Controle ótimo aplicado a um modelo de crescimento tumoral com tratamento

Gustavo T. Naozuka [1], Regina C. Almeida[2]
[1,2]Laboratório Nacional de Computação Científica, Petrópolis-RJ, Brasil

Resumo: Câncer é o termo genérico usado para denotar enfermidades caracterizadas pelo crescimento celular descontrolado, que invade diferentes tecidos e órgãos do corpo. Uma modalidade típica de controle da doença é a quimioterapia. Para seu sucesso, é primordial a escolha adequada do(s) fármaco(s) e do protocolo de administração. Neste contexto, a modelagem matemática e computacional pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias que maximizem a chance de erradicação da doença. Neste trabalho, objetivamos investigar uma metodologia de controle ótimo em um modelo de crescimento tumoral com controle devido a um fármaco, em que a população de células tumorais é heterogênea, composta de células sensíveis e resistentes ao fármaco. Para resolver o problema de controle, aplicamos o método *Switching-Time-Variation*.

Palavras-chave: Teoria de controle, Modelagem matemática, Dinâmica de populações, Resistência ao fármaco

Introdução

A quimioterapia pode ser administrada de forma neoadjuvante, antes de cirurgia para remoção de tumores, ou de forma adjuvante, após a cirurgia para erradicar eventuais focos remanescentes. Em ambos os casos, objetiva-se o controle ótimo para a população de células tumorais, para determinar o protocolo ótimo de administração de um certo fármaco. É neste contexto que a modelagem matemática pode contribuir, investigando protocolos *in silico* que maximizem o sucesso. Especificamente neste trabalho, objetivamos estudar um modelo matemático da dinâmica de crescimento tumoral [4], representado por um sistema de duas equações diferenciais ordinárias que descrevem a evolução temporal de populações de células tumorais resistentes e sensíveis ao fármaco. O termo de controle devido à presença do fármaco atua somente sobre a população de células sensíveis. Esse modelo é analisado sob o ponto de vista de controle ótimo, conforme descrito em [1].

Desenvolvimento

Assumimos homogeneidade espacial e que o tumor é heterogêneo, formado por células cancerosas resistentes e sensíveis ao fármaco. A população total de células tumorais é denotada por $y(t)$, resultante da soma entre as populações de células sensíveis e resistentes, denotada por $x(t)$. A evolução no tempo t dessas populações sujeitas à quimioterapia foi

[1]naozuka@lncc.br
[2]rcca@lncc.br

modelada em [4] e é descrita matematicamente por:

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = xr(1-ky) + \alpha r(1-ky)(y-x), \\ \dfrac{dy}{dt} = yr(1-ky) - u(y-x), \end{cases} \tag{6.22}$$

em que $u(t)$ indica a concentração do fármaco, que atua sobre a população de células sensíveis $y-x$. O significado dos parâmetros é apresentado na Tabela 6.1. Os valores adotados nas simulações foram extraídos de [4], associados ao experimento *in vitro* com células CCRF-CEM, linhagem de um tipo de leucemia. O problema de controle ótimo associado a (6.22) foi formulado e analisado em [1].

Table 6.1: Valor dos parâmetros do modelo (6.22) e seu significado.

Parâmetro	**Valor**	**Significado**
r	$0,023$ dia^{-1}	Taxa de crescimento da população
$\frac{1}{k}$	10^{12} células	Tamanho máximo do tumor
α	10^{-5}	Fração de mutação das células sensíveis em resistentes

Definindo a quantidade ótima de droga por $u^*(t)$, com $0 \leq u^*(t) \leq u_{\max}$, ministrada até o tempo t_f^*, $0 \leq t_f^* < \infty$, a estratégia ótima é tal que minimiza o funcional [1]:

$$J(u^*, t_f^*) = \min \left\{ J(u,t_f) : J(u,t_f) = y(t_f) + c \int_0^{t_f} u(t)dt \right\}. \tag{6.23}$$

O objetivo é, assim, reduzir o tamanho total do tumor ao final da terapia, $y(t_f)$, usando a menor dose de fármaco para minimizar a toxicidade da terapia. O parâmetro $c \geq 0$ pondera a importância relativa entre esses dois efeitos. Utilizando o princípio do mínimo de Pontryagin [3], foi demonstrado em [1] que o controle é do tipo *bang-bang*, significando que $u(t)$ varia de maneira abrupta entre dois estados, 0 e $u_{\max}$. Assim, tendo como base essa análise e o Hamiltoniano dado por:

$$H(x,y,\lambda_1,\lambda_2,u) = \lambda_1 \left[xr(1-ky) + \alpha r(1-ky)(y-x)\right] + \lambda_2 \left[yr(1-ky) - u(y-x)\right] + cu, \tag{6.24}$$

em que λ_1 e λ_2 são denominadas variáveis de coestado, resolvemos o problema de controle ótimo através da aplicação do método *Switching-Time-Variation*. Detalhes acerca desse método e sua implementação podem ser encontrados em [2].

Considerações Finais

Simulações numéricas envolvendo diversos cenários retratados em [4] foram analisadas para investigar a resolução do problema de controle ótimo. Cenários envolvendo terapias com múltiplas drogas e suas implicações são temas em investigação.

Agradecimentos: Os autores agradecem ao CNPq e à CAPES pelo apoio financeiro para realização desta pesquisa.

Referências

[1] M. I. S. Costa, J. L. Boldrini, and R. C. Bassanezi. Optimal chemical control of populations developing drug resistance. Mathematical Medicine and Biology: A Journal of the IMA, 9(3):215226, 1992.

[2] R. R. Mohler. Bilinear Control Processes: With Applications to Engineering, Ecology and Medicine. Academic Press, Inc., Orlando, FL, USA, 1973.

[3] H. Schattler and U. Ledzewicz. Optimal control for mathematical models of cancer therapies, volume 42. Springer, 2015.

[4] L. L. Vendite et al. Modelagem matemática para o crescimento tumoral e o problema da resistência celular aos fármacos anti-blásticos. PhD thesis, Universidade Estadual de Campinas, 1988.