

XIX CONFERENCIA DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL (CAEPIA 20/21)

SEPTIEMBRE 22-24

MÁLAGA, ESPAÑA

E. Alba, F. Chicano, G. Luque, R. Gil-Merino, C. Cotta, D. Camacho,
M. Ojeda-Aciego, S. Montes, A. Troncoso, J. Riquelme, E. Onaindia,
M.J. del Jesús, J.A. Gámez, A. Bugarín, M. Marcos, A. Ledezma,
J.P. Llerena, J. Echanobe, J. Toutouh, S. Muiños (Eds.)



XIX Conferencia de la Asociación Española para la Inteligencia Artificial CAEPIA 20/21

22-24 de septiembre de 2021

Málaga, España

ENRIQUE ALBA, FRANCISCO CHICANO, GABRIEL LUQUE, RODRIGO
GIL-MERINO, CARLOS COTTA, DAVID CAMACHO, MANUEL OJEDA-ACIEGO,
SUSANA MONTES, ALICIA TRONCOSO, JOSÉ RIQUELME, EVA ONAINDIA,
MARÍA JOSÉ DEL JESÚS, JOSÉ ANTONIO GÁMEZ, ALBERTO BUGARÍN, MAR
MARCOS, AGAPITO LEDEZMA, JUAN PEDRO LLERENA, JAVIER ECHANOBE,
JAMAL TOUTOUH, SANTIAGO MUIÑOS



Editores

Enrique Alba
Universidad de Málaga
Málaga, España

Gabriel Luque
Universidad de Málaga
Málaga, España

Carlos Cotta
Universidad de Málaga
Málaga, España

Manuel Ojeda-Aciego
Universidad de Málaga
Málaga, España

Alicia Troncoso
Universidad Pablo de Olavide
Sevilla, España

Eva Onaindia
Universidad Politécnica de Valencia
Valencia, España

José Antonio Gámez
Universidad de Castilla La Mancha
Albacete, España

Mar Marcos
Universitat Jaume I
Castellón de la Plana, España

Juan Pedro Llerena
Universidad Carlos III de Madrid
Madrid, España

Jamal Toutouh
Universidad de Málaga
Málaga, España

Francisco Chicano
Universidad de Málaga
Málaga, España

Rodrigo Gil-Merino
Universidad de Málaga
Málaga, España

David Camacho
Universidad Politécnica de Madrid
Madrid, España

Susana Montes
Universidad de Oviedo
Oviedo, España

José Riquelme
Universidad de Sevilla
Sevilla, España

María José del Jesús
Universidad de Jaén
Jaén, España

Alberto Bugarín
Universidad de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela, España

Agapito Ledezma
Universidad Carlos III de Madrid
Madrid, España

Javier Echanobe
Universidad del País Vasco
Bilbao, España

Santiago Muiños
Centro Tecnológico AIMEN
Pontevedra, España

ISBN: 978-84-09-30514-8

© Los autores, 2021

Calibración probabilística de un modelo de crecimiento del cáncer de vejiga teniendo en cuenta la incertidumbre de los datos

Juan-C. Cortés

*Instituto Universitario de Matemática Multidisciplinar
Universitat Politècnica de València
Valencia, España
jccortes@imm.upv.es*

Elena López-Navarro

*Instituto Universitario de Matemática Multidisciplinar
Universitat Politècnica de València
Valencia, España
ellonal@upvnet.upv.es*

Ana Moscardó-García

*Instituto Universitario de Matemática Multidisciplinar
Universitat Politècnica de València
Valencia, España
amosgar@alumni.uv.es*

Rafael-J. Villanueva

*Instituto Universitario de Matemática Multidisciplinar
Universitat Politècnica de València
Valencia, España
rjvillan@imm.upv.es*

Abstract—El carcinoma vesical o cáncer de vejiga es una de las enfermedades malignas más comunes del sistema urinario y una neoplasia altamente agresiva. Los tumores se pueden extirpar a través de una Resección Transuretral, un procedimiento endoscópico quirúrgico que se considera cirugía menor. Sin embargo, este cáncer se caracteriza por la recurrencia para más de la mitad de los pacientes, esto es, el tumor aparece de nuevo después de un tiempo y puede progresar.

En este trabajo se propone considerar un modelo lineal de crecimiento tumoral en el que se tenga en cuenta la incertidumbre y los errores en las medidas de los tamaños de los tumores, que se considerarán como variables aleatorias, teniendo en cuenta la reducción de los tamaños tras las resecciones.

Asignando variables aleatorias apropiadas a los tamaños del tumor en diversos instantes temporales, las muestrearemos y calibraremos el modelo usando el algoritmo Particle Swarm Optimization (PSO). Si realizamos este procedimiento un número alto de veces, estimaremos la distribución de probabilidad de los parámetros del modelo al tiempo que las estimaciones de las distribuciones que devuelve el modelo (model output) en los instantes temporales en los que tenemos datos, sean lo más parecidos posible a las variables aleatorias que representan dichos datos.

Una buena calibración permitirá hacer predicciones ajustadas de utilidad para los urólogos en su práctica clínica diaria, conociendo de antemano la evolución del tumor del paciente para administrar tratamientos más adecuados y seleccionar mejores tiempos de seguimiento y revisión.

Index Terms—Cáncer de vejiga, Modelo de Crecimiento, Calibración, Cuantificación de la Incertidumbre, Optimización

I. INTRODUCCIÓN

El carcinoma vesical o cáncer de vejiga es una de las enfermedades malignas más comunes del sistema urinario y una neoplasia altamente agresiva [1], [2]. Las estimaciones

anuales en todo el mundo son 429.000 nuevos casos y 165.000 muertes. La incidencia es aproximadamente 3 veces mayor en los hombres que en las mujeres. Además, los frecuentes exámenes cistoscópicos resultan ser muy costosos para el sistema de salud pública. De hecho, entre todos los tipos de cáncer, el cáncer de vejiga conlleva el coste más alto por paciente desde el diagnóstico hasta la muerte [3].

En Europa y América del Norte, más del 90% de los cánceres de vejiga son carcinoma urotelial. Estos tumores se estadifican mediante el sistema Tumor-Nodo-Metástasis (sistema TNM): T describe el alcance de la invasión local, N describe si el tumor se ha diseminado a los ganglios linfáticos locales y M describe la diseminación metastásica distante.

Se definen dos grupos principales con resultados clínicos diferentes: el cáncer de vejiga no músculo invasivo (NMIBC, non muscle invasive bladder carcinoma) y el cáncer de vejiga músculo invasivo (MIBC). NMIBC incluye tumores que no han penetrado en la membrana epitelial (estadio Ta), aquellos que invaden la submucosa pero no el músculo (estadio T1), y el carcinoma in situ (CIS).

Alrededor del 80% de los pacientes diagnosticados con este cáncer presentan un carcinoma no invasivo que se puede manejar a través de una Resección Transuretral o RTU, un procedimiento endoscópico quirúrgico para extirpar el tumor de la parte interna de la vejiga [5]. En este procedimiento, se introduce un catéter por la uretra hasta llegar a la vejiga. Con una cámara conectada a la parte superior del catéter, el tumor se encuentra mediante una inspección visual y luego se extrae con un escalpelo. Como no hay necesidad de cortar en el abdomen, se considera una cirugía menor.

Después de la RTU, el tratamiento típico consiste en instilaciones del Bacilo Calmette-Guérin (BCG, bacilo de la tuberculosis) en la vejiga, con el objetivo de que el BCG

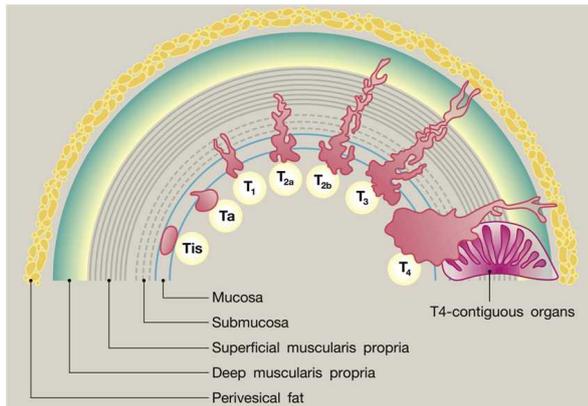


Fig. 1. Tipos de carcinoma vesical según el sistema TNM [4]. Los cánceres no músculo invasivo NMIBC, primeros estadios de la evolución del tumor, corresponden a los tres primeros que aparecen a la izquierda de la figura.

estimule la respuesta inmune del paciente contra el cáncer y entonces, las células cancerosas puedan ser eliminadas [6]. Cuando se administran estas instilaciones, las células de BCG se unen a las células uroteliales y las células cancerosas de la vejiga las internalizan. Debido a esto, las células cancerosas de la vejiga liberan sustancias tales como citoquinas y antígenos que promueven la generación de células inmunitarias contra el cáncer [6].

El cáncer de vejiga se caracteriza por la recurrencia para más de la mitad de los pacientes: el tumor aparece de nuevo después de un tiempo y puede progresar para convertirse en un cáncer músculo-invasivo. Es entonces cuando los tratamientos se vuelven más agresivos, incluyendo la extirpación de la vejiga para evitar la propagación del cáncer a otras partes del cuerpo [7].

Sin embargo, a pesar de los avances en las técnicas de biología molecular [8] y el conocimiento de las etapas del cáncer y los tratamientos [9], [10], todavía no se conocen los mecanismos de la evolución del cáncer de vejiga en pacientes particulares, por qué y cuándo algunos de ellos se curan y otros tienen recurrencias. De hecho, los protocolos de tratamiento esencialmente no han cambiado en los últimos 25 años.

Con la idea de mejorar el conocimiento de la evolución del cáncer, en los últimos tiempos se vienen desarrollando modelos matemático-computacionales que permiten simular dicha evolución [11]. En esta línea, nuestro objetivo es considerar un modelo sencillo de crecimiento tumoral que pueda ayudar a los urólogos en su práctica clínica diaria, que les permitan tener un conocimiento lo más ajustado y personalizado de la evolución de la enfermedad en cada paciente.

Para esto consideraremos los datos proporcionados de la evolución y tratamientos aplicados a un paciente determinado. Habitualmente, los tamaños de los tumores se estiman mediante evaluación visual, por lo que los datos proporcionados estarán sometidos a errores (incertidumbre).

El modelo que vamos a usar será un modelo sencillo de crecimiento lineal de primer orden cuyos parámetros habrá que calibrar teniendo en cuenta la incertidumbre de los datos

y las RTUs realizadas al paciente. Así, el modelo describirá la dinámica del cáncer de vejiga del paciente, de modo que si conseguimos una buena calibración, podríamos predecir la evolución de su enfermedad. Este enfoque novedoso en el mundo del cáncer de vejiga, abre la posibilidad de conocer la evolución de la enfermedad de un paciente particular, determinar con tiempo fechas de controles y seguimientos, planificar las RTUs o cuál es el mejor momento para aplicar un cierto tratamiento, como las instilaciones de BCG.

II. DATOS

En la Comunidad Valenciana, un paciente acude al médico de familia o a las urgencias del hospital cuando empieza a orinar sangre (hematuria). Entonces, el paciente se dirige al urólogo, quien, mediante ecografías o una cistoscopia, diagnóstica si hay un tumor dentro de la vejiga. Si es así, el paciente es tratado por los médicos del Departamento de Urología. En nuestro caso, hemos trabajado con médicos pertenecientes al Hospital Universitari i Politènic La Fe. Los médicos recogen tejidos biológicos de pacientes que padecen cáncer de vejiga de un estadio no músculo-invasivo. Cuando, por el tamaño del tumor, se estima que hay que intervenir y resecarlo, el protocolo habitual es

- realizar una RTU al paciente;
- tras la RTU, el médico especialista en anatomía-patología, observa el tumor, mide el tamaño del mismo (diámetro) y la respuesta inmune en el microambiente tumoral mediante el recuento de células inflamatorias (CD3, CD20, CD56, CD68, CD138, FoxP3 y triptasa). Con los datos recogidos, el médico anatomopatólogo informa al urólogo para que esté al corriente de la situación del paciente;
- administrar instilaciones de BCG;
- realizar citologías y cistoscopias para control de seguimiento y revisiones.

En caso de recidiva (recurrencia del cáncer de vejiga), los médicos repiten el ciclo descrito arriba hasta que el paciente esté completamente curado o el cáncer haya aumentado su tamaño e invadido la capa muscular de la vejiga. En este último caso, hay que aplicar tratamientos más agresivos, como hemos mencionado anteriormente.

De entre los pacientes disponibles, hemos elegido uno de la base de datos del Departamento de Urología del Hospital Universitari i Politènic La Fe para nuestro propósito. Los datos disponibles de este paciente se recogen y resumen en la Tabla I tal cual aparecen en las notas facilitadas.

Como ya hemos indicado, la medición realizada del diámetro del tumor suele ser visual. Aunque los errores en la apreciación visual no suelen ser determinantes para que el urólogo no tenga una idea bastante clara sobre la evolución del cáncer, a efectos del estudio que vamos a realizar, asumiremos: 1) si el tamaño viene dado por un rango, tomaremos la media como tamaño del tumor; 2) un error de medida del 25% del valor observado, esto es, $\sigma_t^2 = 0.25\mu_t$, donde μ_t es el valor medido del diámetro del tumor (Tabla II), para $t = t_0, \dots, t_5$.

Para cuantificar la incertidumbre de los datos, vamos a considerar que los datos son una variable aleatoria normal

TABLE I

DATOS CORRESPONDIENTES DE UN PACIENTE QUE FUE DIAGNOSTICADO A PRIMEROS DE MARZO DE 2012. DESDE ENTONCES, SE LE HAN PRACTICADO TRES RTU Y HA SIDO TRATADO CON TRES SESIONES DE INSTILACIONES DE BCG, CADA UNA DE ELLAS DESPUÉS DE CADA RTU.

Instante temporal	Día	Fecha	Procedimiento	Diámetro μ_t del tumor
$t = t_0$	$t = 0$	01/Mar/2012	Ecografía	3-5 mm
$t = t_1$	$t = 105$	14/Jun/2012	RTU	25 mm
$t = t_2$	$t = 1081$	15/Feb/2015	Citoscopia	1-2 mm
$t = t_3$	$t = 1153$	28/Abr/2015	RTU	5 mm
$t = t_4$	$t = 1796$	30/Ene/2017	Citoscopia	20 mm
$t = t_5$	$t = 1839$	14/Mar/2017	RTU	30-35 mm

(Gaussiana) de media el valor del dato y la varianza el error del 25%. En la Tabla II hay un resumen de los datos, el error asumido y la variable aleatoria que modeliza la incertidumbre de los datos.

TABLE II
MEDIA, VARIANZA Y VARIABLE ALEATORIA QUE MODELA LA INCERTIDUMBRE DE LOS DATOS DE LA TABLA I.

t	Media μ_t	Varianza σ_t^2	Distribución normal
$t = 0$	4	1	$N(4, 1)$
$t = 105$	25	6.25	$N(25, 6.25)$
$t = 1081$	1.5	0.375	$N(1.5, 0.375)$
$t = 1153$	5	1.25	$N(5, 1.25)$
$t = 1796$	20	5	$N(20, 5)$
$t = 1839$	32.5	8.125	$N(32.5, 8.125)$

III. MODELO

Vamos a usar un modelo lineal discreto de primer orden para modelizar el crecimiento del tumor. Como hemos visto, el crecimiento del tumor se interrumpe cada vez que hay una RTU, cuando empieza a crecer nuevamente partiendo de una nueva situación inicial. Por esto, aunque el modelo de crecimiento sea el mismo, tras cada RTU la condición inicial cambia, lo que nos obliga a definir el modelo en 3 partes.

Tomaremos el paso temporal t de un día, y sea $T(t)$ el diámetro del tumor el día t , y como aparece en la Tabla I, $t_0 = 1$ de marzo de 2012, $t_1 = 14$ de junio de 2012, $t_3 = 28$ de abril de 2015 y $t_5 = 14$ de marzo de 2017. Llamaremos t_1^-, t_3^-, t_5^- a los instantes justo antes de la RTU y t_1^+, t_3^+, t_5^+ justo después de la RTU. Así, el crecimiento del tumor seguirá las ecuaciones

$$T(t + 1) = T(t) + k_1 T(t), T(t_0) = T_0, \quad t \in [t_0, t_1^-], \quad (1)$$

$$T(t + 1) = T(t) + k_2 T(t), T(t_1^+) = T_1, \quad t \in [t_1^+, t_3^-], \quad (2)$$

$$T(t + 1) = T(t) + k_3 T(t), T(t_3^+) = T_2, \quad t \in [t_3^+, t_5^-], \quad (3)$$

donde k_i y T_i , $i = 1, 2, 3$, son las tasas de crecimiento en cada período y los diámetros iniciales de los tumores para cada período, respectivamente.

En el modelo (1)-(3), T_0 es la variable aleatoria $N(4, 1)$. Sin embargo, k_1, k_2, k_3 y T_1, T_2 son variables aleatorias desconocidas que tendremos que estimar usando una técnica computacional que precisará de repetidos calibrados mediante el algoritmo Particle Swarm Optimization (PSO).

IV. CALIBRADO PROBABILÍSTICO

Para estimar las variables aleatorias desconocidas, lo haremos por partes.

- 1) Primer período entre RTUs, $[t_0, t_1^-]$, con la ecuación (1), donde estimaremos k_1 conociendo T_0 y $T(t_1^-)$.
- 2) Segundo período entre RTUs, $[t_1^+, t_3^-]$, con la ecuación (2), habrá que determinar k_2 y T_1 sabiendo $T(t_2)$ y $T(t_3^-)$.
- 3) Tercer período entre RTUs, $[t_3^+, t_5^-]$, con la ecuación (3), de forma análoga, tendremos que estimar k_3 y T_2 sabiendo $T(t_4)$ y $T(t_5^-)$.

El método de estimación en la primera parte, que es el más sencillo será como sigue. La solución de la ecuación discreta $T(t + 1) = T(t) + k_1 T(t)$, $T(t_0) = T_0$ es $T(t) = T_0 k_1^t$. Si en $t = 105$ el valor de $T(105) = T_{105}$, podemos despejar k_1 como

$$k_1 = \sqrt[105]{\frac{T_{105}}{T_0}} \quad (4)$$

Así, si obtenemos K pares de muestras (m_0, m_1) de las variables aleatorias conocidas T_0 y $T(t_1^-)$, usando la expresión (4) tendremos K valores del parámetro $k_1 = \sqrt[105]{\frac{m_1}{m_0}}$, de los cuales podremos obtener una estimación de la variable aleatoria k_1 .

Aunque el razonamiento aplicado para la primera parte podría ser extrapolable a la segunda y tercera parte, vamos a usar una técnica diferente donde precisaremos del algoritmo PSO para realizar un calibrado probabilístico. Este cambio de técnica lo hacemos porque queremos comprobar cómo funciona esta técnica en un modelo sencillo para el caso en que cuando se desee aplicar a modelos más complejos donde la solución sea desconocida, tengamos ciertas garantías de que pueda devolver resultado ajustados. Debemos mencionar que, aunque el modelo es sencillo, el hecho de que sea un modelo exponencial puede dificultar el calibrado por la sensibilidad de los parámetros, esto es, pequeños cambios en los parámetros del modelo puede convertirse en cambios exponenciales en el output del modelo.

La estimación de los parámetros de la segunda parte se realiza como sigue. Aquí, obtendremos K pares de muestras (m_2, m_3) de las variables aleatorias conocidas T_2 y $T(t_3^-)$. Calibraremos el modelo, utilizando PSO, para obtener K valores del parámetro k_2 y de la condición inicial en el instante t_1^+ de forma que

$$F(k_2) = |T(t_2) - m_2| + |T(t_3^-) - m_3| \quad (5)$$

sea lo mínimo posible. Debemos tener en cuenta que la fórmula del error (5) aproxima mejor los valores más grandes. Esto está pensado a propósito, porque deseamos mejor precisión cuando el tumor es grande, ya que es cuando la decisión de realizar la RTU debe tomarse.

Para la tercera parte, la técnica es análoga a la segunda, pero las muestras (m_4, m_5) se obtienen de T_4 y $T(t_5^-)$, para

obtener K valores del parámetro k_3 y de la condición inicial en el instante t_3^+ que minimice $|T(t_4) - m_4| + |T(t_5) - m_5|$.

El objetivo es obtener una gran cantidad de muestras de datos para cubrir al máximo todas las combinaciones probables de crecimiento del tumor en cada período entre RTUs. Luego, con la calibración, se espera capturar la incertidumbre de los datos dada por las muestras e , indirectamente, obtener los valores de los parámetros del modelo que estiman su distribución de probabilidad como variables aleatorias. Este último aspecto es muy novedoso, porque habitualmente, los autores asumen conocida la variable aleatoria que representa la incertidumbre de los parámetros.

El algoritmo de PSO utilizado es una versión estándar con una aleatoriedad del 5%, esto es, que el 5% de las partículas actualizadas se descartarán y se sustituirán por una partícula aleatoria nueva. Además, controlamos que las partículas no se salgan del espacio de parámetros determinado.

V. RESULTADOS

En los tres períodos, hemos muestreado $K = 1000$ veces las distribuciones de probabilidad normales de los datos en $t = 0$ y $t = 105$ (Tabla II). En el primer período, hemos obtenido los valores de k_1 mediante la expresión (4) y su histograma puede verse en la gráfica de la izquierda de la Fig. 2.

Para el segundo período hemos calibrado con PSO $K = 1000$ muestras de las distribuciones de probabilidad de los datos para $t = t_2 = 1081$ y $t = t_3 = 1153$. En cada PSO realizamos 1000 generaciones. El histograma de la tasa de crecimiento k_2 aparece en la gráfica de en medio de la Fig. 2.

Y en el tercer período, de forma análoga para $t = t_4 = 1796$ y $t = t_5 = 1839$. El histograma de la tasa de crecimiento k_3 aparece en la gráfica de la derecha de la Fig. 2. La media de k_1 es 1.0175, la de k_2 es 1.0172 y la de k_3 es 1.0105, con lo que puede apreciarse un descenso en las medias de las tasas de crecimiento cada vez que se le hace al paciente una RTU. Sin embargo, el histograma para k_3 es binodal, lo que parece indicar que el tamaño del tumor puede tener una tendencia decreciente y quizás desaparecer, o de tendencia creciente y pasar a un estadio más agresivo. Siguiendo con esta idea y como las distribuciones de k_1 , k_2 y k_3 tienen solapes, esto puede reflejar la incertidumbre existente sobre la evolución del tamaño de los tumores y el hecho mencionado en la introducción sobre que la mitad de los pacientes tienen tumores recurrentes.

En los períodos 2 y 3, también ajustamos las correspondientes condiciones iniciales $t_1^+ = 105$ y $t_3^+ = 1153$ tras la RTU. Sus histogramas de densidad pueden verse en la Fig. 3. Aunque la probabilidad se acumula en los extremos, el de la izquierda es cercano a cero, lo que indica que la probabilidad de que el urólogo haya hecho un buen trabajo eliminando todo lo posible el tumor, es alta. La acumulación en los extremos de la izquierda puede explicarse por la sensibilidad que puede tener el modelo respecto a la condición inicial, porque la variación es de 0.1 milímetros en el tamaño inicial.

En las Figs. 4 y 5 se puede apreciar el ajuste conseguido con la aplicación de la técnica descrita. En la Fig. 4 con

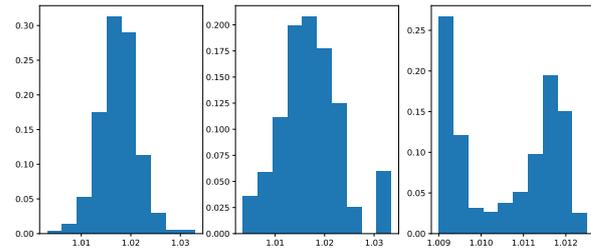


Fig. 2. Histogramas normalizados de las tasas de crecimiento construidas con los $K = 1000$ calibrados del modelo. k_1 tasa del primer período, gráfica de la izquierda; k_2 tasa del segundo período, gráfica de en medio; k_3 tasa del tercer período, gráfica de la derecha. Las medias de los k_1 , k_2 y k_3 son 1.0175, 1.0172 y 1.0105, respectivamente, que refleja un descenso en la tasa de crecimiento tras cada RTU.

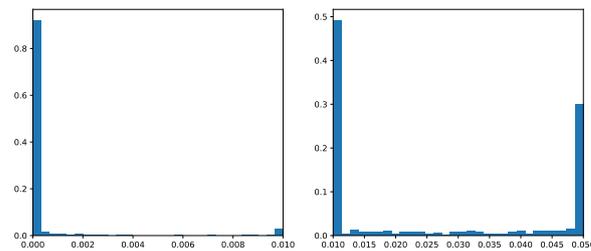


Fig. 3. Histogramas normalizados de lo que queda de tumor vesical tras las RTUs para $t_1^+ = 105$ y $t_3^+ = 1153$.

las funciones de densidad de probabilidad de los datos y el histograma del output del modelo, y en la Fig. 5, con las funciones e histograma acumulados.

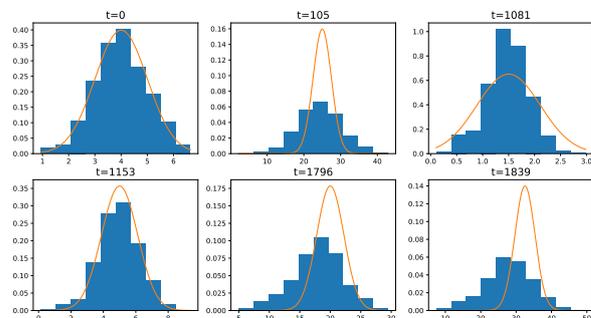


Fig. 4. Comparación entre los histogramas generados por las salidas del modelo y la función de densidad de probabilidad asignada a los datos (Tabla II).

Si bien la aproximación es razonable, puede apreciarse que tomar $K = 1000$ no parece ser suficiente para poder tener una buena aproximación y deberíamos haber tomado más. No obstante, la técnica propuesta parece prometedora, y esperamos mejoras sustanciales en las aproximaciones aumentando el valor de K .

VI. CONCLUSIÓN

En este trabajo planteamos un modelo de crecimiento de cáncer vesical donde consideramos la reducción, y posible desaparición, del tumor mediante la intervención conocida

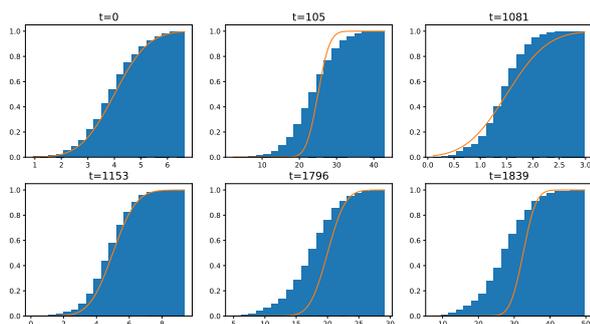


Fig. 5. Comparación entre los histogramas acumulados generados por las salidas del modelo y la función de densidad de probabilidad acumulada asignada a los datos (Tabla II).

como Resección Transuretral o RTU. Las RTUs generan saltos en la continuidad del crecimiento del cáncer, por lo que hemos de considerar el modelo dividido en los 3 períodos entre RTUs.

A partir de aquí, con los datos disponibles y su error intrínseco, hemos asignado variables aleatorias a esos datos usando distribuciones normales (Gaussianas). Así, hemos diseñado una técnica probabilística para el calibrado del modelo utilizando una versión del algoritmo Particle Swarm Optimization (PSO). Esta técnica consiste en muestrear de las distribuciones de los datos, verosímiles tamaños del tumor determinados por las distribuciones normales y calibrar el modelo. Si repetimos este proceso de muestreo-calibración un número suficiente de veces, nos aseguramos que el modelo se acerque en los instantes en los que tenemos datos a sus distribuciones de probabilidad, al tiempo que obtenemos un estimación de la distribución de probabilidad de los parámetros, cuestión de máximo interés, pero poco considerada en la literatura.

Los cálculos realizados para el calibrado nos podrían permitir hacer predicciones sobre la evolución del tumor tras la tercera RTU y estimar cuándo se alcanzarán diámetros de tumor que deban ser preocupantes o, al menos, deban ser revisados.

Aunque el resultado obtenido parece prometedor, el número de iteraciones de PSO como el número de muestras que hay que calibrar, parecen factores importantes en los que habrá que alcanzar un equilibrio que no aumente mucho el coste computacional y tener resultados de calidad. Por otra parte, esta técnica debe probarse con modelos más complejos donde el calibrado y el tratamiento no sean tan sencillos para ver como funciona el algoritmo y valorar si es necesario realizar sobre los valores obtenidos de los parámetros del modelo, alguna selección.

REFERENCES

- [1] "Official Site for Spanish Medic Oncology Society," <https://www.seom.org>, accessed: 25/09/2018.
- [2] R. T. Greenlee, M. B. Hill-Harmon, T. Murray, and M. Thun, "Cancer statistics, 2001," *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 51, no. 1, pp. 15–36, Jan 2001. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3322/canjclin.51.1.15>
- [3] E. B. Avritscher, C. D. Cooksley, H. B. Grossman, A. L. Sabichi, L. Hamblin, C. P. Dinney, and L. S. Elting, "Clinical model of lifetime cost of treating bladder cancer and associated complications," *Urology*, vol. 68, no. 3, pp. 549–553, Sep. 2006. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.03.062>
- [4] M. Yazbek-Hanna, P. Whelan, and S. Jain, "Bladder cancer," *Medicine*, vol. 44, no. 1, pp. 52–55, Jan. 2016. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2015.10.008>
- [5] R. Devere White and E. Stapp, "Predicting prognosis in patients with superficial bladder cancer," *ONCOLOGY*, vol. 12, no. 12, pp. 1717–1723, 1998. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9874845/>
- [6] G. Redelman-Sidi, M. S. Glickman, and B. H. Bochner, "The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer—a current perspective," *Nature Reviews Urology*, vol. 11, no. 3, pp. 153–162, feb 2014. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.15>
- [7] S. Holmang, H. Hedelin, C. Anderstrom, and S. L. Johansson, "The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages TA and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years," *The Journal of Urology*, vol. 153, no. 6, pp. 1823–1827, jun 1995. [Online]. Available: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)67321-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)67321-x)
- [8] F. Audenet, K. Attalla, and J. P. Sfakianos, "The evolution of bladder cancer genomics: What have we learned and how can we use it?" *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, mar 2018. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.02.017>
- [9] "Bladder Cancer Treatment (PDQ)-Health Professional Version," <https://www.cancer.gov/types/bladder/hp/bladder-treatment-pdq>, accessed: 25/09/2018.
- [10] "Bladder Cancer Treatment (PDQ)-Patient Version," <https://www.cancer.gov/types/bladder/patient/bladder-treatment-pdq>, accessed: 25/09/2018.
- [11] H. Enderling and K. A. Rejniak, "Simulating cancer: Computational models in oncology," *Frontiers in Oncology*, vol. 3, 2013. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00233>