

Estimação de Parâmetros de um Modelo Matemático de Crescimento de Células Tumorais Mamárias Sob Tratamento

Maria Eliza Antunes¹
IBB/UNESP, Botucatu, SP
Izabel C. R. Silva²
FCE/UnB, Brasília, DF
Paulo F. A. Mancera³
IBB/UNESP, Botucatu, SP

Resumo. O câncer de mama é o mais incidente no mundo segundo dados da Organização Mundial da Saúde. A doença apresenta diferentes fatores de risco, resultados e resposta aos tratamentos. Através de um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias, realizamos análise de estabilidade local e estimamos parâmetros relacionados ao crescimento das células cancerosas e seu tratamento, utilizando dados experimentais de duas linhagens celulares de câncer de mama tratadas com paclitaxel e citrato de rádio (II). O modelo conseguiu representar o conjunto de dados experimentais em todos os casos apresentados, sendo que para a linhagem MDA-MB-231, o RMSE (do inglês, *root mean squared error*, raiz quadrada do erro médio) associado ao processo de estimação foi menor e o ICC (do inglês, *intraclass correlation coefficient*) foi maior.

Palavras-chave. Câncer de Mama, Modelagem Matemática, Quimioterapia, Linhagem Celular.

1 Introdução

Segundo dados publicados pela Organização Mundial da Saúde em 2021, o câncer de mama é o mais diagnosticado no mundo [9]. No Brasil, é o mais incidente em todas as regiões (excluindo-se os casos de câncer de pele não melanoma), tendo 66.280 novos casos estimados para cada ano do triênio 2020-2022, o que representa cerca de 61 casos para cada 100 mil mulheres [5]. A doença, de um ponto de vista biológico, é originada por inúmeras mudanças genéticas que alteram diversos eventos celulares como a proliferação, apoptose e angiogênese, características essenciais que definem o câncer [4].

Por se tratar de uma doença heterogênea, o câncer de mama apresenta diferentes fatores de risco, resultados e resposta aos diferentes tipos de tratamento. Nas últimas décadas, houve um esforço para compreender a história natural da doença e desenvolver e estudar estratégias de controle do tumor primário e metastático. Isso pode ser feito através do uso de modelos matemáticos, objetos que possuem a capacidade de descrever um sistema a partir da abstração e do formalismo matemático. Através desses modelos é possível realizar análises e conseqüentemente extrapolar situações originalmente analisadas, permitindo previsões, manipulação de hipóteses e descrição quantitativa de associações entre diferentes componentes de um sistema [1]. No contexto do câncer, a modelagem matemática auxilia na compreensão e previsão de eventos como o crescimento tumoral, além de permitir a busca de uma otimização entre protocolos terapêuticos, por exemplo.

¹maria.antunes@unesp.br

²belbiomedica@gmail.com

³paulo.mancera@unesp.br

O objetivo deste trabalho foi realizar uma análise de estabilidade local e estimar parâmetros de um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias, que buscou descrever o crescimento tumoral de duas linhagens celulares de câncer de mama sob dois tratamentos distintos. Para isso, dados experimentais foram utilizados.

2 Modelo matemático

Apresentamos a seguir o modelo matemático proposto, onde não levamos em conta a população de células normais. Baseado em [3] e considerando o número de células cancerosas, $N(t)$, e a concentração do agente quimioterápico, $Q(t)$, o modelo é dado por:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{k}\right) - \mu(1 - e^{-Q})N, \\ \frac{dQ}{dt} = q - \lambda Q. \end{cases} \quad (1)$$

O parâmetro r denota a taxa de crescimento das células cancerosas, enquanto k representa a capacidade de suporte do tumor. O parâmetro μ é a taxa de tratamento das células cancerosas, ou seja, o termo $\mu(1 - e^{-Q})N$ representa a quantidade de células cancerosas eliminadas pelo tratamento utilizado. Assumimos que a droga mata todos os tipos de células e possui uma curva de resposta exponencial do tipo $F(Q) = \mu(1 - e^{-Q})$. Por fim, q representa a dose única de quimioterápico e λ denota a taxa de eliminação da droga.

3 Resultados e Discussão

Utilizando o modelo, a análise de estabilidade local e o processo de estimação de parâmetros são apresentados a seguir.

3.1 Análise de estabilidade local

Resolvendo o sistema (1) igualado à zero, obtemos dois pontos de equilíbrio:

- $P_1 = \left(0, \frac{q}{\lambda}\right)$: tratamento eficaz em eliminar células cancerosas,
- $P_2 = \left(\frac{k(\alpha - \mu + r)}{r}, \frac{q}{\lambda}\right)$: tratamento ineficaz em eliminar células cancerosas,

em que $\alpha = \mu \exp\left(-\frac{q}{\lambda}\right)$. Para que um ponto de equilíbrio seja admissível do ponto de vista biológico, seus componentes devem ser não negativos [7]. Nesse caso, o ponto P_1 é admissível enquanto que para P_2 , o ponto é não negativo se $r > -\alpha + \mu$. Seguindo a análise de estabilidade local, a Tabela 1 traz os autovalores associados (Υ_1 e Υ_2) ao ponto P_1 e P_2 .

Tabela 1: Autovalores associados aos pontos de equilíbrio.

	Υ_1	Υ_2
Ponto P_1	$\alpha - \mu + r$	$-\lambda$
Ponto P_2	$-\alpha + \mu - r$	λ

Analisando os autovalores, caso $r > -\alpha + \mu$, o ponto P_1 é ponto de sela, enquanto P_2 é localmente assintoticamente estável. Caso contrário, temos que P_1 é localmente assintoticamente estável enquanto P_2 é ponto de sela.

3.2 Estimações de parâmetros

O processo de estimação de parâmetros foi realizado através da ferramenta **lsqnonlin** disponível no MATLAB ©⁴, que resolve problemas de ajuste de curva de mínimos quadrados não lineares da forma:

$$\min_x \|f(x)\|_2^2 = \min(f_1^2(x) + f_2^2(x) + \dots + f_n(x)^2) \quad (2)$$

Para isso, foi necessário fornecer o sistema (1), juntamente com suas condições iniciais e a função objetivo a ser minimizada, que nesse caso é o erro quadrático médio (EQM) [6], definido por:

$$EQM = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - y_i)^2, \quad (3)$$

em que \hat{y}_i representa os valores estimados e y_i os n valores observados. Além do EQM, para cada estimação obteve-se a raiz do erro quadrático médio (RMSE), dada por:

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - y_i)^2}{n}}, \quad (4)$$

e o coeficiente de correlação intraclasse (ICC), que tem a função de avaliar a consistência ou conformidade entre duas ou mais medições quantitativas. A forma de ICC aqui considerada é dada por:

$$ICC = \frac{MS_R - MS_E}{MS_R + (k - 1)MS_E + \frac{k}{n}(MS_C - MS_E)}, \quad (5)$$

em que MS_R é o quadrado médio das linhas, MS_C o quadrado médio das colunas, MS_E o EQM, n o número de elementos (nesse caso, de dias que estamos observando o crescimento tumoral) e k o número de dados/medições implementados. Segundo [8], um ICC excelente possui valor entre 0,90 e 1.

Neste trabalho, comparamos os valores reais de crescimento das linhagens celulares com os valores estimados através do modelo proposto, Através dos dados fornecidos, da função objetivo e da estimativa inicial \mathbf{x}^0 , a ferramenta encontra um mínimo da soma dos quadrados e retorna um vetor (ou matriz) de valores estimados. Algumas opções de otimização também podem ser adicionadas ao ajuste.

O primeiro conjunto de dados utilizados para estimação foram fornecidos pela docente da UnB Izabel C. R. Silva e consistiam em número de células/cm² em 24h, 48h e 72h da linhagem MDA-MB-23, exposta a dois tratamentos distintos: paclitaxel (dose única com concentração molar ⁵ de 0,05 μ M (micromolar)) e o citrato de ródio (II) (dose única com concentração de 500 μ M). A Figura 1 mostra a curva ajustada de crescimento populacional celular da linhagem MDA-MB-231 tratada com paclitaxel 0,05 μ M aos valores experimentais medidos, em que as condições iniciais foram fornecidas com o conjunto de dados experimentais.

Na Figura 2 é mostrada a curva ajustada do crescimento da linhagem MDA-MB-231 aos dados experimentais, só que desta vez tratada com citrato de ródio (II) 500 μ M. Assim como no caso anterior, as condições iniciais foram fornecidas com o conjunto de dados experimentais.

⁴Licença 41047170.

⁵A concentração molar é definida como a quantidade de um constituinte dividido pelo volume da mistura.

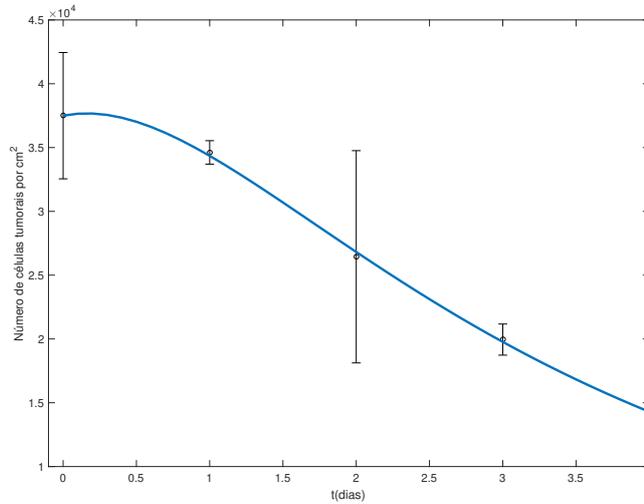


Figura 1: Ajuste de curva do crescimento populacional da linhagem MDA-MB-231 com dados experimentais de tratamento com paclitaxel $q = 0,05\mu\text{M}$ considerando $N(0) = 37500$ células/cm² e $Q(0) = 0$.

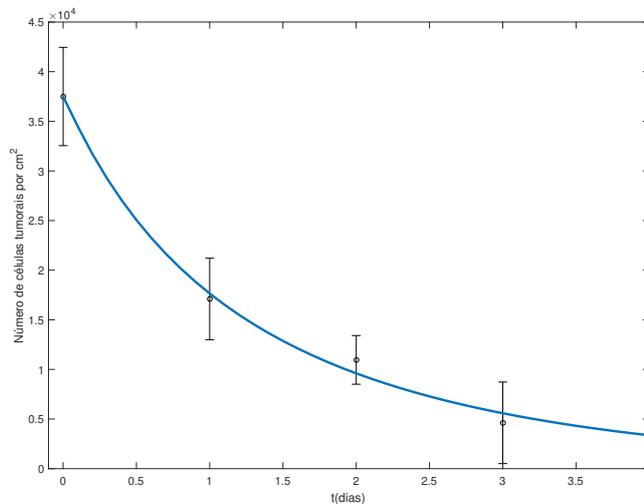


Figura 2: Ajuste de curva do crescimento populacional da linhagem MDA-MB-231 com dados experimentais de tratamento com citrato de ródio (II) $q = 500\mu\text{M}$ e considerando $N(0) = 37500$ células/cm² e $Q(0) = 0$.

O segundo conjunto de dados experimentais foram retirados de [2] e são referentes à linhagem MCF-7, também tratada com paclitaxel (com concentração de $50 \mu\text{M}$) e com citrato de ródio (concentração de $500 \mu\text{M}$). Assim como no caso anterior, temos o número de células/cm² em 24h, 48h e 72h. Para as estimações, as condições iniciais foram obtidas através de uma proporção

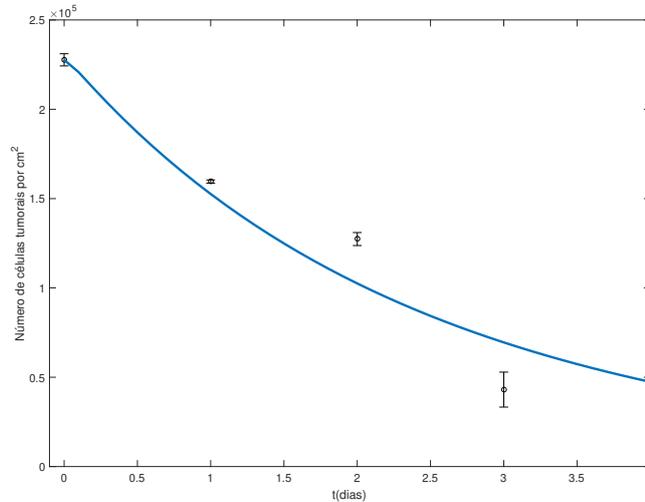


Figura 3: Ajuste de curva do crescimento populacional da linhagem MCF-7 com dados experimentais disponíveis em [2], tratada com paclitaxel $q = 50\mu\text{M}$ e considerando $N(0) = 227699,4$ células/ cm^2 e $Q(0) = 0$.

utilizando os dados disponíveis em [2] e os dados da linhagem MDA-MB-231 citados anteriormente. Na Figura 3 é apresentada a curva ajustada de crescimento populacional celular da linhagem MCF-7 tratada com paclitaxel $50\mu\text{M}$, a partir dos valores experimentais.

Na Figura 4 também é apresentada a curva de crescimento populacional da linhagem MCF-7, só que desta vez ajustada aos dados de tratamento com citrato de ródio (II) $500\mu\text{M}$. O tempo de simulação foi estendido para 100 dias, a fim de avaliar o crescimento dessa população, já que há um decréscimo da viabilidade celular com o passar do tempo (24h e 48h) porém, em 72h, esse número volta a crescer. Porém, esse crescimento não impactou na solução do modelo com os parâmetros estimados.

Na Tabela 2 são apresentados os parâmetros estimados para cada um dos conjuntos de dados experimentais e o respectivo RMSE associado.

Tabela 2: Parâmetros estimados e RMSE e ICC associados.

	r	μ	λ	RMSE	ICC
MDA-MB-231 - paclitaxel	$0,09 \text{ dia}^{-1}$	$7,85 \text{ dia}^{-1}$	$0,92 \text{ dia}^{-1}$	$2,55 \times 10^2$	0,9993
MDA-MB-231 - citrato de ródio (II)	$1,16 \text{ dia}^{-1}$	$1,62 \text{ dia}^{-1}$	-	$8,77 \times 10^2$	0,9975
MCF-7 - paclitaxel	$0,08 \text{ dia}^{-1}$	$0,5 \text{ dia}^{-1}$	-	$1,85 \times 10^4$	0,9573
MCF-7 - citrato de ródio (II)	$1,74 \text{ dia}^{-1}$	$1,55 \text{ dia}^{-1}$	-	$1,49 \times 10^4$	0,9880

Além disso, utilizando esses valores realizamos uma análise de estabilidade do modelo (1) a fim de avaliar a dinâmica do crescimento em cada um dos casos. Os resultados são apresentados na Tabela 3. Para os 3 primeiros conjuntos de dados, temos que apenas o ponto P_1 , que representa a situação livre do tumor e um cenário de possível sucesso do tratamento, é localmente assintoticamente estável. Para o conjunto de dados da linhagem MCF-7 tratada com citrato de ródio (II), apenas o ponto P_2 , que representa um cenário de possível falha do tratamento, é localmente assintoticamente estável.

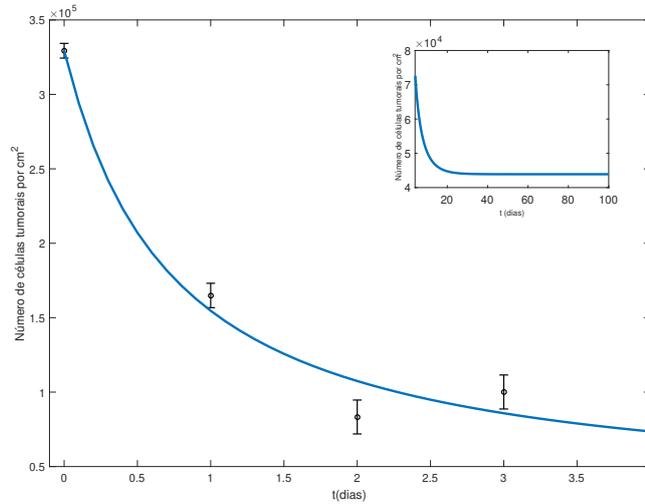


Figura 4: Ajuste de curva do crescimento populacional da linhagem MCF-7 com dados experimentais disponíveis em [2], tratada com citrato de ródio (II) $q = 500\mu\text{M}$ e considerando $N(0) = 329326$ células/ cm^2 e $Q(0) = 0$.

Tabela 3: Resultados da análise de estabilidade local do modelo (1) utilizando os valores e parâmetros estimados dos tratamentos das linhagem MDA-MB-231 e MCF-7 com paclitaxel e citrato de ródio (II).

	P_1	P_2
MDA-MB-231 - $0,05\mu\text{M}$ de paclitaxel	$(0, 0,0543)$ - Estável	$(-36,138 \times 10^4, -0,0543)$ - Sela
MDA-MB-231 - $500\mu\text{M}$ de citrato de ródio (II)	$(0, 10)$ - Estável	$(-3,9648 \times 10^4, 10)$ - Sela
MCF-7 - $50\mu\text{M}$ de paclitaxel	$(0, 2,5)$ - Estável	$(-1,8947 \times 10^6, 2,5)$ - Sela
MCF-7 - $500\mu\text{M}$ de citrato de ródio (II)	$(0, 10)$ - Sela	$(4, 3694 \times 10^4, 10)$ - Estável

A estimação envolvendo os dados da linhagem MDA-MB-231 tratada com paclitaxel foi a que apresentou o menor RMSE associado e o maior ICC, e conseqüentemente a curva da solução do modelo com esses parâmetros já estimados foi a que melhor representou o conjunto de dados experimentais. Além disso, é possível notar que a curva da solução do modelo possui um comportamento mais logístico, enquanto que para as demais curvas envolvendo os demais tratamentos, há um comportamento de decrescimento exponencial. Isso pode ser explicado pelo fato de que o primeiro resultado envolve uma concentração de quimioterápico ($0,05\mu\text{M}$) menor quando comparado aos demais casos (50 e $500\mu\text{M}$), o que impacta de maneira diferente no decrescimento dessas células.

Em [2] há a avaliação dos efeitos citotóxicos desses tratamentos em 3 linhagens celulares: MCF-7, MCF-10A e 4T1. Como conclusão, tratamentos com citrato de ródio (II) causaram um efeito citotóxico em ambas as linhagens, porém, esses efeitos diferem entre a mama normal (linhagem MCF-10A) e células cancerosas (linhagem MCF-7). Para concentrações maiores que $200\mu\text{M}$, a citotoxicidade (que depende da dose e do tempo) nas células normais é maior do que nas células cancerosas. Já em relação ao paclitaxel, o mesmo induziu a um efeito citotóxico mais intenso após 72h em todas as linhagens celulares quando comparado com o citrato de ródio (II). Isso corrobora com os resultados apresentados, já que as curvas de solução do modelo mostram o número de células cancerosas tratados com paclitaxel diminuindo de maneira mais lenta quando comparadas com os tratamentos envolvendo citrato de ródio (II). Porém, no caso da linhagem MCF-7, não há

a eliminação tumoral para o tratamento envolvendo o composto metálico. Uma hipótese é de que por se tratar de uma concentração maior que $200\mu\text{M}$, o efeito citotóxico da droga acaba diminuindo nas células cancerosas, o que permite que o número de células volte a crescer. Porém, o mesmo não ocorre com a linhagem MDA-MB-231 sob o mesmo tratamento.

4 Considerações Finais

Utilizando o modelo (1) e dados experimentais de duas linhagens celulares de câncer de mama, foi possível estimar os parâmetros relacionados ao crescimento das células cancerosas e a eficiência dos tratamentos em eliminar essas células. O modelo conseguiu representar o conjunto de dados experimentais em todos os casos apresentados, sendo que para a linhagem MDA-MB-231 o RMSE associado ao processo de estimação foi menor e o ICC maior. Além disso, com os valores obtidos via estimação foi possível realizar análise de estabilidade local para corroborar com os resultados teóricos apresentados.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Referências

- [1] P. M. Altrock, L. L. Liu e F. Michor. “The mathematics of cancer: integrating quantitative models”. Em: **Nature Reviews of Cancer** 15 (2015), pp. 730–745. DOI: 10.1038/nrc4029.
- [2] M. L. B. Carneiro et al. “Free Rhodium (II) citrate and rhodium (II) citrate magnetic carriers as potential strategies for breast cancer therapy”. Em: **Journal of Nanobiotechnology** 11 (2011), pp. 1–17. DOI: 10.1186/1477-3155-9-11.
- [3] L.G. de Pillis e A. Radunskaya. “A Mathematical Model with Immune Resistance and Drug Therapy: an Optimal Control Approach”. Em: **Journal of Theoretical Medicine** 1 (2001), pp. 79–100. DOI: 10.1080/10273660108833067.
- [4] D. Hanahan e R. A. Weinberg. “Hallmarks of Cancer: The Next Generation”. Em: **Cell** 144 (2011), pp. 646–674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [5] INCA. **Estimativas 2020: Incidência de Câncer no Brasil**. Online. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.
- [6] P. A. Morettin e W. O. Bussab. **Estatística Básica**. 6a. ed. São Paulo: Editora Saraiva, 2010. ISBN: 978-85-02-08177-2.
- [7] L. G. Parajdi et al. “Analysis of the effectiveness of the treatment of solid tumors in two cases of drug administration”. Em: **Mathematical Biosciences and Engineering** 2 (2021), pp. 1845–1863. DOI: 10.3934/mbe.2021096.
- [8] A. Salarian. **Arash Salarian (2022). Intraclass Correlation Coefficient (ICC)**. Online. <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/22099-intra-class-correlation-coefficient-icc>.
- [9] WHO. **Breast cancer now most common form of cancer: WHO taking action**. Online. Acessado em 24/02/2022, <https://www.who.int/news/item/03-02-2021-breast-cancer-now-most-common-form-of-cancer-who-taking-action>.