

Modelado del tratamiento de problemas de próstata con terapias hormonales

TRABAJO FIN DE GRADO

Curso 2020 /2021



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID**

FACULTAD DE CIENCIAS MATEMÁTICAS

GRADO EN INGENIERÍA MATEMÁTICA

Alumna: María Carnicero Pastor

Tutora: Ana Carpio

Madrid, 2 de septiembre de 2021

Índice

Resumen	1
Abstract	2
1. Introducción	3
2. La terapia hormonal para el tratamiento del cáncer de próstata	5
3. Modelo matemático cuantitativo	8
3.1. Antecedentes	8
3.2. Modelo de estudio	8
3.3. Aplicación del método para clasificar a los pacientes	11
3.4. Solución analítica	13
4. Aplicación del modelo a los datos	18
4.1. Pacientes tipo 1	18
4.2. Pacientes tipo 2	19
4.3. Pacientes tipo 3	20
4.4. Comparación con los resultados clínicos	22
5. Posibles mejoras	23
6. Conclusiones	24
Código de Matlab	25
Referencias	28

Resumen

El cáncer de próstata es una enfermedad que en el 2030 podría llegar a afectar a 1.7 millones de personas pudiendo ocasionar alrededor de 500.000 muertes al año en los países desarrollados [Ignacio et al., 2012], por tanto el estudio de la mejora de los tratamientos debe ser una prioridad.

En este trabajo se estudia un modelo de ecuaciones diferenciales que tiene como objetivo optimizar la aplicación de terapias de supresión intermitente de los andrógenos a través de una medición de los niveles del antígeno prostático específico. A través de este modelo se consigue clasificar a los pacientes de cáncer de próstata en función de su sensibilidad al tratamiento y de esta manera mejorar la eficacia de la terapia y mejorar su calidad de vida.

Palabras clave

Cáncer de próstata, modelo matemático, ecuaciones diferenciales, PSA, IAS.

Abstract

Prostate cancer is a disease that could affect 1.7 million people and could cause around 500,000 deaths per year in developed countries by 2030 [Ignacio et al., 2012], therefore the study of improved treatments should be a priority.

This paper studies a differential equation model that aims to optimise the application of intermittent androgen suppression therapies by measuring prostate-specific antigen levels. Through this model it is possible to classify prostate cancer patients according to their sensitivity to treatment and thus improve the efficacy of therapy and improve their quality of life.

Keywords

Prostate cancer, mathematical model, differential equations, PSA, IAS.

1. Introducción

Una opción para el tratamiento del cáncer de próstata, que puede emplearse en cualquiera de los estadios del cáncer, es la retirada de los andrógenos. Esta terapia se lleva a cabo controlando la respuesta del tratamiento mediante mediciones seriadas del antígeno prostático específico (PSA).

El problema surge cuando se aplica esta terapia de manera continua, ya que aparece una enfermedad independiente de los andrógenos (IA). Para intentar evitar la aparición de estos efectos secundarios, se propone la aplicación de este tratamiento de forma no continua, lo que se llama, terapias de supresión intermitente de los andrógenos (IAS).

La aplicación de este tipo de terapias además de evitar la aparición de enfermedades independientes de los andrógenos, también ayuda a mejorar la calidad de vida del paciente durante los periodos sin tratamiento [Bruchovsky et al., 2008].

Para poder determinar de manera lo más clara los periodos de tratamiento y de descanso se ha desarrollado un modelo matemático personalizado [Hirata et al., 2010b]. Además de que este modelo sirve para mejorar los efectos de las IAS también permite clasificar a los pacientes según el riesgo de recaída y poder determinar si las IAS serán eficaces o por el contrario sería mejor aplicar supresión continuada de los andrógenos (CAS).

Este trabajo se centra en el estudio del modelo propuesto por Yoshito Hirata, Nicholas Bruchovsky y Kazuyuki Aihara [Hirata et al., 2010b], se trata de un modelo lineal a trozos. El objetivo es hacer un análisis de este modelo. La metodología consistirá en explicar sus antecedentes, ver las partes del modelo, buscar una solución, aplicar el modelo a los datos clínicos y por último buscar posibles mejoras.

El trabajo está estructurado de la siguiente forma: en la sección 2 se explica como funciona la terapia hormonal en el tratamiento del cáncer de próstata, en la sección 3 se describe el modelo a estudiar, primero se explican los modelos previos al de estudio, luego se explica el modelo, se muestra la clasificación de pacientes a partir del modelo y por último se busca una solución de manera analítica, en la Sección 4 se aplica el modelo a los datos clínicos y se hace una simulación con matlab de los distintos tipos de pacientes estudiados en el apartado anterior, en la sección 5 se muestran posibles mejoras a este modelo, por último, en la sección 6 se muestran las conclusiones obtenidas tras realizar el trabajo.

Los datos para este modelo se obtuvieron de pacientes japoneses, estadounidenses y canadienses que habían tenido una recaída en el cáncer, tras una terapia de radiación o una prostatectomía.

2. La terapia hormonal para el tratamiento del cáncer de próstata

El principio de la utilización de las terapias hormonales está en los estudios realizados por Huggis y Hodges en 1941 [Huggins and Hodges, 1941]. Demostraron que el crecimiento de los tumores de próstata dependía de los niveles de testosterona producida por los testículos. Por esta razón propusieron la castración química, usando estrógenos para reducir la hipófisis, o quirúrgica como tratamiento del cáncer de próstata en estado de metástasis.

Pero este tipo de terapias tenían grandes efectos secundarios sobre todo por el uso de estrógenos, y por tanto, Whitmore intentó su uso de forma intermitente para reducir la morbilidad, este tipo de tratamiento fue publicado en 1986 [H. Klotz et al., 1986].

Las IAS como opción de tratamiento del cáncer de próstata aparecieron con el descubrimiento de los anti-andrógenos y los agonistas de la hormona liberadora de la luteína, lo cual permitió bajar los niveles de testosterona de forma reversible. Desde entonces la combinación de esos dos descubrimientos ha sido usada como tratamiento estándar sobre todo para aquellos hombres que sufren una recaída en el cáncer de próstata. [Akakura et al., 1993] [Bruchovsky et al., 2006] [Bruchovsky et al., 2007]

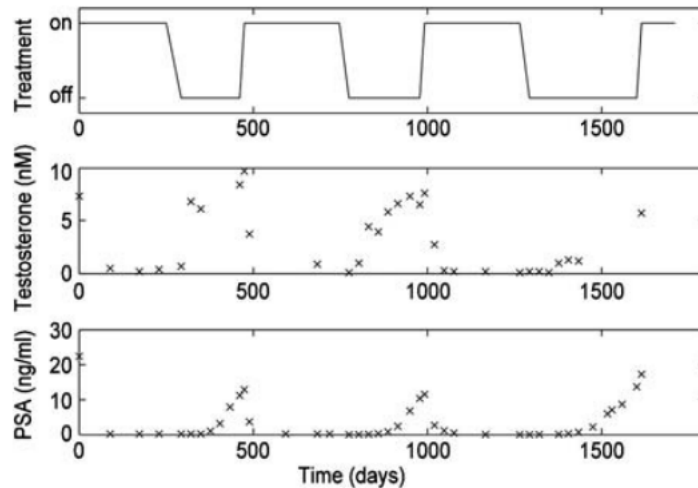


Figura 1: Evolución del IAS [Hirata et al., 2012]

Los ciclos de tratamiento suelen durar entre seis y nueve meses, o hasta que el PSA alcanza un nivel inferior a un umbral establecido. Y tras el periodo sin tratamiento, cuando el PSA vuelve a alcanzar un nivel superior a un umbral establecido se vuelve a iniciar la terapia de supresión de andrógenos.

Esta terapia se aplica como podemos observar en la figura 1, en la primera gráfica se observan los periodos con tratamiento y sin tratamiento. En la segunda gráfica, se puede comparar como el nivel de testosterona baja durante el periodo de tratamiento y como sube en los periodos de descanso. La ultima gráfica muestra que con los niveles de PSA ocurre lo mismo que con la testosterona, que baja durante los periodos de tratamiento y vuelve a subir en los periodos sin tratamiento.

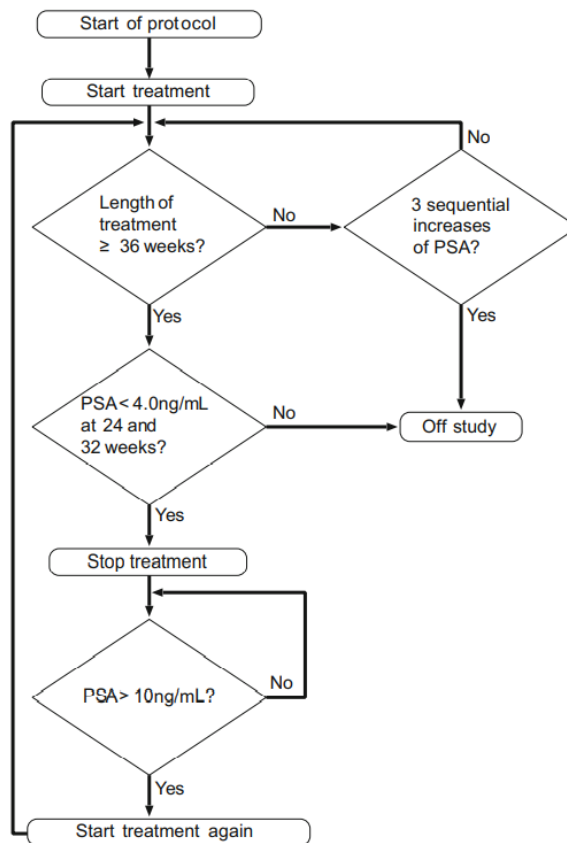


Figura 2: Esquema de protocolo [Hirata et al., 2010b]

La figura 2 muestra el protocolo de aplicación de las IAS, la terapia se inicia con un periodo de tratamiento de 36 semanas. Si a las 24 y a las 32 semanas el

nivel de PSA es inferior a 4.0 ng/ml el tratamiento se interrumpe a las 36 semanas y empieza el periodo sin tratamiento. Cuando el nivel de PSA aumenta hasta los 10 ng/ml se vuelve a empezar un nuevo ciclo de tratamiento. Si a pesar del tratamiento inicial, el nivel de PSA sufre 3 aumentos, se considera que el paciente no es apto para el tratamiento.

3. Modelo matemático cuantitativo

3.1. Antecedentes

El primer modelo matemático en relación con la supresión de andrógenos es el propuesto por Jackson [Jackson, 2004], este modelo se basa en describir el crecimiento del tumor antes y después de la terapia hormonal tipo CAS, con el objetivo de intentar poner a prueba las principales hipótesis de recaída del IA.

Sin embargo, el primer modelo basado en las terapias de IAS, fue propuesto por Ideta en 2008 [Miyamura et al., 2008], donde estudia el crecimiento del tumor bajo las terapias tipo IAS con el objetivo de poder compararlo con el crecimiento bajo las terapias tipo CAS que se había obtenido con el modelo de Jackson en 2004. Este modelo propuesto se amplió a dos modelos distintos, uno con ecuaciones diferenciales propuesto por Qian Guo, Tao Youshan y Kazuyuki Aihara [QIAN et al., 2008] y un modelo que tiene en cuenta las competencias entre células tumorales dependientes e independientes de los andrógenos propuesto por Takashi Shimada y Kazuyuki Aihara [Takashi and Kazuyuki, 2008]. Ninguno de estos modelos puede describir el descenso del PSA durante el periodo de tratamiento.

En 2010 Dimonte [Guy, 2010], desarrolló un modelo de cinética celular para describir la evolución del cáncer de próstata. Este modelo puede utilizarse para calcular la eficacia del tratamiento en el individuo y, por tanto, para tener más claras las decisiones terapéuticas.

3.2. Modelo de estudio

El modelo de estudio en el que se centra el trabajo es el modelo lineal a trozos propuesto por Hirata Yoshito, Bruchovsky Nicholas y Aihara Kazuyuki [Hirata et al., 2010b]. Muestra un punto de vista diferente a los modelos anteriores, buscando describir de manera cuantitativa la dinámica del cáncer de próstata, centrandose en los niveles de PSA cuando se aplican las IAS.

En este modelo consideramos tres tipos de células cancerígenas diferentes, una dependiente de andrógenos (AD) y otros dos tipos independientes de andrógenos (AI). Durante el periodo de tratamiento, las células cancerígenas AD pueden transformarse en cualquiera de los dos tipos de células AI, sin embargo, durante los periodos sin tratamiento las células cancerígenas AI de tipo I pueden volver a convertirse en células cancerígenas AD, es decir, sufren cambios reversibles como adaptaciones. En cambio, las células cancerígenas AI de tipo II no pueden volver

a ser células AD o AI de tipo I, es decir, sufren cambios irreversibles como mutaciones.

X_0, X_1, X_2 son las variables proporcionales al volumen de células AD y AI de tipo I y tipo II respectivamente.

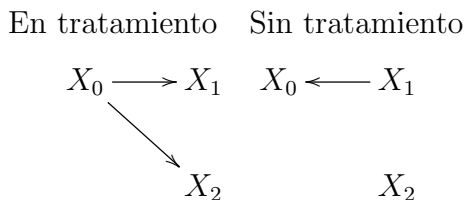


Figura 3: Esquema de la transformación de las células cancerígenas durante el tratamiento de las IAS

Este modelo puede escribirse como un sistema híbrido, donde en los periodos en tratamiento:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} X_0 \\ X_1 \\ X_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} W_{0 \rightarrow 0}^{\text{on}} & 0 & 0 \\ W_{0 \rightarrow 1}^{\text{on}} & W_{1 \rightarrow 1}^{\text{on}} & 0 \\ W_{0 \rightarrow 2}^{\text{on}} & W_{1 \rightarrow 2}^{\text{on}} & W_{2 \rightarrow 2}^{\text{on}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_0 \\ X_1 \\ X_2 \end{pmatrix} = W^{\text{on}} \begin{pmatrix} X_0 \\ X_1 \\ X_2 \end{pmatrix} \quad (1)$$

Y los periodos sin tratamiento:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} X_0 \\ X_1 \\ X_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} W_{0 \rightarrow 0}^{\text{off}} & W_{1 \rightarrow 0}^{\text{off}} & 0 \\ 0 & W_{1 \rightarrow 1}^{\text{off}} & 0 \\ 0 & 0 & W_{2 \rightarrow 2}^{\text{off}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_0 \\ X_1 \\ X_2 \end{pmatrix} = W^{\text{off}} \begin{pmatrix} X_0 \\ X_1 \\ X_2 \end{pmatrix} \quad (2)$$

Los parámetros $W_{i \rightarrow j}^m$ con $i, j=0,1,2$ y $m=\text{on,off}$ muestran la contribución del tipo de célula i a la tasa de crecimiento del tipo de célula j .

El nivel de PSA se calcula con la siguiente función lineal:

$$(C_0 \quad C_1 \quad C_2) \begin{pmatrix} X_0 \\ X_1 \\ X_2 \end{pmatrix} \quad (3)$$

donde establecemos $C_0 = C_1 = C_2 = 1$, por tanto el nivel de PSA se calcula con:

$$X_0 + X_1 + X_2 \quad (4)$$

El objetivo del modelo es predecir o pronosticar la recaída utilizando un conjunto de datos que no incluye información sobre ella, por esta razón el ajuste del modelo lineal a trozos es muy complicado cuando se aplica en el ámbito clínico. Por tanto, imponemos las siguientes restricciones para solucionar este problema:

- Los parámetros no diagonales, que son los que representan las transiciones de la figura 1, son no negativos, es decir:

$$W_{0 \rightarrow 1}^{\text{on}} \geq 0, W_{0 \rightarrow 2}^{\text{on}} \geq 0, W_{1 \rightarrow 2}^{\text{on}} \geq 0, W_{1 \rightarrow 0}^{\text{off}} \geq 0$$

- Cada clase de célula cancerígena puede variar su volumen como máximo un 20 % al día:

$$\left| \sum_{j=\{0,1,2\}} W_{i \rightarrow j}^m \right| < 0.2, \forall i \in \{0, 1, 2\}, m \in \{\text{on}, \text{off}\}$$

Se apoya en que el tumor tarda en duplicar su tamaño entre 60 y 200 días.

- El PSA recaerá si se aplica el CAS, esto se traduce en:

$$W_{2 \rightarrow 2}^{\text{on}} > 0$$

- La mayoría de los pacientes tratados con CAS acabarán recayendo.

De este modelo lineal a trozos se obtienen soluciones exactas de la forma:

$$\begin{pmatrix} X_0(t) \\ X_1(t) \\ X_2(t) \end{pmatrix} = W(S_0, t) \begin{pmatrix} X_0(0) \\ X_1(0) \\ X_2(0) \end{pmatrix} \quad (5)$$

donde $W(S_0, t)$ es la matriz que depende del tratamiento en un periodo desde 0 a t .

A partir de esto, podemos retrasar la recaída minimizando el máximo valor propio de la matriz, es decir, minimizando la tasa de crecimiento más rápida de uno de los tipos de células cancerígenas. Pero computacionalmente este proceso es muy costoso, ya que hay que calcular el valor propio máximo para cada programa de tratamiento posible.

Para solucionar el problema del coste computacional, consideraron un programa de tratamiento periódico de periodo T y eligieron la proporción óptima entre

los periodos de tratamiento y de no tratamiento [Hirata et al., 2010b]. Entonces $W(S_0, t)$ puede descomponerse como:

$$W(S_0, t) = W(S_{nT}, t)(W(S_0, T))^n \quad (6)$$

donde n es el mayor entero tal que $nT \leq t$.

Cuando n es grande el comportamiento de $W(S_0, t)$ está dominado por $W(S_0, T)$, que corresponde a un ciclo de tratamiento. Por tanto, tomando t_1 como la longitud del periodo de tratamiento, tenemos:

$$W(S_0, T) = W^{\text{off}}(S_{t_1}, T)W^{\text{on}}(S_0, t_1) \quad (7)$$

$$W^{\text{on}}(S_0, t_1) = \begin{pmatrix} W_{0 \rightarrow 0}^{\text{on}}(S_0, t_1) & 0 & 0 \\ W_{0 \rightarrow 1}^{\text{on}}(S_0, t_1) & W_{1 \rightarrow 1}^{\text{on}}(S_0, t_1) & 0 \\ W_{0 \rightarrow 2}^{\text{on}}(S_0, t_1) & W_{1 \rightarrow 2}^{\text{on}}(S_0, t_1) & W_{2 \rightarrow 2}^{\text{on}}(S_0, t_1) \end{pmatrix} \quad (8)$$

$$W^{\text{off}}(S_{t_1}, T) = \begin{pmatrix} W_{0 \rightarrow 0}^{\text{off}}(S_{t_1}, T) & W_{1 \rightarrow 0}^{\text{off}}(S_{t_1}, T) & 0 \\ 0 & W_{1 \rightarrow 1}^{\text{off}}(S_{t_1}, T) & 0 \\ 0 & 0 & W_{2 \rightarrow 2}^{\text{off}}(S_{t_1}, T) \end{pmatrix} \quad (9)$$

donde $W^{\text{on}}(S_0, t_1)$ corresponde al periodo de tratamiento y $W^{\text{off}}(S_{t_1}, T)$ al periodo sin tratamiento, por tanto minimiza el valor propio máximo de $W(S_0, T)$ en el periodo t_1 . De esta manera, haciendo que los ciclos de tratamiento sean periódicos, reducimos el coste computacional.

En el caso de que todos los autovalores sean menores que uno, el origen es asintóticamente estable, es decir:

$$\begin{pmatrix} X_0(t) \\ X_1(t) \\ X_2(t) \end{pmatrix} \xrightarrow{t \rightarrow \infty} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (10)$$

3.3. Aplicación del método para clasificar a los pacientes

El primer criterio propuesto por Hirata Yoshito, Bernardo Mario, Bruchovsky Nicholas y Aihara Kazuyuki [Hirata et al., 2010a, Hirata et al., 2010b] para poder clasificar los pacientes es la prevención de la recaída. Tanto durante el periodo con tratamiento, como durante el periodo sin tratamiento, la tercera ecuación es la que

representa las células cancerígenas independientes de los andrógenos irreversibles.

Si durante el periodo de tratamiento asumimos que los términos no diagonales pueden ser ignorados se obtiene:

$$\frac{d}{dt}X_2 \approx W_{2 \rightarrow 2}^{\text{on}} X_2,$$

y durante el periodo sin tratamiento:

$$\frac{d}{dt}X_2 = W_{2 \rightarrow 2}^{\text{off}} X_2.$$

Por tanto, a partir de los parámetros $W_{2 \rightarrow 2}^{\text{on}}$ y $W_{2 \rightarrow 2}^{\text{off}}$ podemos caracterizar el crecimiento de las células cancerígenas independientes de los andrógenos e irreversibles que son las que predicen si el paciente puede sufrir una recaída.

Dado que cumpliendo la restricción que hemos explicado en el apartado anterior, $W_{2 \rightarrow 2}^{\text{on}} > 0$, la población de este tipo de células disminuirá durante los periodos de no tratamiento si $W_{2 \rightarrow 2}^{\text{off}} < 0$, y esta es la primera condición que diferencia a los pacientes tipo 1 de los pacientes tipo 2 y tipo 3.

El criterio que se aplica para diferenciar los pacientes de tipo 2 de los pacientes tipo 3 es el retraso de la recaída. Si $W_{0 \rightarrow 0}^{\text{off}} < W_{0 \rightarrow 0}^{\text{on}}$ o $W_{1 \rightarrow 1}^{\text{off}} < W_{1 \rightarrow 1}^{\text{on}}$ o $W_{2 \rightarrow 2}^{\text{off}} < W_{2 \rightarrow 2}^{\text{on}}$ al menos uno de los tres tipos de células disminuye durante el periodo de tratamiento lo que da lugar a un retraso de la recaída, y estos serán los pacientes tipo 2.

Sin embargo, si $W_{0 \rightarrow 0}^{\text{off}} \geq W_{0 \rightarrow 0}^{\text{on}}$ y $W_{1 \rightarrow 1}^{\text{off}} \geq W_{1 \rightarrow 1}^{\text{on}}$ y $W_{2 \rightarrow 2}^{\text{off}} \geq W_{2 \rightarrow 2}^{\text{on}}$, el crecimiento de los tres tipos de células cancerígenas será más lento durante los periodos con tratamiento, por tanto, en estas condiciones serán más efectivas las terapias tipo CAS que las IAS y así se diferencian los pacientes tipo 3.

Por tanto la clasificación de pacientes es la siguiente:

- **Tipo 1:** El paciente tipo 1 se caracteriza por no recaer durante el tratamiento de las IAS ya que $W_{2 \rightarrow 2}^{\text{off}} < 0$. Además podemos ampliar este criterio para tener en cuenta las recaídas producidas por X_0 y X_1 aplicando lo que propone Daniel Liberzon [Liberzon, 2003], el paciente tipo 1 está definido por la existencia de un parámetro $a \in (0, 1)$ tal que la parte real de los autovalores de la matriz $aW^{\text{on}} + (1 - a)W^{\text{off}}$ es negativa, siendo W^{on} la matriz durante el periodo de tratamiento y W^{off} la matriz durante el periodo sin tratamiento.

- **Tipo 2:** En el paciente tipo 2 no se puede prevenir la recaída pero sí se puede retrasar. Se caracterizan por no ser pacientes tipo 1 que además verifican:

$$W_{0 \rightarrow 0}^{\text{off}} < W_{0 \rightarrow 0}^{\text{on}} \text{ o } W_{1 \rightarrow 1}^{\text{off}} < W_{1 \rightarrow 1}^{\text{on}} \text{ o } W_{2 \rightarrow 2}^{\text{off}} < W_{2 \rightarrow 2}^{\text{on}}$$

Es decir, al menos el volumen de un tipo de célula cancerígena disminuye durante los periodos sin tratamiento.

- **Tipo 3:** El paciente tipo 3 se beneficia más de los efectos del CAS que de los efectos de las IAS, ya que el CAS es capaz de retrasar la recaída más que las IAS en este tipo de pacientes. Se caracterizan por no ser pacientes ni de tipo 1 ni de tipo 2, y además el crecimiento de las células cancerígenas es mayor en los periodos sin tratamiento que durante los periodos de tratamiento, es decir:

$$W_{0 \rightarrow 0}^{\text{off}} \geq W_{0 \rightarrow 0}^{\text{on}} \text{ y } W_{1 \rightarrow 1}^{\text{off}} \geq W_{1 \rightarrow 1}^{\text{on}} \text{ y } W_{2 \rightarrow 2}^{\text{off}} \geq W_{2 \rightarrow 2}^{\text{on}}$$

3.4. Solución analítica

Para buscar esta solución analítica, lo primero será transformar el sistema de ecuaciones diferenciales en un sistema de ecuaciones en diferencias. Como hemos visto en el apartado anterior se trata de un modelo lineal a trozos por tanto esta transformación la llevamos a cabo aplicando una aproximación simple de Euler como proponen Hirata Yoshito, Bruchovsky Nicholas y Aihara Kazuyuki [Hirata et al., 2010a].

El sistema del periodo con tratamiento tras el ajuste queda:

$$\begin{pmatrix} X_0(t + \Delta t) \\ X_1(t + \Delta t) \\ X_2(t + \Delta t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} d_{0,0}^{\text{on}} & 0 & 0 \\ d_{0,1}^{\text{on}} & d_{1,1}^{\text{on}} & 0 \\ d_{0,2}^{\text{on}} & d_{1,2}^{\text{on}} & d_{2,2}^{\text{on}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_0(t) \\ X_1(t) \\ X_2(t) \end{pmatrix} \quad (11)$$

y el periodo sin tratamiento:

$$\begin{pmatrix} X_0(t + \Delta t) \\ X_1(t + \Delta t) \\ X_2(t + \Delta t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} d_{0,0}^{\text{off}} & d_{1,0}^{\text{off}} & 0 \\ 0 & d_{1,1}^{\text{off}} & 0 \\ 0 & 0 & d_{2,2}^{\text{off}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_0(t) \\ X_1(t) \\ X_2(t) \end{pmatrix}. \quad (12)$$

Aquí, $W_{i \rightarrow j}^m$ y $d_{i,j}^m$ con $i, j \in \{0, 1, 2\}$ y $m \in \{\text{on}, \text{off}\}$ pueden relacionarse de la siguiente forma:

- $d_{i,j}^m = W_{i \rightarrow j}^m \Delta t$ cuando $i \neq j$.
- $d_{i,j}^m = 1 + W_{i \rightarrow j}^m \Delta t$ cuando $i = j$.

Tomando $\Delta t = 1$ como proponen Hirata Yoshito, Bruchovsky Nicholas y Aihara Kazuyuki [Hirata et al., 2010a], tenemos intervalos de la forma $[t, t+1]$ periódicos para que se cumpla lo que se ha visto anteriormente.

Primero buscaremos la solución para el sistema durante el periodo de tratamiento:

$$\begin{pmatrix} X_0(t+1) \\ X_1(t+1) \\ X_2(t+1) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} d_{0,0}^{\text{on}} & 0 & 0 \\ d_{0,1}^{\text{on}} & d_{1,1}^{\text{on}} & 0 \\ d_{0,2}^{\text{on}} & d_{1,2}^{\text{on}} & d_{2,2}^{\text{on}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_0(t) \\ X_1(t) \\ X_2(t) \end{pmatrix} \quad (13)$$

Empezando con $X_0(t)$:

$$X_0(t) = (d_{0,0}^{\text{on}})^t X_0(0). \quad (14)$$

Entonces, $X_1(t+1) = d_{0,1}^{\text{on}} X_0(t) + d_{1,1}^{\text{on}} X_1(t)$ y aplicando lo que hemos obtenido en (13):

$$X_1(t+1) = d_{0,1}^{\text{on}} (d_{0,0}^{\text{on}})^t X_0(0) + d_{1,1}^{\text{on}} X_1(t). \quad (15)$$

Resolviendo:

$$X_1(t) = d_{0,1}^{\text{on}} X_0(0) \sum_{r=0}^{t-1} (d_{0,0}^{\text{on}})^r (d_{1,1}^{\text{on}})^{t-1-r} + (d_{1,1}^{\text{on}})^t X_1(0). \quad (16)$$

Si $d_{0,0}^{\text{on}} \neq d_{1,1}^{\text{on}}$, tenemos una serie geométrica de razón $\frac{d_{0,0}^{\text{on}}}{d_{1,1}^{\text{on}}}$, por tanto:

$$\begin{aligned} X_1(t) &= d_{0,1}^{\text{on}} X_0(0) (d_{1,1}^{\text{on}})^{t-1} \frac{\left(\frac{d_{0,0}^{\text{on}}}{d_{1,1}^{\text{on}}}\right)^t - 1}{\frac{d_{0,0}^{\text{on}}}{d_{1,1}^{\text{on}}} - 1} + (d_{1,1}^{\text{on}})^t X_1(0), \\ X_1(t) &= d_{0,1}^{\text{on}} X_0(0) \frac{(d_{0,0}^{\text{on}})^t - (d_{1,1}^{\text{on}})^t}{d_{0,0}^{\text{on}} - d_{1,1}^{\text{on}}} + (d_{1,1}^{\text{on}})^t X_1(0). \end{aligned} \quad (17)$$

Si por el contrario $d_{0,0}^{\text{on}} = d_{1,1}^{\text{on}}$, el resultado es:

$$X_1(t) = d_{0,1}^{\text{on}} X_0(0) (d_{1,1}^{\text{on}})^{t-1} + (d_{1,1}^{\text{on}})^t X_1(0). \quad (18)$$

Por último, para X_2 :

$$X_2(t+1) = d_{0,2}^{\text{on}} X_0(t) + d_{1,2}^{\text{on}} X_1(t) + d_{2,2}^{\text{on}} X_2(t). \quad (19)$$

Hay bastantes casos a tener en cuenta para calcular $X_2(t)$ dependiendo de la igualdad de los parámetros, en este trabajo se va a estudiar el caso $d_{0,0}^{\text{on}} \neq d_{1,1}^{\text{on}} \neq d_{2,2}^{\text{on}}$:

$$\begin{aligned} X_2(t+1) &= d_{0,2}^{\text{on}}(d_{0,0}^{\text{on}})^t X_0(0) + d_{2,2}^{\text{on}} X_2(t) + d_{1,2}^{\text{on}} \left(d_{0,1}^{\text{on}} X_0(0) \frac{(d_{0,0}^{\text{on}})^t - (d_{1,1}^{\text{on}})^t}{d_{0,0}^{\text{on}} - d_{1,1}^{\text{on}}} + (d_{1,1}^{\text{on}})^t X_1(0) \right) \\ &= (d_{0,0}^{\text{on}})^t \left(d_{0,2}^{\text{on}} X_0(0) + d_{1,2}^{\text{on}} d_{0,1}^{\text{on}} X_0(0) \frac{1}{d_{0,0}^{\text{on}} - d_{1,1}^{\text{on}}} \right) + d_{2,2}^{\text{on}} X_2(t) \\ &\quad + (d_{1,1}^{\text{on}})^t \left(d_{0,1}^{\text{on}} d_{1,2}^{\text{on}} X_0(0) \frac{-1}{d_{0,0}^{\text{on}} - d_{1,1}^{\text{on}}} + d_{1,2}^{\text{on}} X_1(0) \right). \end{aligned}$$

Trabajando de manera recursiva, se obtiene:

$$\begin{aligned} X_2(t) &= \sum_{r=0}^{t-1} (d_{0,0}^{\text{on}})^{t-1-r} (d_{2,2}^{\text{on}})^r \left(d_{0,2}^{\text{on}} X_0(0) + d_{1,2}^{\text{on}} d_{0,1}^{\text{on}} X_0(0) \frac{1}{d_{0,0}^{\text{on}} - d_{1,1}^{\text{on}}} \right) + \\ &\quad \sum_{r=0}^{t-1} (d_{1,1}^{\text{on}})^{t-1-r} (d_{2,2}^{\text{on}})^r d_{1,2}^{\text{on}} \left(d_{0,1}^{\text{on}} X_0(0) \frac{-1}{d_{0,0}^{\text{on}} - d_{1,1}^{\text{on}}} + X_1(0) \right) + (d_{2,2}^{\text{on}})^t X_2(0). \end{aligned}$$

Aplicando cálculos sencillos, resulta:

$$\begin{aligned} X_2(t) &= \frac{(d_{0,0}^{\text{on}})^t - (d_{2,2}^{\text{on}})^t}{d_{0,0}^{\text{on}} - d_{2,2}^{\text{on}}} \left(d_{0,2}^{\text{on}} X_0(0) + d_{1,2}^{\text{on}} d_{0,1}^{\text{on}} X_0(0) \frac{1}{d_{0,0}^{\text{on}} - d_{1,1}^{\text{on}}} \right) \\ &\quad + d_{1,2}^{\text{on}} \frac{(d_{1,1}^{\text{on}})^t - (d_{2,2}^{\text{on}})^t}{d_{1,1}^{\text{on}} - d_{2,2}^{\text{on}}} \left(d_{0,1}^{\text{on}} X_0(0) \frac{-1}{d_{0,0}^{\text{on}} - d_{1,1}^{\text{on}}} + X_1(0) \right) + (d_{2,2}^{\text{on}})^t X_2(0). \end{aligned}$$

Por ultimo, sacando $X_i(0) \forall i \in \{0, 1, 2\}$ factor común:

$$\begin{aligned} X_2(t) &= \left[\frac{(d_{0,0}^{\text{on}})^t - (d_{2,2}^{\text{on}})^t}{d_{0,0}^{\text{on}} - d_{2,2}^{\text{on}}} \left(d_{0,2}^{\text{on}} + d_{1,2}^{\text{on}} d_{0,1}^{\text{on}} \frac{1}{d_{0,0}^{\text{on}} - d_{1,1}^{\text{on}}} \right) + \frac{(d_{1,1}^{\text{on}})^t - (d_{2,2}^{\text{on}})^t}{d_{1,1}^{\text{on}} - d_{2,2}^{\text{on}}} d_{0,1}^{\text{on}} d_{1,2}^{\text{on}} \frac{-1}{d_{0,0}^{\text{on}} - d_{1,1}^{\text{on}}} \right] X_0(0) \\ &\quad + \frac{(d_{1,1}^{\text{on}})^t - (d_{2,2}^{\text{on}})^t}{d_{1,1}^{\text{on}} - d_{2,2}^{\text{on}}} d_{1,2}^{\text{on}} X_1(0) + (d_{2,2}^{\text{on}})^t X_2(0). \end{aligned}$$

Por tanto, durante el periodo de tratamiento, cuando $d_{0,0}^{\text{on}} \neq d_{1,1}^{\text{on}} \neq d_{2,2}^{\text{on}}$, la solución es de la forma:

$$\begin{pmatrix} X_0(t) \\ X_1(t) \\ X_2(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} (d_{0,0}^{\text{on}})^t & 0 & 0 \\ d_{0,1}^{\text{on}} \frac{(d_{0,0}^{\text{on}})^t - (d_{1,1}^{\text{on}})^t}{d_{0,0}^{\text{on}} - d_{1,1}^{\text{on}}} & (d_{1,1}^{\text{on}})^t & 0 \\ \frac{(d_{0,0}^{\text{on}})^t - (d_{2,2}^{\text{on}})^t}{d_{0,0}^{\text{on}} - d_{2,2}^{\text{on}}} \left(d_{0,2}^{\text{on}} + d_{1,2}^{\text{on}} d_{0,1}^{\text{on}} \frac{1}{d_{0,0}^{\text{on}} - d_{1,1}^{\text{on}}} \right) + \frac{(d_{1,1}^{\text{on}})^t - (d_{2,2}^{\text{on}})^t}{d_{1,1}^{\text{on}} - d_{2,2}^{\text{on}}} d_{0,1}^{\text{on}} d_{1,2}^{\text{on}} \frac{-1}{d_{0,0}^{\text{on}} - d_{1,1}^{\text{on}}} & \frac{(d_{1,1}^{\text{on}})^t - (d_{2,2}^{\text{on}})^t}{d_{1,1}^{\text{on}} - d_{2,2}^{\text{on}}} d_{1,2}^{\text{on}} & (d_{2,2}^{\text{on}})^t \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} X_0(0) \\ X_1(0) \\ X_2(0) \end{pmatrix}$$

Durante el periodo sin tratamiento:

$$\begin{pmatrix} X_0(t+1) \\ X_1(t+1) \\ X_2(t+1) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} d_{0,0}^{\text{off}} & d_{1,0}^{\text{off}} & 0 \\ 0 & d_{1,1}^{\text{off}} & 0 \\ 0 & 0 & d_{2,2}^{\text{off}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_0(t) \\ X_1(t) \\ X_2(t) \end{pmatrix}. \quad (20)$$

La solución de X_1 y X_2 es directa:

$$X_1(t) = (d_{1,1}^{\text{off}})^t X_1(0) \quad (21)$$

$$X_2(t) = (d_{2,2}^{\text{off}})^t X_2(0), \quad (22)$$

mientras que para calcular la solución de X_0 :

$$X_0(t+1) = d_{0,0}^{\text{off}} X_0(t) + d_{1,0}^{\text{off}} X_1(t) \quad (23)$$

$$X_0(t+1) = d_{0,0}^{\text{off}} X_0(t) + d_{1,0}^{\text{off}} (d_{1,1}^{\text{off}})^t X_1(0)$$

$$X_0(t) = (d_{0,0}^{\text{off}})^t X_0(0) + d_{1,0}^{\text{off}} X_1(0) \sum_{r=0}^{t-1} (d_{0,0}^{\text{off}})^{t-r-1} (d_{1,1}^{\text{off}})^r. \quad (24)$$

A partir de lo obtenido en la ecuación (24) se pueden diferenciar dos casos. El primero es $d_{0,0}^{\text{off}} = d_{1,1}^{\text{off}}$ y $X_0(t)$ resulta:

$$X_0(t) = (d_{0,0}^{\text{off}})^t X_0(0) + d_{1,0}^{\text{off}} X_1(0) (d_{0,0}^{\text{off}})^{t-1}, \quad (25)$$

y el sistema queda de la forma:

$$\begin{pmatrix} X_0(t) \\ X_1(t) \\ X_2(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} (d_{0,0}^{\text{off}})^t & d_{1,0}^{\text{off}} (d_{0,0}^{\text{off}})^{t-1} & 0 \\ 0 & (d_{1,1}^{\text{off}})^t & 0 \\ 0 & 0 & (d_{2,2}^{\text{off}})^t \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_0(0) \\ X_1(0) \\ X_2(0) \end{pmatrix}. \quad (26)$$

Si por el contrario $d_{0,0}^{\text{off}} \neq d_{1,1}^{\text{off}}$, la serie es una serie geométrica de razón $\frac{d_{1,1}^{\text{off}}}{d_{0,0}^{\text{off}}}$ y la solución es de la forma:

$$X_0(t) = (d_{0,0}^{\text{off}})^t X_0(0) + d_{1,0}^{\text{off}} X_1(0) (d_{0,0}^{\text{off}})^{t-1} \frac{\left(\frac{d_{1,1}^{\text{off}}}{d_{0,0}^{\text{off}}}\right)^t - 1}{\frac{d_{1,1}^{\text{off}}}{d_{0,0}^{\text{off}}} - 1}$$

$$X_0(t) = (d_{0,0}^{\text{off}})^t X_0(0) + d_{1,0}^{\text{off}} X_1(0) \frac{(d_{1,1}^{\text{off}})^t - (d_{0,0}^{\text{off}})^t}{d_{1,1}^{\text{off}} - d_{0,0}^{\text{off}}}, \quad (27)$$

y en este caso la solución del sistema para el periodo de no tratamiento es:

$$\begin{pmatrix} X_0(t) \\ X_1(t) \\ X_2(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} (d_{0,0}^{\text{off}})^t & d_{1,0}^{\text{off}} \frac{(d_{1,1}^{\text{off}})^t - (d_{0,0}^{\text{off}})^t}{d_{1,1}^{\text{off}} - d_{0,0}^{\text{off}}} & 0 \\ 0 & (d_{1,1}^{\text{off}})^t & 0 \\ 0 & 0 & (d_{2,2}^{\text{off}})^t \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_0(0) \\ X_1(0) \\ X_2(0) \end{pmatrix}. \quad (28)$$

4. Aplicación del modelo a los datos

En este apartado vamos a usar el ajuste propuesto en la sección 3.4, teniendo en cuenta las condiciones iniciales del modelo que tras llevar a cabo el ajuste se traducen en:

- Los parámetros no diagonales siguen siendo no negativos ya que cuando $i \neq j$ $d_{i,j}^m = W_{i \rightarrow j}^m \Delta t$ y en este caso $\Delta t = 1$.
- La condición $W_{2 \rightarrow 2}^{\text{on}} > 0$ queda $d_{2,2}^{\text{on}} > 1$ debido a que $i = j$ y por tanto $d_{i,j}^m = 1 + W_{i \rightarrow j}^m \Delta t$.

A partir de los distintos parámetros que hemos obtenido de [Hirata et al., 2010b], donde se dedujeron al analizar un conjunto de datos que no incluye la recaída, se ha realizado una simulación con matlab de los distintos tipos de pacientes donde se observa que se cumple lo analizado en el apartado 3.

4.1. Pacientes tipo 1

Para los pacientes de tipo 1 la matriz durante el tratamiento es:

$$\begin{pmatrix} X_0(t) \\ X_1(t) \\ X_2(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.956156 & 0 & 0 \\ 0.00130716 & 0.995718 & 0 \\ 5.8852 \cdot 10^{-17} & 9.01608 \cdot 10^{-17} & 1.00181 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_0(t-1) \\ X_1(t-1) \\ X_2(t-1) \end{pmatrix} \quad (29)$$

y la matriz durante el periodo de no tratamiento es:

$$\begin{pmatrix} X_0(t) \\ X_1(t) \\ X_2(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1.00223 & 0.1000 & 0 \\ 0 & 1.00392 & 0 \\ 0 & 0 & 0.8000 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_0(t-1) \\ X_1(t-1) \\ X_2(t-1) \end{pmatrix}. \quad (30)$$

Aquí se puede observar que se cumple la condición del paciente tipo 1, es decir $W_{2 \rightarrow 2}^{\text{off}} < 0$, que al hacer el ajuste resulta $d_{2,2}^{\text{off}} < 1$ y en este caso $d_{2,2}^{\text{off}} = 0.8 < 1$. Como condiciones iniciales:

$$\begin{pmatrix} X_0(0) \\ X_1(0) \\ X_2(0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 17.8395 \\ 0.77803 \\ 0.382485 \end{pmatrix} \quad (31)$$

La figura 4 muestra la simulación de matlab de un paciente tipo 1, como se estudió en el apartado anterior, se puede prevenir la recaída del paciente tipo 1 bajo el tratamiento de terapias tipo IAS. Sin embargo, bajo la terapia tipo CAS siempre acaba recayendo.

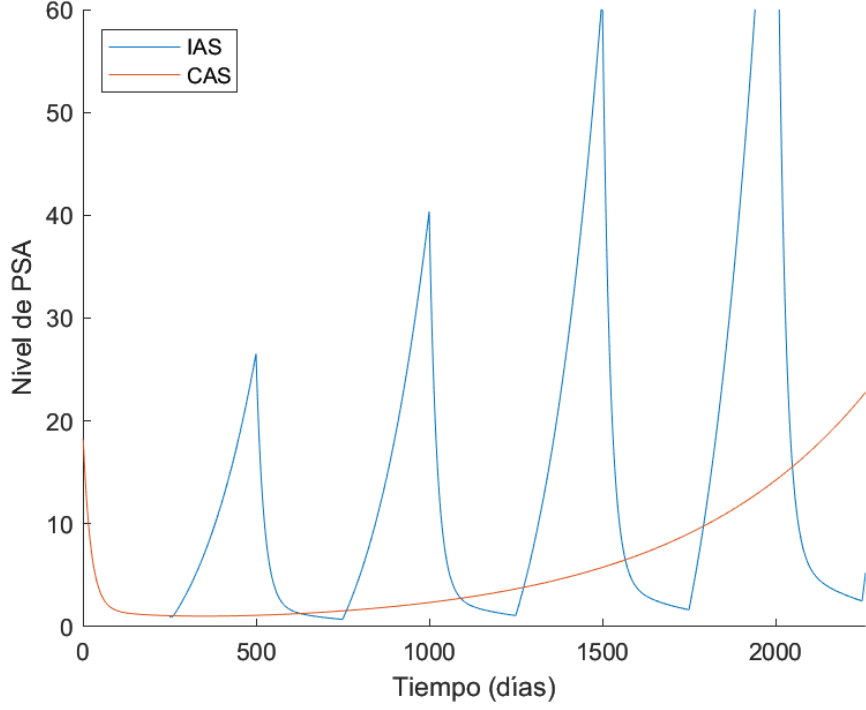


Figura 4: Simulación paciente tipo 1

4.2. Pacientes tipo 2

Para los pacientes de tipo 2 la matriz durante el periodo de tratamiento es:

$$\begin{pmatrix} X_0(t) \\ X_1(t) \\ X_2(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.925733 & 0 & 0 \\ 0.00737385 & 0.990242 & 0 \\ 0.000130721 & 4.18764 \cdot 10^{-17} & 1.00339 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_0(t-1) \\ X_1(t-1) \\ X_2(t-1) \end{pmatrix} \quad (32)$$

y la matriz durante el periodo de no tratamiento es:

$$\begin{pmatrix} X_0(t) \\ X_1(t) \\ X_2(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1.00089 & 0.1000 & 0 \\ 0 & 1.00147 & 0 \\ 0 & 0 & 1.00079 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_0(t-1) \\ X_1(t-1) \\ X_2(t-1) \end{pmatrix}. \quad (33)$$

La condiciones que se tienen que cumplir para ser paciente tipo 2 son no ser paciente de tipo 1, es decir, $d_{2,2}^{\text{off}} > 1$ y como se observa $d_{2,2}^{\text{off}} = 1.00079 > 1$ y $W_{0 \rightarrow 0}^{\text{off}} < W_{0 \rightarrow 0}^{\text{on}}$ o $W_{1 \rightarrow 1}^{\text{off}} < W_{1 \rightarrow 1}^{\text{on}}$ o $W_{2 \rightarrow 2}^{\text{off}} < W_{2 \rightarrow 2}^{\text{on}}$, que tras el ajuste queda $d_{0,0}^{\text{off}} < d_{0,0}^{\text{on}}$ o $d_{1,1}^{\text{off}} < d_{1,1}^{\text{on}}$ o $d_{2,2}^{\text{off}} < d_{2,2}^{\text{on}}$ y con estos parámetros $\forall i \in 0, 1, 2$ se cumple $d_{i,i}^{\text{off}} < d_{i,i}^{\text{on}}$.

Las condiciones iniciales son:

$$\begin{pmatrix} X_0(0) \\ X_1(0) \\ X_2(0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 13.4274 \\ 1.57261 \\ 4.57331 \cdot 10^{-15} \end{pmatrix} \quad (34)$$

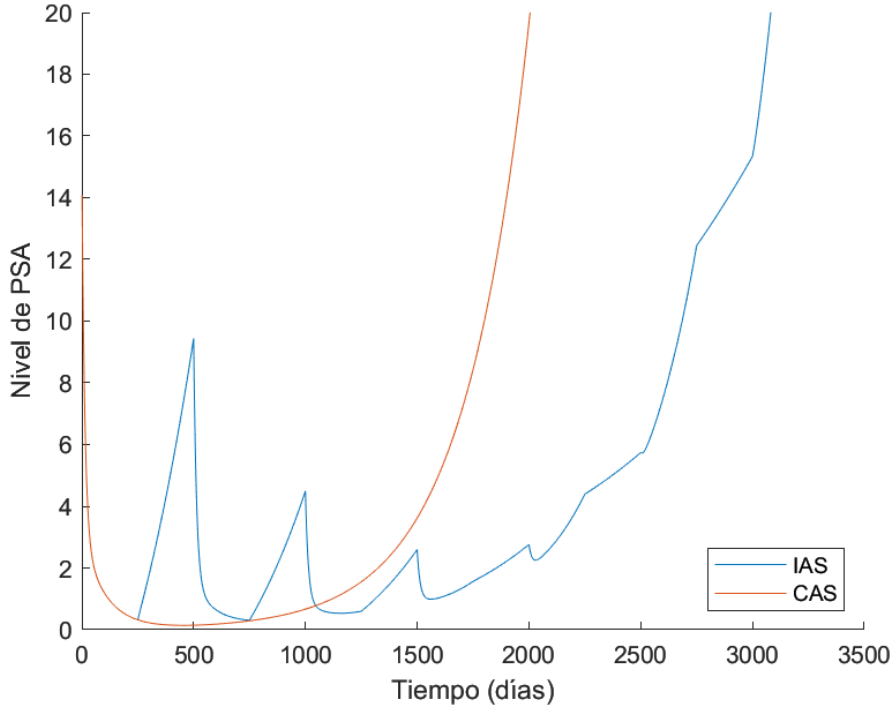


Figura 5: Simulación paciente tipo 2

En la figura 5 se representa la simulación del tipo 2 de paciente. Se observa que no se puede evitar la recaída en el paciente tipo 2, pero con la terapia IAS se puede retrasar más que si se aplican terapias tipo CAS.

4.3. Pacientes tipo 3

Para los pacientes de tipo 3 la matriz durante el periodo de tratamiento es:

$$\begin{pmatrix} X_0(t) \\ X_1(t) \\ X_2(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.931568 & 0 & 0 \\ 2.00536 \cdot 10^{-16} & 0.992614 & 0 \\ 0.00083635 & 599266 \cdot 10^{-18} & 1.00242 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_0(t-1) \\ X_1(t-1) \\ X_2(t-1) \end{pmatrix} \quad (35)$$

y la matriz durante el periodo de no tratamiento es:

$$\begin{pmatrix} X_0(t) \\ X_1(t) \\ X_2(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1.00306 & 0.1000 & 0 \\ 0 & 1.0025 & 0 \\ 0 & 0 & 1.00282 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_0(t-1) \\ X_1(t-1) \\ X_2(t-1) \end{pmatrix}. \quad (36)$$

Las condiciones que tienen que cumplirse para ser paciente tipo 3 son no ser paciente de tipo 1, es decir $d_{2,2}^{\text{off}} > 1$ y que cumplir $W_{i \rightarrow i}^{\text{off}} \geq W_{i \rightarrow i}^{\text{on}}, \forall i \in 0, 1, 2$ que tras el ajuste queda $d_{i,i}^{\text{off}} \geq d_{i,i}^{\text{on}}, \forall i \in 0, 1, 2$ y ambas se cumplen.

Las condiciones iniciales en este caso son:

$$\begin{pmatrix} X_0(0) \\ X_1(0) \\ X_2(0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 11.0236 \\ 0.976422 \\ 5.87652 \cdot 10^{-15} \end{pmatrix} \quad (37)$$

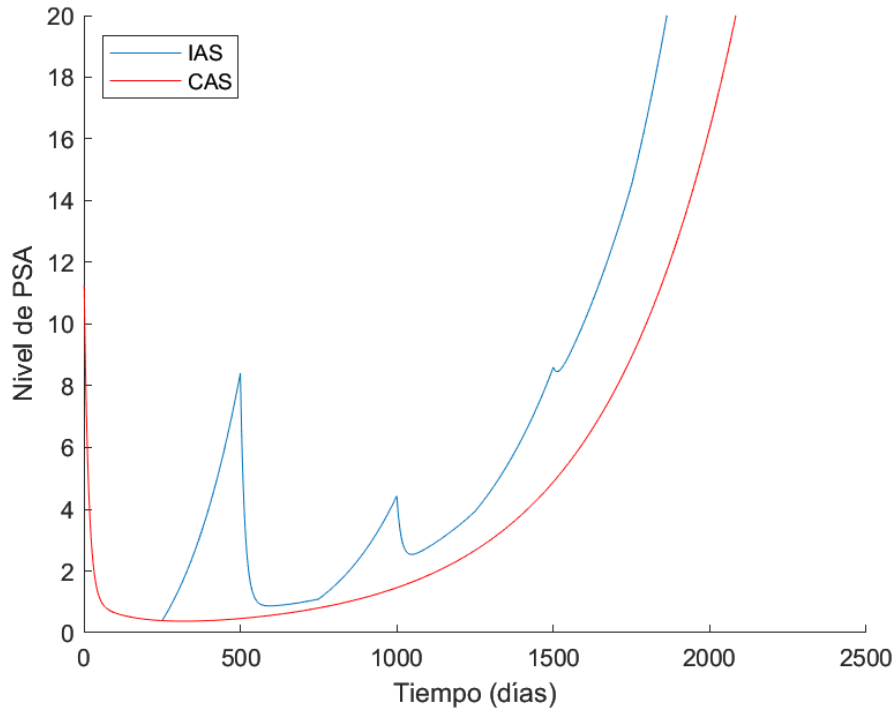


Figura 6: Simulación paciente tipo 3

Como se observa en la figura 6 en el paciente tipo 3 no se puede prevenir la recaída al igual que en el paciente tipo 2, pero sin embargo en este tipo de pacientes funciona mejor la terapia tipo CAS.

4.4. Comparación con los resultados clínicos

Tomando los conjuntos de datos de los pacientes canadienses, que fueron tratados con IAS, y se obtuvieron de un estudio fase II de las IAS [Bruchovsky et al., 2007, Bruchovsky et al., 2006, Bruchovsky et al., 2008], se puede hacer un análisis de la eficacia del método como se muestra en [Hirata et al., 2012].

Clasificación		Según el modelo matemático			Total
		Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	
Según los médicos	sin recaída	28	24	24	54
	con recaída	0	10	3	13
Total		28	34	5	67

Cuadro 1: Comparación de la clasificación obtenida por el modelo matemático con los datos obtenidos en los ensayos clínicos.

En el cuadro 1 se puede observar que existe correlación entre los datos obtenidos por el modelo y por los ensayos clínicos, sobre todo en la clasificación de los pacientes de tipo 1, ya que todos los pacientes clasificados como tipo 1 han evitado la recaída durante el tratamiento tipo IAS.

De forma similar a la clasificación de los pacientes canadienses en [Hirata et al., 2012] a partir del modelo también se clasificaron los pacientes estadounidenses y japoneses obteniéndose los siguientes resultados:

	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Total
Canadienses	31	36	5	72
Americanos	29	38	12	79
Japoneses	14	11	1	26
Total	74	85	18	177

Cuadro 2: Clasificación de los tres países estudiados

Y como se observa en el cuadro 2 la diferencia de país no es significativo en los resultados a la hora de aplicar este tipo de terapias por tanto se pueden aplicar en cualquier paciente sin importar la nacionalidad.

5. Posibles mejoras

En este apartado vamos a explicar posibles mejoras que se podrían aplicar, hablaremos de mejoras para el modelo que se ha estudiado en los apartados anteriores, mejoras en el estudio del cáncer de próstata con herramientas matemáticas y mejoras en las terapias tipo IAS.

La principal mejora que se puede aplicar en el modelo que se ha estudiado en este trabajo es intentar relajar el criterio de paciente tipo 1 de manera que se puedan dar soluciones de otro tipo ya que este criterio conlleva que el origen sea asintóticamente estable en los sistemas para el tipo de paciente tipo 1.

El objetivo principal del desarrollo de las herramientas matemáticas para el estudio del cáncer es obtener enfoques mas individualizados debido a que el cáncer de próstata es una enfermedad muy poco homogénea, y con esto se conseguiría tratar de manera mucho más optima a cada tipo de paciente.

En el caso de los pacientes tratados con terapias tipo IAS, lo más importante es intentar acortar el periodo para poder obtener los parámetros necesarios de cada paciente, ya que se necesitan dos ciclos y medio de periodo de tratamiento y no tratamiento. Para conseguir tener un conjunto de parámetros con una serie temporal más corta lo que se está estudiando es la aplicación de un método bootstrap, que es un método de remuestreo propuesto por Bradley Efron en 1979, el cual ayuda a obtener un intervalo de confianza donde poder aproximar los parámetros. Pero al intentar aplicar un método de estimación de los parámetros aparece una cierta incertidumbre.

Por tanto el objetivo principal es encontrar un modelo muy fiable para optimizar el tratamiento de forma individual para cada tipo de paciente, y para eso hay que desarrollar un modelo teniendo en cuenta la incertidumbre al estimar los parámetros en una serie de tiempo más corta que la que se plateaba en el modelo que se ha estudiado en este trabajo.

6. Conclusiones

Como se ha visto en este trabajo a partir de un modelo de ecuaciones diferenciales se puede clasificar a los pacientes de cáncer de próstata, lo que ayuda a optimizar el tratamiento para retrasar la recaída lo máximo posible e incluso evitarla como es el caso del paciente tipo 1. Además, con la aplicación de este modelo se consigue mejorar notablemente la calidad de vida de los pacientes.

Las matemáticas han demostrado, como se ha podido ver en este trabajo, que son una herramienta importante o tal vez indispensable en el estudio del cáncer de próstata. Y esto nos puede llevar a pensar que las matemáticas son también muy útiles para estudiar otros tipos de cánceres e incluso para el estudio de otro tipo de enfermedades.

Código de Matlab

```
clear all
%% Paciente tipo 1:

%Matriz durante el tratamiento
A1=[0.956156 0 0; 0.00130716 0.995718 0; 5.8852*10^(-17) 9.01608*10^(-17) 1.00181];
%Matriz del periodo sin tratamiento
B1=[1.00223 0.1000 0; 0 1.00392 0; 0 0 0.8000];
%Valores iniciales
x_0=[17.8395; 0.77803; 0.382485];

PSA1=protocolo(x_0,A1,B1,8);

for j=1:4000
    x=A1*x_0;
    CAS1(j)=x(1)+x(2)+x(3);
    x_0=x;
end

figure(1)
hold on
plot(PSA1)
plot(CAS1)
xlim([0,2260])
ylim([0,60])
xlabel('Tiempo (dias)')
ylabel('Nivel de PSA')
legend(["IAS" "CAS"],"Location","northwest")
hold off
%% Paciente tipo 2:

%Matriz durante el tratamiento
A2=[0.925733 0 0; 0.00737385 0.990242 0; 0.000130721 4.18764*10^(-17) 1.00339];
%Matriz del periodo sin tratamiento
B2=[1.00089 0.1000 0; 0 1.00147 0; 0 0 1.00079];
%Valores iniciales
x_0=[13.4274; 1.57261; 4.57331*10^(-15)];

PSA2=protocolo(x_0,A2,B2,8);

for j=1:4000
    x=A2*x_0;
    CAS2(j)=x(1)+x(2)+x(3);
    x_0=x;
end
```

```

figure(2)
hold on
plot(PSA2)
plot(CAS2)
xlim([0,3500])
ylim([0,20])
xlabel('Tiempo (dias)')
ylabel('Nivel de PSA')
legend(["IAS" "CAS"], "Location", "southeast")
hold off
%% Paciente tipo 3:

%Matriz durante el tratamiento
A3=[0.931568 0 0; 2.00536*10^(-16) 0.992614 0; 0.00083635 599266*10^(-18) 1.00242];
%Matriz del periodo sin tratamiento
B3=[1.00306 0.1000 0; 0 1.0025 0; 0 0 1.00282];
%Valores iniciales
x_0=[11.0236; 0.976422; 5.87652*10^(-15)];

[PSA3]=protocolo(x_0,A3,B3,8);

for j=1:4000
    x=A3*x_0;
    CAS3(j)=x(1)+x(2)+x(3);
    x_0=x;
end
figure(3)
hold on
plot(PSA3)
plot(CAS3,'r')
xlim([0,2500])
ylim([0,20])
xlabel('Tiempo (dias)')
ylabel('Nivel de PSA')
legend(["IAS" "CAS"], "Location", "northwest")
hold off
%%
function [PSA] = protocolo(x_0,A,B,n)
t=1;
for h=1:n
    for i=1:250
        x=A*x_0;
        PSA(t)=x(1)+x(2)+x(3);
        x_0=x;
        t=t+1;
    end
    for i=1:250

```

```
x=B*x_0;  
PSA (t) =x (1) +x (2) +x (3) ;  
x_0=x;  
t=t+1;  
end  
end  
end
```

Referencias

- [Akakura et al., 1993] Akakura, K., Bruchovsky, N., and Sullivan, L. D. (1993). Effects of Intermittent Androgen Suppression on Androgen-Dependent Tumors Apoptosis and Serum Prostate-Specific Antigen. *Cancer*, 71(9):2782–2790.
- [Bruchovsky et al., 2007] Bruchovsky, N., Klotz, L., Crook, J., and Goldenberg, S. L. (2007). Locally Advanced Prostate Cancer — Biochemical Results From a Prospective Phase II Study of Intermittent Androgen Suppression for Men With Evidence of Prostate-Specific Antigen. *Cancer*, 109(January):858–867.
- [Bruchovsky et al., 2006] Bruchovsky, N., Klotz, L., Crook, J., Malone, S., Ludgate, C., Morris, W. J., Gleave, M. E., and Goldenberg, S. L. (2006). Final Results of the Canadian Prospective Phase II Trial of Intermittent Androgen Suppression for Men in Biochemical Recurrence after Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer. *Cancer*, 107(2):389–395.
- [Bruchovsky et al., 2008] Bruchovsky, N., Klotz, L., Crook, J., Phillips, N., Abersbach, J., and Goldenberg, S. L. (2008). Quality of Life , Morbidity , and Mortality Results of a Prospective Phase II Study of Intermittent Androgen Suppression for Men with Evidence of Prostate-Specific Antigen Relapse After Radiation Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*, 6(1):46–52.
- [Guy, 2010] Guy, D. (2010). A cell kinetics model for prostate cancer and its application to clinical data and individual patients. *Journal of Theoretical Biology*, 246:420–442.
- [H. Klotz et al., 1986] H. Klotz, L., W. Herr, H., Morse, M. J., and Whitmore, W. F. J. (1986). Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer*, 58(11):2546–2550.
- [Hirata et al., 2012] Hirata, Y., Akakura, K., Higano, C. S., Bruchovsky, N., and Aihara, K. (2012). Quantitative mathematical modeling of PSA dynamics of prostate cancer patients treated with intermittent androgen suppression. *Journal of Molecular Cell Biology*, 4(3):127–132.
- [Hirata et al., 2010a] Hirata, Y., Bernardo, M., Bruchovsky, N., and Aihara, K. (2010a). Hybrid optimal scheduling for intermittent androgen suppression of prostate cancer. 045125(November 2010).
- [Hirata et al., 2010b] Hirata, Y., Bruchovsky, N., and Aihara, K. (2010b). Development of a mathematical model that predicts the outcome of hormone therapy for prostate cancer. *Journal of Theoretical Biology*, 264(2):517–527.

- [Huggins and Hodges, 1941] Huggins, C. and Hodges, C. V. (1941). Studies on Prostatic Cancer I . The Effect of Castration , of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate *.
- [Ignacio et al., 2012] Ignacio, J., Gardiner, M., and Secin, F. (2012). Evidencias del screening de cáncer de próstata con PSA. *Revista Argentina de Urologia*, 77(3):152–156.
- [Jackson, 2004] Jackson, T. L. (2004). A Mathematical Investigation of the Multiple Pathways to Recurrent Prostate Cancer : Comparison with Experimental Data. *Neoplasia*, 6(6):697–704.
- [Liberzon, 2003] Liberzon, D. (2003). *Switching in Systems and Control*. Boston: Birkhäuser.
- [Miyamura et al., 2008] Miyamura, A., Gouhei, I., Takeuchi, T., and Aihara, K. (2008). A Mathematical Model of Intermittent Androgen Suppression for Prostate Cancer. pages 593–614.
- [QIAN et al., 2008] QIAN, G., TAO, Y., and KAZUYUKI, A. (2008). Mathematical modelling of prostate tumor growth under intermittent androgen suppression with partial differential equations. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 18:3789–3797.
- [Takashi and Kazuyuki, 2008] Takashi, S. and Kazuyuki, A. (2008). A nonlinear model with competition between prostate tumor cells and its application to intermittent androgen suppression therapy of prostate cancer. *Mathematical Biosciences*, 214(1-2):134–139.