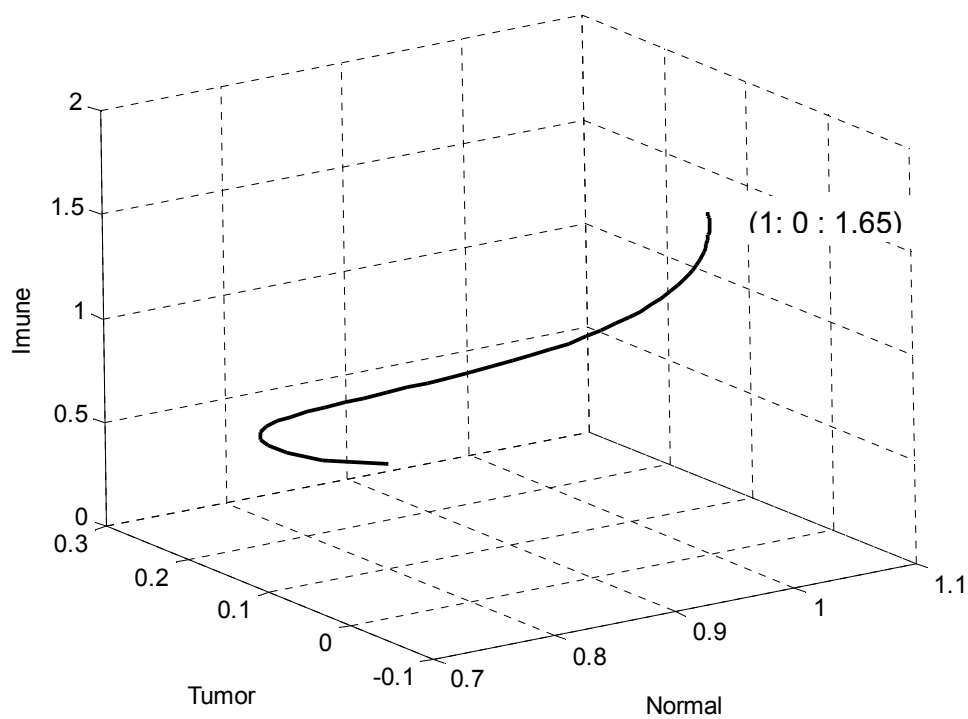


Figura 4.2 – Diagrama de fase do sistema de crescimento de um tumor de mama com controle ótimo linear *feedback*.

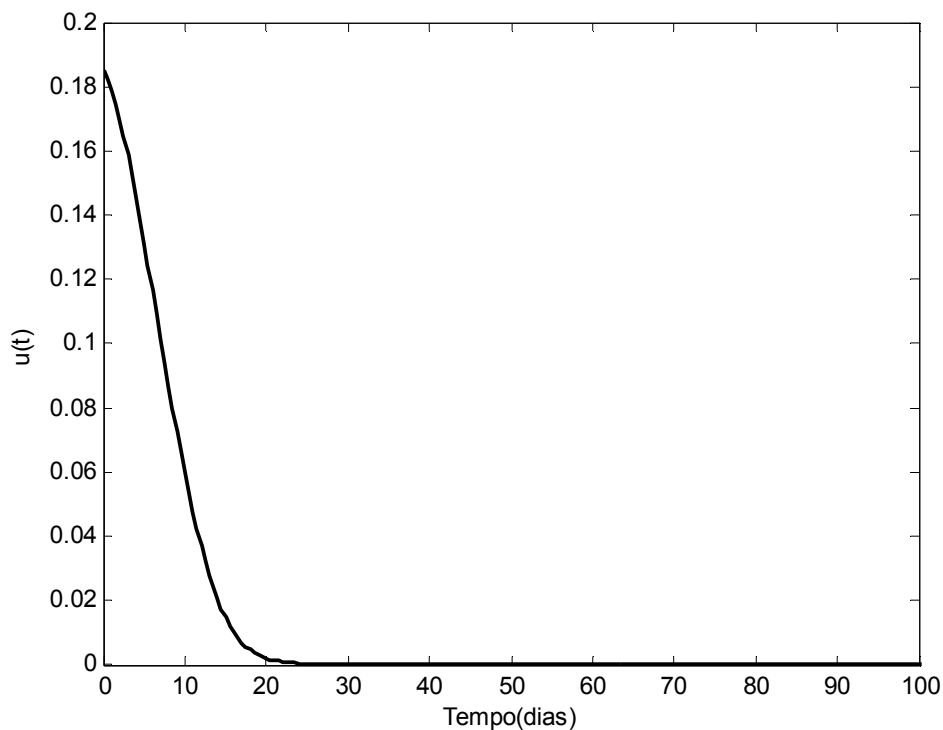


Figura 4.3 – Função de controle linear aplicada ao modelo de crescimento de tumor.

De acordo com os resultados obtidos é possível transferir um sistema não linear que apresenta um regime com câncer, para um regime desejado, no nosso caso, um ponto de equilíbrio estável de livre de tumor, segundo a teoria do controle ótimo linear *feedback* para sistemas não lineares. 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.

No entanto, ao aplicarmos o controle linear *feedback* em todos os momentos temos uma incoerência em termos práticos, pois o tratamento em câncer não é realizado em todos os instantes do tempo e sim, em curtos períodos. No presente trabalho a forma de tratamento em questão é a radioterapia, a qual aplica seções de radiação ionizantes em curtos períodos de tempo que duram de 10 a 15 minutos (XIANGKUI et al, 2003), dependendo do estágio em que o tumor se encontra.

Deste modo será proposto para o sistema (4.18) um controle sub ótimo, isto é, contínuo por partes para que se possa simular o tratamento de forma mais adequada à realidade.

4.2 CONTROLE CONTÍNUO POR PARTES

Existem numerosos exemplos de sistemas dinâmicos que em certos instantes de tempo estão sujeitos a rápidas mudanças. Nas simulações de tais processos é frequentemente conveniente e válido assumir negligenciar as durações das mudanças rápidas e assumir que as mudanças podem ser representadas através de saltos de estado. A aplicação adequada do controle, nestes casos, será dada de forma contínua por partes.

O sistema (4.1) será controlado em um intervalo de tempo $[nT - \varepsilon, nT + \varepsilon]$ para um período T e correrá livre para o tempo restante (LU; LÜ, 2002). Desta forma se modela processos reais em que o controle é aplicado em períodos muito curtos de tempo.

A função de controle contínua por partes \bar{u} é definida como

$$\bar{u} = \begin{cases} u, & t \in [nT - \varepsilon, nT + \varepsilon] \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (4.20)$$

onde T é um período arbitrário de tempo, n é o n -ésimo período e $0 < \varepsilon < \frac{T}{2}$ é uma constante positiva. Para $\varepsilon = \frac{T}{2}$, o controle linear *feedback* se reduz a sua forma contínua apresentada na seção 4.1.

A trajetória descrita pelo sistema controlado é ótima no sentido de dirigir o sistema ao ponto de equilíbrio desejado livre de tumor minimizando o funcional J durante o período de aplicação. A condição que garante a estabilidade do sistema via controle *feedback* contínuo (4.6), pode ser estendida para o caso do controle contínuo por partes, pois a avaliação é realizada sobre a trajetória ótima, se a função $l(y)$ for definida positiva, então o controle \bar{u} transfere o sistema de uma condição inicial a uma condição final.

4.2.1 Resultados

Nesta seção aplica-se a metodologia do controle contínuo por partes ao modelo matemático de crescimento de tumores dado em (4.18). Para esta forma de controle é necessário aumentar os valores da diagonal principal da matriz Q , para que o controle possa levar o sistema ao ponto de equilíbrio desejado, mantendo-se R constante. De Silveira (2007) e Stiegelmeier (2007) a matriz é:

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

Foram simulados diferentes valores de n para o que sistema (4.18) atinja o ponto de equilíbrio livre de tumor como mostra a Figura 4.4.

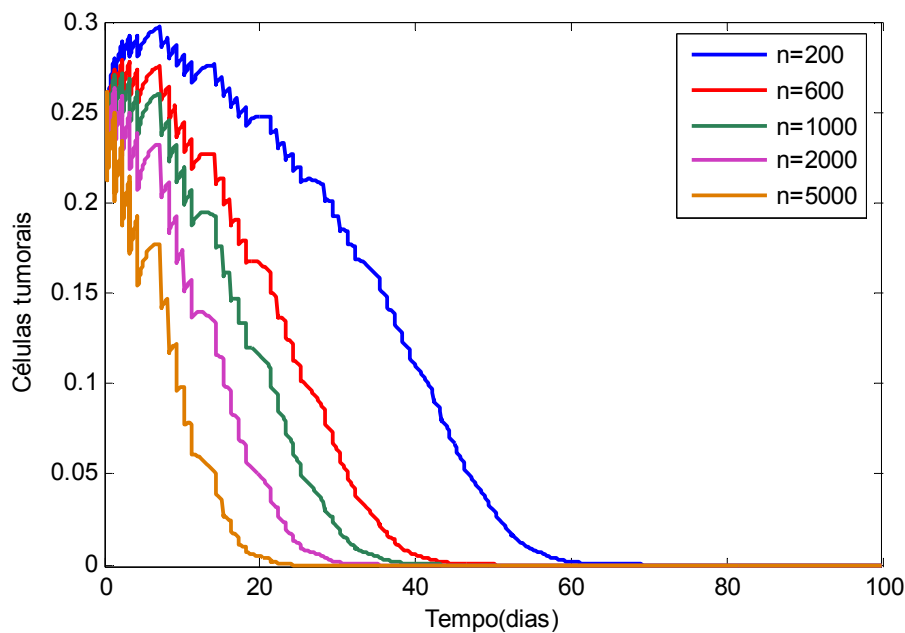


Figura 4.4 – Trajetórias do número de células tumorais aplicação do controle contínuo por partes, para diversos valores de n .

Onde $1 \leq n < 5000$, o máximo valor assumido para n é 5000, pois, de acordo com a Figura 4.5 valores acima deste se tornam inviáveis, pois os valores da função de controle são negativos, tornando negativa a população de células tumorais, significando que a partir daí as células tumorais devem ser re-introduzidas ao sistema para que se restabeleça o ponto de equilíbrio, o que do ponto de vista clínico seria contraditório. Para as simulações com controle contínuo por partes será adotado $n=200$.

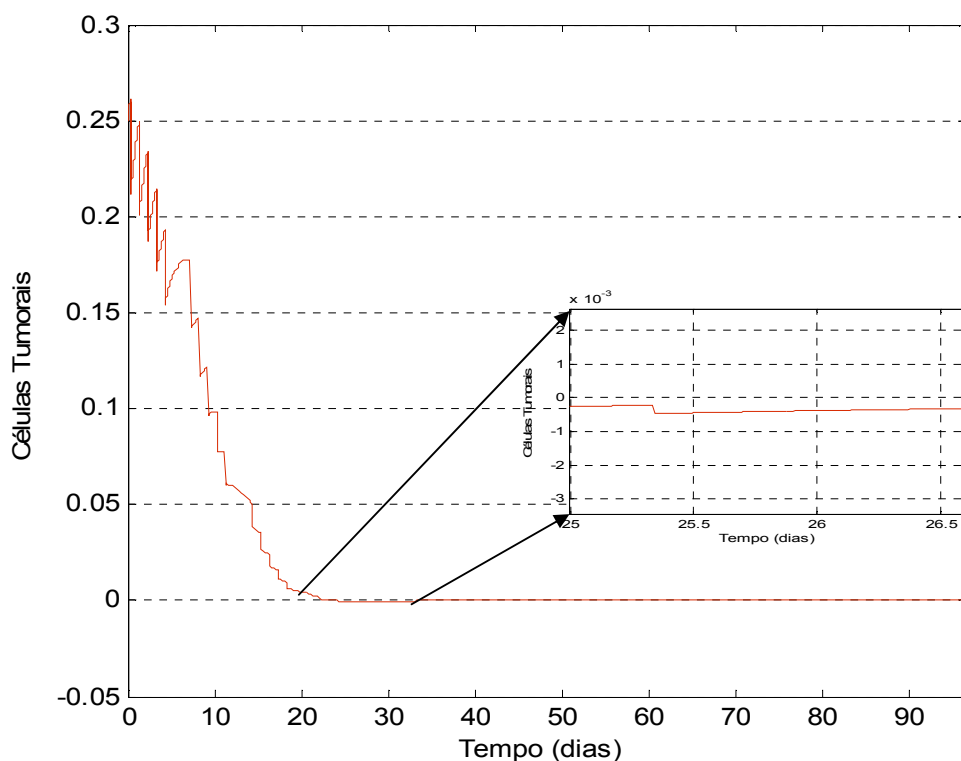


Figura 4.5 – Trajetórias do número de células tumorais com aplicação do controle contínuo por partes para $n = 5000$.

O passo temporal para a resolução do sistema pelo método numérico de Runge-Kutta de ordem 4 foi ajustado para simular tratamento com radioterapia, adotamos esse tempo de aplicação de 15 a 10 min. para os cinco dias úteis da semana.

A Figura 4.6 apresenta as trajetórias do sistema (4.19) controlado e a Figura 4.7 o diagrama de fase para o passo temporal de 15 min., pode-se observar então que o tumor foi eliminado em 49 dias e que o sistema entra em equilíbrio estável livre de tumor em 85 dias.

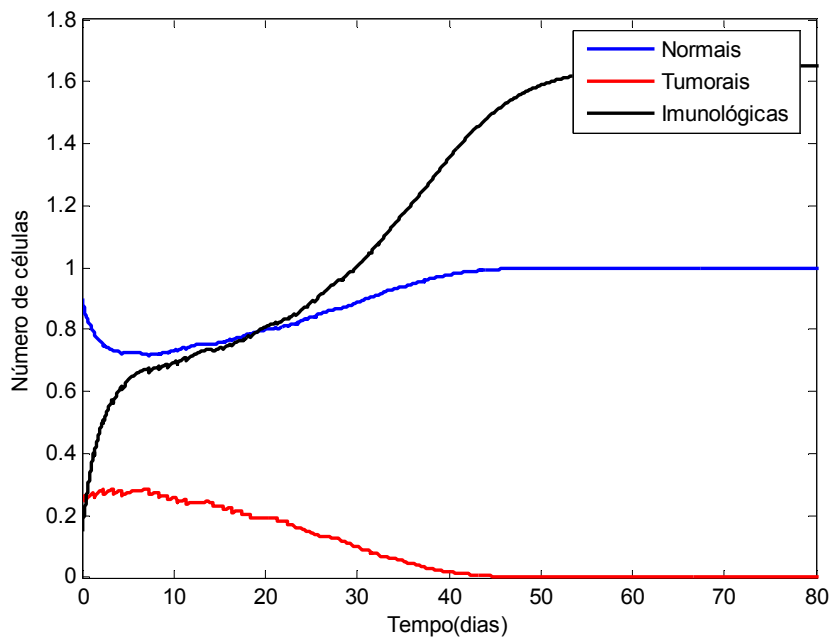


Figura 4.6 – Trajetórias temporais do sistema de crescimento de um tumor de mama com controle contínuo por partes aplicado por 15 minutos.

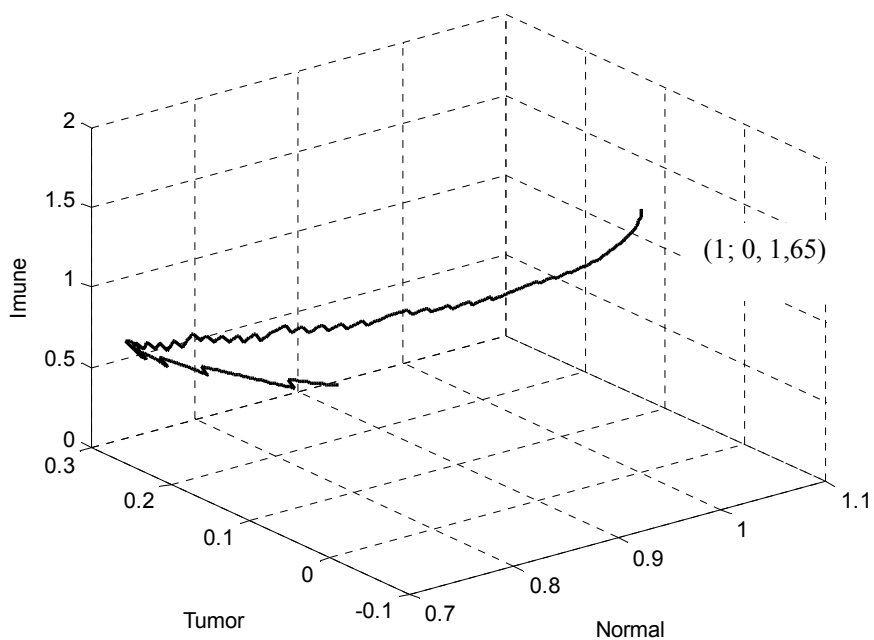


Figura 4.7 – Diagrama de fase do sistema de crescimento de tumor de mama.

A seguir, foi utilizado o passo temporal de 10 minutos. A Figura 4.8 apresenta as trajetórias do sistema (4.19) controlado e a Figura 4.9 o diagrama de fase. Pode-se observar então que o tumor foi eliminado em 61 dias.

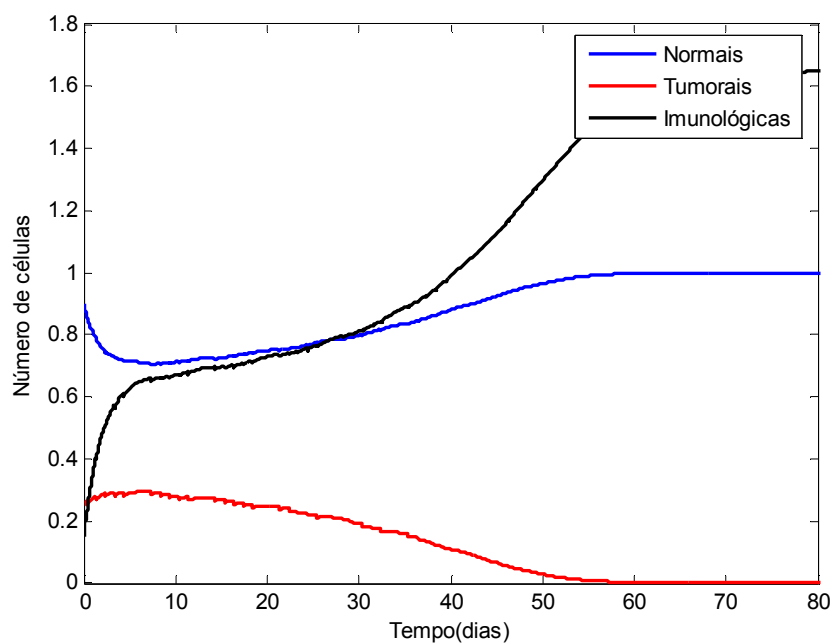


Figura 4.8 – Trajetórias temporais do sistema de crescimento de um tumor de mama com controle contínuo por partes aplicado por 10 minutos.

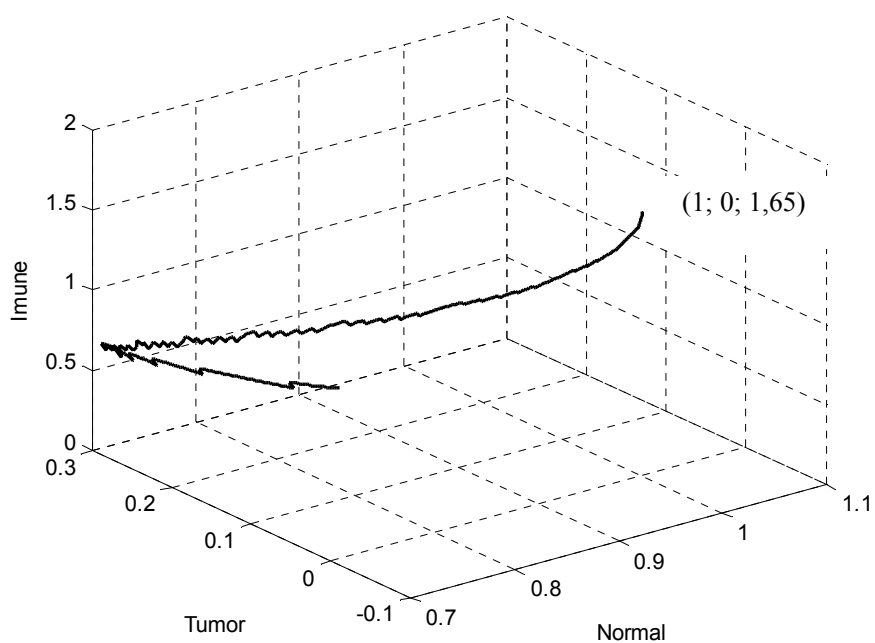


Figura 4.9 – Diagrama de fase do sistema de crescimento de tumor de mama.

Ao variar o passo temporal estamos variando os valores da função de controle u , na Figura 4.10 foi simulado os valores da função de controle contínuo por partes. De acordo com esta figura, pode ser visto com mais clareza, como o controle foi aplicado, isto é, durante dias da semana, por um curto intervalo de tempo e no restante do tempo os valores são zero, pois a função de controle esta “desligada” este fato pode ser observado na linha em preto que fica sobre o eixo x.

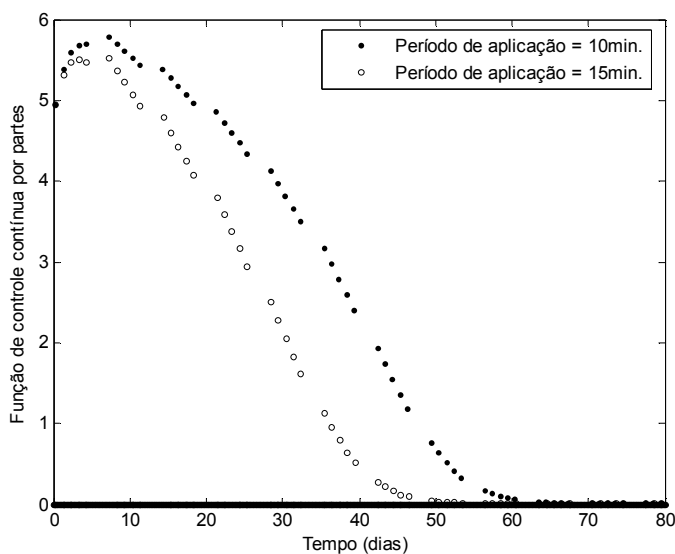


Figura 4.10 – Valores da função de controle contínua por partes.

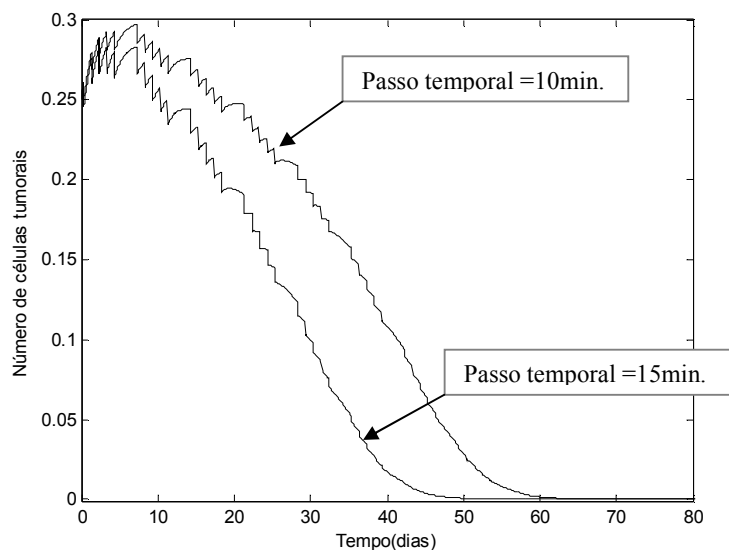


Figura 4.11 – População de células de tumor com controle contínuo por partes para período de aplicação de 10 e 15 minutos.

A dinâmica das células tumorais é mostrada na Figura 4.11.

De acordo com os resultados obtidos mostramos 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.

Silveira (2007) e Stiegelmeier (2007) demonstraram que o controle linear contínuo *feedback* u é estável para a trajetória desejada livre de tumor. Então o controle \bar{u} para $[nT - \varepsilon, nT + \varepsilon]$ é ótimo no sentido de conduzir a trajetória desejada minimizando o funcional J dado por durante o seu tempo de atuação. A condição que garante a estabilidade do controle linear *feedback* para sistemas não-lineares, definida como a positividade definida da função (4.12) para o caso do controle contínuo, pode ser estendida para o caso do controle contínuo por partes. Uma vez que a avaliação é realizada na trajetória ótima, se a função $l(y)$ for definida positiva, então o controle transfere o sistema (4.19) de qualquer condição inicial à condição final.

4.3 DISCUSSÕES

As simulações computacionais mostraram que a teoria do controle linear para sistemas não lineares permite estabilizar o sistema de crescimento de tumor, para o caso específico de mama, estabilizando-o na trajetória desejada, o ponto de equilíbrio livre de tumor.

No entanto, a teoria do controle ótimo linear *feedback*, não se torna aplicável para fins de simulação de um tratamento de câncer, por isso foi proposto um controle contínuo por partes, aplicamos então o controle *feedback* em curtos intervalos de tempo para que possa ser simulado o tratamento por radioterapia. Para isso os valores a matriz Q foram aumentados para que o controle se tornasse mais eficiente, dentre os valores escolhemos $n = 200$, tornando de conhecimento que este valor não é o melhor, pois é possível controlar o sistema para valores maiores que 200, no entanto, é o de melhor aplicabilidade.

As estratégias de tratamento abordadas neste capítulo são teóricas podendo servir de ferramentas para o estudo de estratégias de tratamento do câncer de mama.

5 CÁLCULO DE PROTOCOLOS DE RADIOTERAPIA VIA CONTROLE CONTÍNUO POR PARTES E MODELO LINEAR QUADRÁTICO

Nesse capítulo serão calculadas doses de radioterapia determinando protocolos melhorados para o tratamento do câncer de mama. O cálculo será através da comparação entre modelo linear quadrático e com os valores da função de controle *feedback*, pois ambos representam a fração de morte celular num determinado instante. No mesmo capítulo também será verificada a sua aplicabilidade com o modelo linear quadrático e o modelo de crescimento de tumores.

5.1 CÁLCULO DA DOSE DE RADIOTERAPIA EXTERNA

Seja a equação para a fração de células sobreviventes após a aplicação de uma dose de radioterapia já definida na seção 3.2:

$$f = \delta \left(1 - e^{-\alpha d - \beta d^2 + \frac{\ln 2}{T_{pot}} T_i} \right) \quad (5.1)$$

Consideremos também a função de controle *feedback* u definida na seção 4.4 dada por:

$$u = -4,1743(N - 1) + 23,8587(T) - 0,4821(I - 1.65) \quad (5.2)$$

Igualando (5.1) e (5.2) já que ambos representam a morte celular para um período curto de tempo.

$$\delta \left(1 - e^{-\alpha d - \beta d^2 + \frac{\ln 2}{T_{pot}} T_t} \right) = u \quad (5.3)$$

$$\frac{\delta - u}{\delta} = \left(1 - e^{-\alpha d - \beta d^2 + \frac{\ln 2}{T_{pot}} T_t} \right) \quad (5.4)$$

$$\ln |\delta - u| - \ln |\delta| - \frac{\ln 2}{T_{pot}} T_t = -\alpha d - \beta d^2 \quad (5.5)$$

Tomando: $\ln |\delta - u| - \ln |\delta| - \frac{\ln 2}{T_{pot}} T_t = A$

$$\beta d^2 + \alpha d + A = 0 \quad (5.6)$$

Resolvendo a equação quadrática (5.6) obtemos

$$d_{1,2} = \frac{-\alpha \pm \sqrt{\alpha^2 - 4\beta A}}{2\beta} \quad (5.7)$$

Tomando d positiva, temos:

$$d = \frac{-\alpha + \sqrt{\alpha^2 - 4\beta A}}{2\beta} \quad (5.8)$$

Deste modo a dose em função do controle u e do modelo linear quadrático é:

$$D = d.k^{-1} \quad (5.9)$$

onde k é o fator de correção dose/tempo, 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 10 a 15 minutos, de acordo com a taxa dose utilizada e o tipo de tratamento recomendado pelo radiologista (XIANGKUI et al,2003).

O valor numérico de k depende do numero de frações e do tempo de exposição diária a radiação, dada por:

$$k(u, T_t) = \frac{T_t (\text{min})}{(24.60(\text{min.}))n_c} \quad (5.10)$$

onde n_c é o total de vezes que o controle u é aplicado ao sistema de crescimento de tumores.

5.1.1 Resultados

Foram calculadas doses de radioterapia (5.8) para diferentes períodos de aplicação do controle, isto é, como o período de aplicação varia de 10 a 15 minutos, foram realizados os cálculos para esses dois períodos.

Os resultados estão sumarizados nas tabelas 5.1 e 5.2 apresentando as novas doses para o tratamento do câncer de mama.

O corpo da tabela (em cinza) representa os cinco dias úteis da semana para o qual as doses foram calculadas. Na última linha da tabela é apresentada a soma de todas as doses diárias para cada protocolo.

Como se pode observar o valor da primeira dose é menor que o da segunda logo em seguida ocorre um aumento e então elas voltam a decrescer. Isso se deve aos valores da função de controle, como pode ser visto na Figura 5.1.

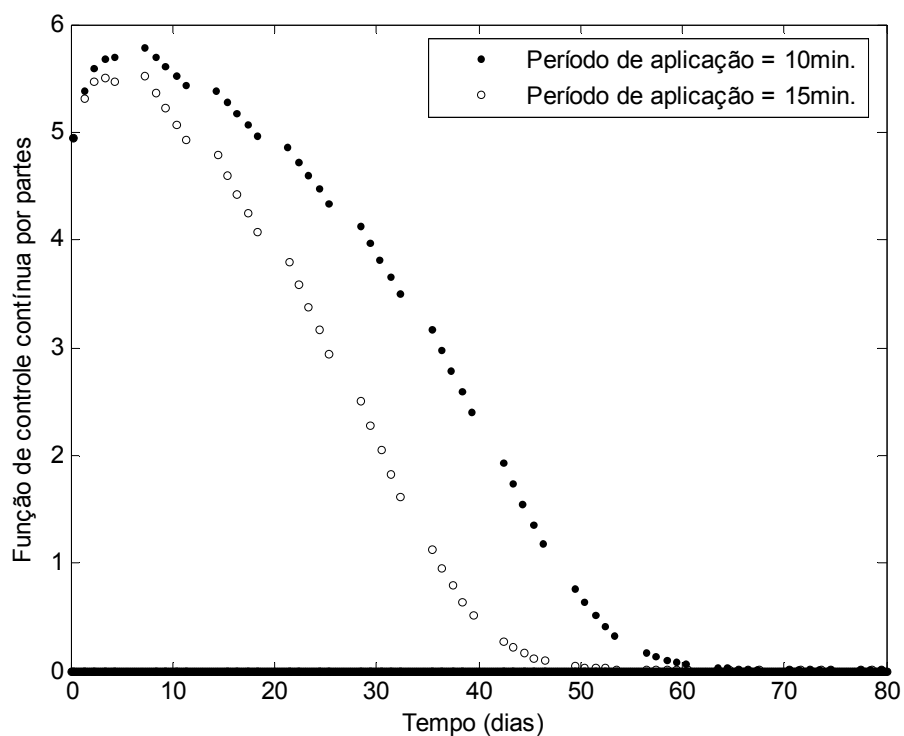


Figura 5.1 – População de células de tumor com controle contínuo por partes para período de aplicação de 10 e 15 minutos.

Tabela 5.1 - Doses calculadas (em Gy) para 15 minutos de aplicação de radioterapia.

Protocolo I					
1° semana	1,36	1,50	1,54	1,58	1,54
2° semana	1,51	1,48	1,44	1,40	1,36
3° semana	1,32	1,27	1,22	1,14	1,08
4° semana	1,02	0,92	0,85	0,78	0,71
5° semana	0,58	0,50			
Dose total = 26Gy					

Tabela 5.2 - Doses calculadas (em Gy) para 10 minutos de aplicação de radioterapia.

Protocolo II					
1° semana	2,03	2,23	2,33	2,37	2,38
2° semana	2,42	2,38	2,34	2,30	2,26
3° semana	2,24	2,18	2,13	2,09	2,04
4° semana	1,99	1,93	1,88	1,83	1,77
5° semana	1,69	1,62	1,56	1,49	1,43
6° semana	1,29	1,22	1,14	1,07	0,99
7° semana	0,81	0,73	0,66	0,58	0,51
Dose total = 59Gy					

Tabela 5.3 - Doses de radioterapia (em Gy) do fracionamento convencional usual do câncer de mama.

Protocolo III					
1° semana	2	2	2	2	2
2° semana	2	2	2	2	2
3° semana	2	2	2	2	2
4° semana	2	2	2	2	2
5° semana	2	2	2	2	2
Dose total = 50Gy					

Nessa nova proposta de tratamento as doses são decrescentes. Isso torna esses novos protocolos vantajosos em comparação aos usuais, pois quando diminuimos a dose no passar do tempo, estamos diminuindo o valor do BED (Dose Biologicamente Efetiva), com isso minimizamos também os efeitos das reações tardias causadas pelas irradiações.

Por outro lado as novas doses calculadas (Tabela 5.1 e 5.2) foram simuladas para o modelo linear quadrático e modelo de crescimento de tumores para verificarmos a efetividade das mesmas para o tratamento de tumores de mama e comparadas com o protocolo usual de tratamento (Tabela 5.3).

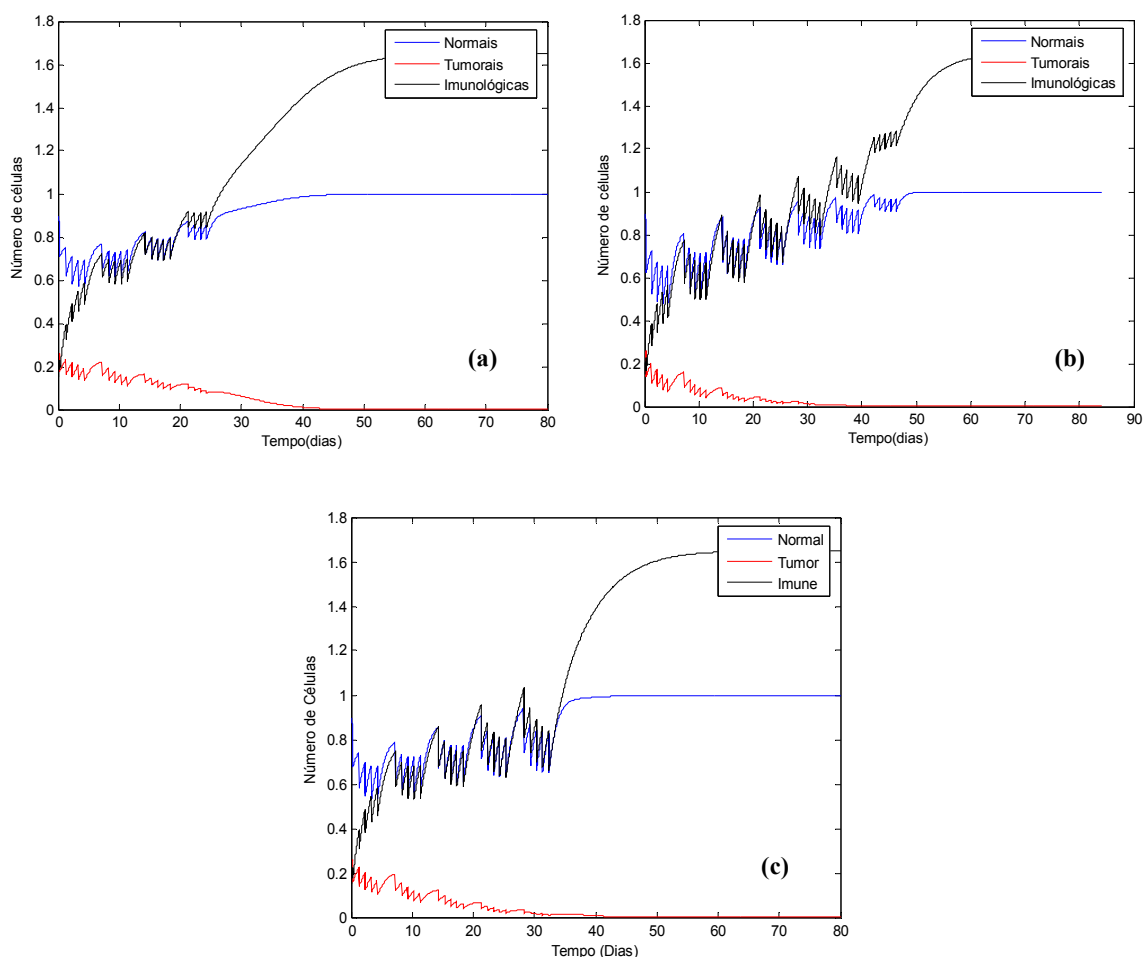


Figura 5.2 – Aplicação das doses no modelo linear quadrático e de crescimento de tumores para as doses das tabelas 1,2 e 3 (a) Protocolo I – Fracionamento da dose com tempo de aplicação de 15 minutos com tempo de eliminação de 48 dias (b) Protocolo II – Fracionamento da dose com tempo de aplicação de 10 minutos com tempo de eliminação de 47 dias (c) Protocolo III – Fracionamento usual com tempo de eliminação de 47 dias.

De acordo com a Figura 5.2 vemos que nos três casos o tumor foi eliminado com o mesmo período de tempo. Para verificarmos qual deles será melhor será analisado o BED, isto é, qual o protocolo que causa menos danos aos tecidos. Na tabela 5.4 tem-se os valores do BED para os três protocolos.

Tabela 5.4 – Cálculo da Dose Biologicamente Efetiva no início e fim do tratamento com radioterapia (BED) para as doses das tabelas (5.1), (5.2) e (5.3)

	BED no início do tratamento	BED no final do tratamento
Protocolo I	29Gy	27Gy
Protocolo II	72Gy	62Gy
Protocolo III	60Gy	60Gy

Conforme os resultados da Tabela 5.4 verificamos que o melhor protocolo de tratamento do câncer de mama do ponto de vista da modelagem matemática é o Protocolo I que além de apresentar menor dose total apresenta menos danos aos tecidos. Temos com isso vantagens terapêuticas e de custos, pois desta forma minimiza-se os efeitos das reações causadas pelas radiações ionizantes e mais pessoas serão beneficiadas com essa forma de tratamento.

6 CONCLUSÕES

A presente dissertação trata da modelagem matemática de câncer de mama e o seu tratamento com radioterapia.

Inicialmente foi estudada a dinâmica do modelo de crescimento de tumores e foram encontrados os pontos de equilíbrio. Mostrou-se para quais valores de parâmetros o ponto de equilíbrio livre de tumor é localmente estável. Em seguida, ajustou-se o parâmetro r_1 , que está relacionado com a agressividade do tumor, para que representasse um tumor de mama.

O modelo de crescimento de tumor de mama foi acoplado ao modelo linear quadrático com a inclusão do termo de repopulação. Nas simulações resolvemos o sistema não-linear de EDOs pelo método numérico de Runge-Kutta. Foram simulados quatro protocolos diferentes de tratamento por radioterapia encontrados na literatura. Destes, foram analisadas o tempo que o tumor é eliminado e sua dose biologicamente efetiva (BED). Dentre os protocolos, os esquemas de hipofracionamento, apesar de se mostrarem mais agressivos (fração de morte celular maior para os tecidos saudáveis), as respostas foram melhores, pois eliminam mais rapidamente o tumor. Também foram simulados protocolos alternativos de tratamento (com dose total menor), estes também apresentaram resultados satisfatórios com um tempo de eliminação próximo a protocolos padrão. Conseguimos reduzir as doses e seus efeitos sobre os tecidos saudáveis. Ressaltamos aqui a importância de pesquisas com novos protocolos na intenção de se evitar super dosagens e com isso aumentar a sobrevivência da paciente reduzindo assim os danos aos tecidos adjacentes. Ressaltamos que em todos os casos o sistema convergiu para o ponto de equilíbrio livre de tumor como era desejado.

Ao sistema de crescimento do tumor de mama aplicamos o controle contínuo por partes para levarmos o sistema ao ponto de equilíbrio livre de tumor. A função de controle feedback foi aplicada por partes, isto é, em curtos intervalos de tempo para que com isso conseguíssemos simular o tratamento por radioterapia, que é aplicado por alguns minutos durante cinco dias da semana. Foram testados períodos de aplicação de 10 e 15 minutos.

Os valores da função de controle foram comparados com a fração de células mortas do modelo LQ para se obter o melhor protocolo. As doses obtidas foram

decrecentes e de acordo com os valores da função de controle. As doses decrescentes foram testadas no modelo de crescimento de tumores acoplado ao modelo linear quadrático, para verificarmos a efetividade das mesmas. Essas se mostraram efetivas eliminando o tumor e com menores danos já que as doses decrescem no passar do tempo, o que seria um ganho em termos terapêuticos. Essa conclusão está de acordo com referências recentes (YARNOLD, 2005), nas quais se apresenta protocolos com doses menores para o câncer de mama.

Uma conclusão importante é no que diz respeito á falta de dados clínicos e experimentais para os valores dos parâmetros do modelo Linear quadrático e de crescimento de tumores.

O desafio futuro será a elaboração de um problema de otimização para encontrar a dose de radioterapia que seja ótima.

Também sugerimos que outros parâmetros biológicos (redistribuição, reoxigenação e reparo) sejam inseridos ao modelo linear quadrático para que os protocolos possam ser comparados com os em uso atualmente.

7 REFERÊNCIAS

ABREU, E.; KOIFMAN, S. Fatores prognósticos no câncer de mama feminina. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 48, n. 10, p. 113-131, 2002.

ANDERSON, B.D.O; MOOR, J.B. *Optimal Control: Linear Quadratic Methods*. New York: Prentice-Hall, 1990.

BASSANEZI, R.C. *Ensino aprendizagem com modelagem matemática: uma nova estratégia*, São Paulo: Contexto, 2002.

BELLMAN, R. *Dynamic Programming* . Princeton, New Jersey, 1957.

BERGMANN, A. *Prevalência de linfedema subsequente a tratamento cirúrgico para câncer de mama no Rio de Janeiro*. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2000, Dissertação de Mestrado, Fundação Oswaldo Cruz, 2000

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria Nacional de assistência à saúde. Instituto nacional do câncer (INCA). Coordenação de Programas de Controle de Câncer *Estimativa da incidência de câncer no Brasil 2006I*. INCA/PRO-ONCO; 2005.

CHAGAS, C.R. *Câncer de mama: Iniciação e crescimento tumoral, Formação de metástases e aspectos de interesse clínico*. *Femina*, v. 24, n. 1, jan./fev. 1996.

CHEN, Y.C.; HUNTER, D.J. *Molecular epidemiology of cancer*. *CA Cancer J Clin*; v. 55, p.45-54, 2005.

CLARK, G.M. *Prognostic and predictive factors. Diseases of breast*. 5. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. p. 461.

DALE, R.G.; JONES, B.; SINCLAIR, J.A. Dose equivalents of tumour repopulation during radiotherapy: the potential for confusion. *The British Journal of Radiology*, v. 73, p. 892-894, 2000.

DA SILVA, C.J.S. Abordagens do Cálculo das Variações e Controle Ótimo ao Problema de Newton de Resistência Mínima. Aveiro, UA, 2005, Dissertação (Mestrado em Matemática e Aplicações), Universidade de Aveiro, 2005.

FISTER, K.R.; PANETTA, J.C. Optimal Control Applied to Competing Chemotherapeutic Cell-Kill Strategies. *Society for Industrial and Applied Mathematics*, v. 63, n. 6, p. 1954-1971, 2003.

FOWLER, J.F. Development of radiobiology for oncology - a personal view. *Phys. Med. Biol.*, v. 51, p. 263-283, 2006.

FOWLER, J.F. The linear quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *The British Journal of Radiology*, v. 62, p. 679-694, 1989.

GAGLIARD, G. et al. Radiation pneumonitis after breast cancer irradiation: analysis of the complication probability using the relative seriality model. *Int. J. Radiation Oncology Biology Physics*, v. 46, p. 373-381, 2000.

GUERRERO, M.; ALLEN LI, X. Analysis of a large number of clinical studies for breast cancer radiotherapy: estimation of radiobiological parameters for treatment planning. *Physics in Medicine and Biology*, v. 48, p. 3307-3326, 2003.

JIANG, G.P.; CHEN, G.; TANG, W.K.S. A new criterion for chaos synchronization using linear state feedback control. *Int. J. Bifurcation and Chaos*, v. 13, p. 2343-2351, 2003.

JIANG, Y.; PJESIVAC, J.; FREYER, J.C. A Multiscale Model for Avascular Tumor Growth. *Biophysical Journal*, v. 89, p. 3884-3894, 2005.

HALL, E.J. Radiobiology for the radiologist. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 4th Edition, 2000.

LU, J.; WU, X.; LÜ, J. Synchronization of a unified chaotic system and the application in secure communication. Physics Letters A, v. 305, p. 365–370, 2002.

MARIN, C. et al. Disponível em:

<<http://www.biofisica.ufsc.br/index.jsp?page=arquivos/radioterapia.htm>> Acesso em agosto de 2007.

MOONEN, L.; BARTELINK, H. Antitumor treatment – fractionation in radiotherapy. Cancer treatment Reviews, v. 20, p. 365-378, 1994.

MULLER-RUNKEL, R.; VIJAYAKUMAR, S. Equivalent Total Doses for Different Fractionation Schemes, Based on the Linear Quadratic Model. Radiology, v. 179, p. 573-577, 1991.

PILLIS, L.; RADUNSKAYA, A. The Dynamic of an Optimally Controlled Tumor Model: A Case Study. Journal of Theoretical Medicine, v. 37, p. 1221-1244, 2003.

RAFIKOV, M.; BALTAZAR, J. M. Optimal Linear and Nonlinear Control Desing for Chaotic System, Proceedings of International Design Engineering Technical Conferences IDTEC'05 2005 and Computers and Information in Engineering Conference Long Beach, California, USA, September, p. 24-28, 2005.

RAFIKOV, M.; BALTHAZAR, J.M. On control and synchronization in chaotic and hyperchaotic systems via linear feedback control. Communications on Nonlinear Science and Numerical Simulations, (in press) 2007.

RIVOIRE, W. A. et al. Biologia molecular do câncer cervical. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, Recife, v.6, n.4, p. 447-451, out./dez. 2006.

RIBEIRO, E.M.S. F.; FREIRE-MAIA, N. Câncer: Causas, prevenção e tratamento. Ciência Hoje, n. 189, p. 34-39, dez. 2002.

ROOSE, T.; CHAPMAN, S.J.; MAINI, P.K. Mathematical Models of Avascular Tumor Growth. Society for Industrial and Applied Mathematics, v. 49, n. 2, p. 179–208, 2007.

SAUTE, G.S. Modelagem Matemática da Dinâmica e Controle do Crescimento de Tumores. Ijuí: UNIJUÍ, 2006, Dissertação (Mestrado em Modelagem Matemática), Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, 2007.

SILVEIRA, J.C. Modelagem Matemática do Crescimento do Câncer de Próstata com Controle Ótimo do Tratamento Através da Radioterapia. Ijuí, UNIJUÍ, 2007, Dissertação (Mestrado em Modelagem Matemática), Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, 2007.

SHELEY, W. et al. A shorter fractionation schedule for postlumpectomy breast cancer patients, Int. J. Radiation Oncology. Biology Physics, v.47, p. 1219-1228, 2000.

STEEL, G. Basic clinical radiobiology. 3. ed. Hodder Arnold; 2002. p. 147.

STIEGELMEIER, E.W. Modelagem Matemática do Crescimento de Tumores com Tratamentos Através da Radioterapia. Ijuí, UNIJUÍ, 2007, Dissertação (Mestrado em Modelagem Matemática), Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, 2007.

XIANGKUI, M. et al. The effect of fraction time in intensity modulated radiotherapy: theoretical and experimental evaluation of an optimization problem. Radiotherapy and Oncology, v. 68, p. 181-187, 2003.

YARNOLD, J. et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: Long-term results of a randomized trial. Radiotherapy Oncology, v. 75, p. 9-17, 2005.

WHELAN, T. et al. Randomized trial of Breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J. Nat Cancer Inst*, v. 94, p. 1143-1150, 2002.

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](#)