

Estimación de parámetros para la quimioterapia en cáncer mediante el algoritmo de Levenberg-Marquardt

Parameter estimation by chemotherapy in cancer using Levenberg-Marquardt algorithm

Maria Paula Restrepo Díaz¹

Maria.restrepo03@usc.edu.co

Juan David Paz Carmona¹

Juan.paz03@usc.edu.co

Leonardo Antonio Bermeo Varón¹

Leonardo.bermeo00@usc.edu.co

José Mir Justino da Costa²

zemir@ufam.edu.br

Universidad Santiago de Cali, Facultad de Ingeniería, Programa de Bioingeniería (1)
Universidad Federal de Manaos, Manaos, Brasil, Programa de Estadística (2)

Resumen

El cáncer es una enfermedad que en la mayoría de los casos ocasiona la muerte. Uno de los tratamientos más comúnmente prescritos al paciente es el de quimioterapia. El paciente al someterse a este tratamiento presenta una serie de efectos secundarios a lo largo del proceso, debido a que estos fármacos llegan al tumor en un porcentaje muy bajo, distribuyendo el porcentaje restante del fármaco en el organismo del paciente, afectando también células y tejidos sanos. Para mejorar el comportamiento de la quimioterapia en los pacientes con cáncer, es importante estudiar el tratamiento durante la administración del fármaco. La quimioterapia puede ser simulada por medio de modelos matemáticos que permiten el análisis de sistemas biológicos y así perfeccionar su comportamiento a partir de simulaciones computacionales. Sin embargo, existen diferentes modelos que describen la dinámica del tratamiento y no es una tarea fácil decidir qué modelo es el más adecuado con un tratamiento específico, que a su vez depende de parámetros los cuales no se tienen un conocimiento profundo de su comportamiento. De esta forma, en este trabajo se realiza la simulación de diferentes modelos matemáticos que permitan conocer el comportamiento de la quimioterapia, una vez realizada estas simulaciones se escoge el modelo que más se acerque a un proceso experimental de crecimiento de células DU-145 y se determina la tasa de decaimiento del fármaco Doxorubicina por medio del algoritmo de Levenberg-Marquardt entre el modelo de crecimiento de células tumorales y los datos experimentales. Los resultados indican que sólo es posible estimar un parámetro del sistema debido a la dependencia que existen entre ellos y a poca sensibilidad, así se realiza la estimación de la tasa de decaimiento del fármaco. Con los resultados aquí obtenidos se busca establecer protocolos de planeación de la quimioterapia con nuevos medicamentos y diferentes dosis en su aplicación y la contribución a una estandarización de este parámetro en procesos de aplicación de quimioterapia con Doxorubicina.

Palabras Clave: Cáncer, Fármaco Citotóxico, Levenberg-Marquardt, Quimioterapia, Estimación de parámetros.

Abstract

Cancer is a disease that in most cases causes death. One of the most commonly prescribed treatments for cancer patient is chemotherapy. The patients undergoing this treatment have a number of side effects throughout the process because these drugs reach the tumor at a very low percentage dissipating the remaining percentage of the drug in the patient's body, affecting also healthy cells and tissues. To improve the behavior of chemotherapy in cancer patients, it is important to study this treatment during the administration of the drug. Chemotherapy can be simulated by mathematical models that allow the analysis of biological systems, and thus improve their behavior from computational simulations. However, there are different models that describe the dynamics of treatment and it is not an easy task to decide which model is the most suitable for a specific treatment which in turn depends on parameters whose behavior is not well known. In this way, simulations for different mathematical models are carried out to know the behavior of chemotherapy, once these simulations are performed, the model that most closely approaches an experimental process of growth of DU-145 cells is chosen and the rate of decay of the drug Doxorubicin is chosen using the Levenberg-Marquardt algorithm between the tumor cell growth model and the experimental data. The results indicate that it is only possible to estimate one parameter of the system due to the dependence between them and low sensitivity, thus the estimation of the decay rate of the drug is performed. The results obtained here seek to establish protocols for the planning of chemotherapy with new drugs and different doses in their application and the contribution to a standardization of this parameter in processes of chemotherapy application with Doxorubicin.

Keywords: Cancer, Cytotoxic Drug, Levenberg Marquardt, Chemotherapy, Parameters Estimation.

1. INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano está constituido por millones de células las cuales abordan procesos específicos en el organismo, según corresponda. Estas, se duplican mediante lo que se conoce como mitosis, alterando la producción y división de nuevas

células, lo que puede ocasionar la formación de masas a partir de su crecimiento anormal. Esta masa, se conoce como tumor, lo puede ser en muchos casos un cáncer (Rodríguez, 2018). Cuando se habla de cáncer, se aborda un término muy amplio, el cual abarca más de 200 tipos de esta enfermedad. Cada uno de ellos presenta características completamente diferentes, las cuales se le atribuyen con respecto al órgano o tejido en donde se forma el tumor. Otra característica del cáncer es la etapa en el que se encuentra, las cuales determinan el tratamiento que se aplicará al paciente, estas etapas y los períodos de tiempo aproximados son: (i) Etapa 0: 30 años, (ii) Etapa IA: 5 a 10 Años, (iii) Etapa IIA: 1 a 5 años, (iv) Metástasis y (v) Etapa IV Fase Terminal (AECC, 2018). Actualmente, la comunidad científica y médica ha venido realizando esfuerzos en nuevos tratamientos y/o mejorando los actuales, con el objetivo principal de erradicar la enfermedad y disminuir efectos secundarios, teniendo en cuenta que *“El cáncer es la segunda causa principal de muerte a nivel mundial y es responsable de aproximadamente 9,6 millones de muertes en 2018. A nivel mundial, aproximadamente 1 de cada 6 muertes se debe al cáncer”* (WHO, 2018). Para el 2012, se conocieron 14,1 millones de casos nuevos y 8,2 millones de ellos estaban relacionados al cáncer. Adicionalmente, estiman que para 2030, aumente el número de casos nuevos a 23,6 millones (NIH, 2018).

Uno de los tratamientos más comunes es la quimioterapia, la cual tiene un papel en el tratamiento primario del cáncer localizado, siendo la base del tratamiento de los tumores diseminados en los cuales la cirugía y la radioterapia tienen poca aplicación (Tamés, Cajarville, Massó & Carreras, 2001), y en caso de reaparecer el cáncer. Paul Ehrlich (1854-1915), médico y bacteriólogo polaco, fue quien asignó el término quimioterapia a este tratamiento (Herranz, 2017). Su principal objetivo es inhibir la división de células cancerígenas evitando así el crecimiento del tumor, teniendo en cuenta, que tratamientos como este, traerán consigo efectos secundarios para el paciente debido a los fármacos administrados durante cada ciclo del procedimiento: (i) Fármacos Citostáticos, los cuales se encargan de evitar el crecimiento del tumor y (ii) los Fármacos Citóxicos, que se encargan de evitar la división celular, los cuales deben considerar factores como el tipo de cáncer, la etapa, la edad del paciente y si presenta otros problemas médicos (ABTA, 2018). Los pacientes diagnosticados y tratados por quimioterapia presentan una tasa de supervivencia alta en la superación de la enfermedad.

Dado que los principales objetivos del tratamiento de quimioterapia son la curación, el control y la paliación, su plan de administración se determina a través de ciclos basados en una dosis de uno o más fármacos, y posteriormente semanas sin tratamiento, brindándole a las células sanas del organismo un tiempo para recuperarse de los efectos secundarios del fármaco (ACS, 2019).

A pesar de que la principal función de los fármacos utilizados en la quimioterapia es la de inhibir la propagación de las células tumorales, el paciente al someterse a este tratamiento presenta una serie de efectos secundarios a lo largo del proceso, debido a que llegan al tumor en un porcentaje muy bajo distribuyendo lo demás en el organismo del paciente, de modo que, sus tejidos u órganos sanos son comprometidos y expuestos a deteriorarse, presentar pérdida del cabello y del apetito, irritación cutánea, constantes náuseas y vómito, hemorragias, entre otros síntomas (Palesh, 2018). Esto lleva a que el tratamiento de la quimioterapia sea complejo, debido a lo intenso que puede ser y la toxicidad que este puede generar, como lo son la cardíaca, renal, vesical, pulmonar, digestiva, dermatológica, neurológica y gonadal (Ferreiro, 2003).

Durante años, se han realizados estudios mediante modelamiento matemático en diversos procesos biológicos, así como en aspectos relacionados con el cáncer. El aporte que ha tenido la matemática en la lucha contra el cáncer se ha presentado a través de modelos y programas que permiten simular factores como el crecimiento del tumor, el impacto del tratamiento determinado al paciente, entre otros (Gómez, 2014). Entre los modelos más utilizados están (i) Modelo Logístico Generalizado (Spratt, y otros, 1996; Tsoularis y Wallace, 2002; Costa, y otros, 2018); (ii) Modelo de Gompertz (Winsor, 1932; Spratt, y otros, 1996; Costa, y otros, 2018); (iii) Modelo Exponencial (Spratt, y otros, 1996; Costa, y otros, 2018); y (iv) Modelo de Gompertz Modificado (Costa, y otros, 2018).

Los modelos más precisos implican un mayor número de parámetros de entrada, en donde los principales suelen ser la tasa de crecimiento de la población celular del tumor, la población de células normales, la masa del fármaco quimioterapéutico en una región del cuerpo, las cuales permiten el conocimiento de la evolución del tumor y los procesos celulares. Para dar un uso efectivo de los modelos en la predicción de fenómenos biológicos, es necesaria la estimación de parámetros los cuales pueden determinar dosis exactas para el tratamiento con la finalidad de reducir los efectos secundarios generados por la quimioterapia y mejorar los resultados de esta (Slezak, 2010; Costa, y otros, 2018).

La estimación de parámetros ha sido implementada en el proceso de los problemas de ingeniería, como en otras disciplinas, pues los parámetros frecuentemente exponen una propiedad física, que no es sujeta a un ajuste humano (Beck, 1999; Kaipio, 2004). La estimación de parámetros es un procedimiento que permite conocer las características del parámetro del estudio en cuestión. Por ejemplo, mediante el método de Levenberg-Marquardt, se puede dar solución a estos problemas de mínimos cuadrados no lineales, para el ajuste de datos (Cornejo Zúñiga, 2016). Este método ha tenido excelentes resultados en el proceso de la estimación de parámetros en terapias de hipertermia para el cáncer (de los Ríos, 2019; Serna & López,

2019; de los Ríos, Bermeo & Pereira, 2020; Serna, López, Bermeo & Castillo, 2020).

Así, en este trabajo se realiza la implementación de modelos matemáticos basados en ecuaciones diferenciales ordinarias junto con procesos de estimación para evaluar el comportamiento de los fármacos en el tratamiento. De acuerdo con esto, en este trabajo se estima la tasa de decaimiento del fármaco quimioterapéutico que permita determinar la dosis efectiva en el tratamiento de quimioterapia, por medio del algoritmo de Levenberg-Marquardt usando el modelo matemático de Gompertz, y medidas experimentales *in-vitro* de células DU-145 bajo el fármaco Doxorubicina.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Quimioterapia y Modelos Matemáticos

La quimioterapia, según la American Brain Tumor Association (ABTA, 2018) “*Tiene como objetivo detener directamente el crecimiento celular del tumor, dejándolas incapaces de duplicarse o iniciando artificialmente el proceso normal de muerte celular llamado apoptosis*”. La función de la quimioterapia se da a partir de que los fármacos citostáticos, de carácter dirigido o biológico pueden prevenir el ciclo de reproducción celular, así como los agentes citotóxicos, capaces de estimular y llevar a cabo la muerte celular (ABTA, 2018).

El tratamiento por quimioterapia en el cáncer ha sido estudiado a partir de modelos matemáticos basados en ecuaciones diferenciales ordinarias, los cuales simulan el comportamiento de las células tumorales en el tiempo, dependiente de diferentes parámetros lo que permite conocer la dinámica del tratamiento. En la Tabla 1, se presentan las ecuaciones de los modelos matemáticos más utilizados en el comportamiento de la quimioterapia, los cuales dependen de diferentes parámetros dependiendo del modelo. N_i es el número de células tumorales, α_i es la tasa de crecimiento celular, K_i es la capacidad de crecimiento celular, μ_i es la tasa de reducción celular debido a la quimioterapia, a_i es la ingesta de medicamentos por parte de las células (Constante de Holling Tipo 2) y Q es la masa del fármaco quimioterapéutico determinado por la ecuación 5 donde λ es la tasa de decaimiento del fármaco quimioterapéutico, el cual es igual en todos los modelos. El subíndice i indica el número del modelo.

Tabla 1. Modelos matemáticos simulados en el estudio para determinar el modelo directo (Costa, y otros, 2018).

Modelo Matemático	Ecuación
Modelo Logístico Generalizado	$\frac{dN_1(t)}{dt} = \frac{\alpha_1}{\gamma} N_1(t) \left(1 - \frac{N_1(t)}{K_1}\right)^\gamma - \frac{\mu_1 N_1(t) Q(t)}{a_1 + N_1(t)} \quad (1)$
Modelo de Gompertz	$\frac{dN_2(t)}{dt} = \alpha_2 N_2(t) \ln\left(\frac{K_2}{N_2(t)}\right) - \frac{\mu_2 N_2(t) Q(t)}{a_2 + N_2(t)} \quad (2)$
Modelo Exponencial	$\frac{dN_3(t)}{dt} = \alpha_3 N_3(t) - \frac{\mu_3 N_3(t) Q(t)}{a_3 + N_3(t)} \quad (3)$
Modelo de Gompertz Modificado	$\frac{dN_4(t)}{dt} = \alpha_4 N_4(t) \ln\left(\frac{K_4}{N_4(t)}\right) e^{-\beta t} - \frac{\mu_4 N_4(t) Q(t)}{a_4 + N_4(t)} \quad (4)$

$$\frac{dQ(t)}{dt} = -\lambda Q(t) \quad (5)$$

2.2 Análisis de Sensibilidad

El método aplicado al modelo matemático determinado para identificar qué parámetros evidencian cambios con variaciones significativas. Este análisis de los coeficientes permite entender cómo el número de células tumorales está influenciado ante alguna variación de los valores de los parámetros que se quieren estimar. La Ecuación 6, representa el coeficiente de sensibilidad determinado por la variación de las células tumorales con respecto a la variación de cada parámetro, donde \mathbf{J} es la matriz de sensibilidad en cada tiempo i y para cada parámetro j , \mathbf{P} es el vector de parámetros para el análisis de dependencia con baja y alta linealidad y ε es la perturbación del parámetro representada en el 10% de su valor nominal (Kaipio, 2006), para este trabajo se solucionó el coeficiente de sensibilidad por medio de diferencias finitas.

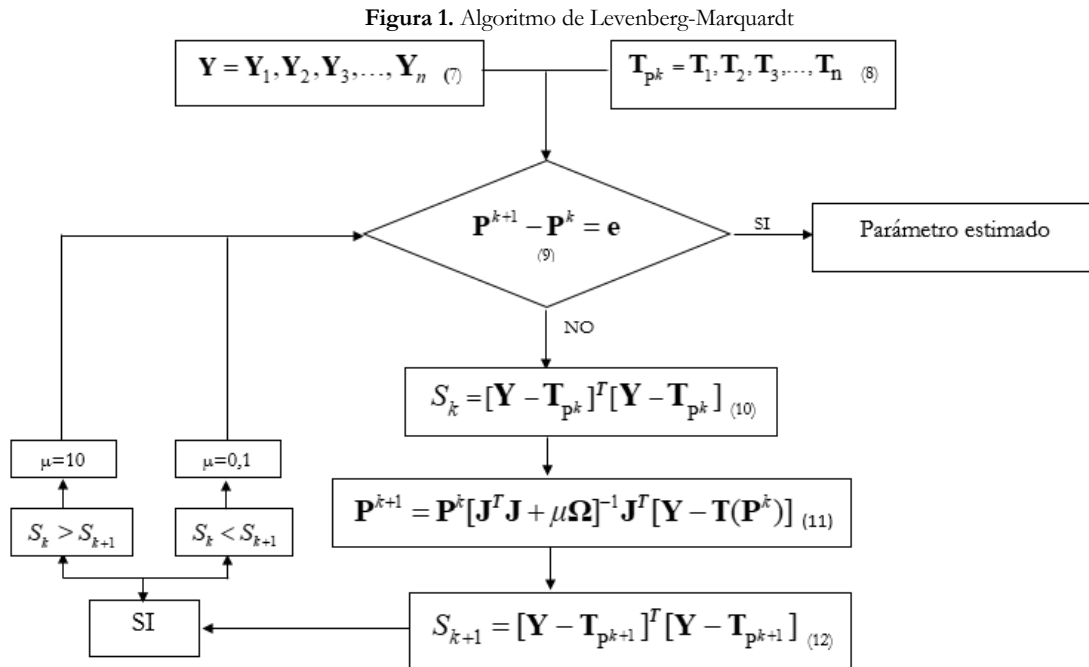
$$J_{ij} = \left[\frac{\partial N_i(\mathbf{P})}{\partial P_j} \right] \cong \frac{N_i(P_1, P_2, \dots, P_i + \varepsilon P_i, \dots, P_n) - N_i(P_1, P_2, \dots, P_i - \varepsilon P_i, \dots, P_n)}{2\varepsilon P_i} \quad (6)$$

2.3 Algoritmo de Levenberg-Marquardt

El algoritmo de Levenberg-Marquardt (LM) es una técnica estándar para la solución de problemas de mínimos cuadrados no lineales, usado para el ajuste de datos. Es la combinación del método de gradiente descendente y el método de Gauss-Newton, permitiendo realizar de manera unificada los resultados de su convergencia (Oliveira, 2019; Gavin, 2020; Cornejo, Zuñiga, 2016; Pereyra, 2013). Este método ha sido muy conocido por su potencial uso en el ambiente de la optimización de parámetros, en especial, en la minimización de mínimos cuadrados en busca de un mínimo local (Slezak, 2010). En la Figura 1, se observa una descripción general del algoritmo de LM, donde la variable \mathbf{Y} definida en la ecuación 7, obtiene la solución exacta del sistema, representando el vector de medidas experimentales de un proceso en los tiempos $t_i, i = 1, \dots, I$. A partir de la respuesta del proceso basado en un modelo matemático, con un valor aleatorio de \mathbf{P}^k , se obtiene el vector del número de células tumorales bajo el fármaco quimioterapéutico definido como \mathbf{T}_{p^k} .

Mientras se cumpla la condición definida por la ecuación 9 del criterio de parada e , \mathbf{P} que representa los parámetros que se desean estimar del vector \mathbf{P}^k , se irán acercando a un valor verosímil definido en la ecuación 11. Posteriormente, se calcula la función de verosimilitud S en el tiempo k con los parámetros \mathbf{P}^k , dado por la Ecuación 10. Al calcularse la matriz de sensibilidad \mathbf{J} , indicada en la ecuación 6, se procede a calcular el vector de estimación \mathbf{P}^{k+1} , donde μ es el factor de dumping y $\mathbf{\Omega}$ es la matriz diagonal de $\mathbf{J}^T \mathbf{J}$, en la ecuación 11.

Finalmente se resuelve el modelo matemático con \mathbf{P}^{k+1} (Ecuación 11) y se calcula la función de verosimilitud S_{k+1} , definida en la ecuación 12, teniendo en cuenta que, si $S_k > S_{k+1}$, el nuevo valor del parámetro \mathbf{P} estimado es aceptado y se incrementa el valor de μ 10 veces, para el caso contrario, si $S_k < S_{k+1}$, el valor del parámetro \mathbf{P} no es aceptado y parámetro μ se decrementa en 10 veces.



Fuente: Propia.

3. ESTADO DEL ARTE

Costa (2015) y Costa y otros (2018), realizaron el proceso de estimación de variables de estado y de parámetros por medio del algoritmo de Liu & West (2001) en el proceso de quimioterapia. En el estudio se incluye la determinación de un modelo de quimioterapia que más se aproxime a un proceso experimental por medio del algoritmo de ABC teniendo en cuenta incertidumbres en los parámetros de los modelos. El proceso está centrado en la estimación de las variables de estado y no en los parámetros los cuales consideran solo la incertidumbre de estos.

De los Ríos (2019), Serna & López (2019), de los Ríos, Bermeo & Pereira (2020) y Serna, López, Bermeo & Castillo (2020),

realizaron la estimación de parámetros, en la terapia por hipertermia para el cáncer, utilizando el algoritmo de LM, encontrando excelentes resultados en el proceso de estimación. De los Ríos (2019) y de los Ríos, Bermeo & Pereira (2020) estimaron el coeficiente de atenuación en la terapia de hipertermia con ondas de ultrasonido e incluyeron una comparación con el método de Gauss-Newton, encontraron que el algoritmo de LM presento mejor convergencia en el momento de estimar, este parámetro.), Serna & López (2019) y Serna, López, Bermeo & Castillo (2020), realizaron la estimativa de la conductividad eléctrica del tejido n la terapia por hipertermia con radiofrecuencia, de igual forma encontraron buenos resultados en el proceso de estimación en tres casos diferentes. Es importante destacar que este proceso fue realizado sobre simulaciones numéricas y no incluyeron medidas experimentales en el proceso.

Huang & Huang, (2007) realizaron un estudio por medio algoritmo de LM para determinar simultáneamente la conductividad térmica efectiva dependiente del espacio y la capacidad calorífica volumétrica para un tejido biológico basado en mediciones de temperatura. Los autores concluyen que se obtiene buenas estimaciones de estos parámetros. En este proceso los autores utilizan medidas experimentales simuladas.

Min, Xiao, Cao & Yan, (2017) implementaron un proceso de optimización como complemento para determinar el diagnóstico de cáncer de mama por medio de redes neuronales artificiales entrenada con el algoritmo de LM mejorando la precisión en el proceso.

4. METODOLOGÍA

4.1. Simulaciones numéricas

Se realizó un estudio de la conducta de las células tumorales mediante cuatro modelos matemáticos de ecuaciones diferenciales ordinarias, en el entorno de programación Matlab®, incorporando las variables y parámetros que intervienen en la dinámica del tratamiento. Las condiciones iniciales del sistema fueron: número de células tumorales $N_i(t) = 10^3$, y la masa del fármaco quimioterapéutico $Q(t) = 5,4352$ mg. En la Tabla 2, se encuentran los parámetros para la evaluación del comportamiento de los modelos matemáticos realizado en Costa, y otros, (2018), el cual corresponde a un estudio de determinación de cual modelo representa mejor las medidas experimentales por medio del algoritmo de ABC, seguido de estimación de variables de estado y de parámetros por medio del algoritmo de Liu & West (Liu y West, 2001). Los valores de los parámetros estimados en el trabajo de Costa y otros, (2018) fueron considerados como valores exactos a fin de establecer el modelo adecuado para este estudio.

Tabla 2. Parámetros utilizados para la simulación (Costa, y otros, 2018)

Parámetros	
Tasa de crecimiento celular (a_i)	3,47 h ⁻¹
Capacidad de soporte celular (K)	5,8x10 ³ células
Tasa de reducción celular debido a la quimioterapia (μ_i)	6,3x10 ² mg ⁻¹ cel ⁻¹
Ingesta de medicamentos por parte de las células:	5,2 células
Constante de Holling Tipo 2 (a_i)	
Tasa de decaimiento del fármaco quimioterapéutico (λ)	0,006 h ⁻¹
Rata de saturación (β)	0,12 h ⁻¹
Saturación de crecimiento de células (γ)	1,5 células ⁻¹

Una vez realizado el estudio, se determinó el modelo directo que mejor reproduce las medidas experimentales en la quimioterapia por medio del error cuadrático medio del número de células tumorales. De acuerdo con la Ecuación 13, \hat{y}_i representa las medidas experimentales y y_i la respuesta del modelo. Para complementar la determinación del modelo, se realiza un estudio del coeficiente de correlación y el valor p (p-value) para cada modelo.

$$RMSE = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{(\hat{y}_i - y_i)^2}{n}} \quad (13)$$

4.2. Datos Experimentales

Costa y otros (2018) presentan 5 experimentos *in-vitro* realizados en el Departamento de Farmacia de la Universidad Federal de Rio de Janeiro para el análisis de la proliferación del tumor, en las que se incluyen las células tumorales DU-145, bajo la influencia de fármaco quimioterapéutico Doxorubicina administrado en un solo bolo de 10μM en el instante $t = 0$. El proceso tiene una duración de 59 h, se realizaron 3 experimentos con el objetivo de conocer su repetitividad con este tipo de fármaco y de células tumorales. A partir de ello, los modelos matemáticos planteados en este trabajo son comparados con las medidas experimentales de células DU-145. Una vez comparados, se seleccionó el que mejor se adapta a las medidas

experimentales por medio del error cuadrático medio y se complementa con el estudio del coeficiente de correlación.

4.3. Análisis de Sensibilidad

Una vez determinado el modelo, se realiza un análisis de sensibilidad con el objetivo de identificar qué parámetros, a partir de la linealidad, de modo que, si presenta dependencia o no, y si se evidencian cambios paramétricos con variaciones significativas. El análisis de sensibilidad es realizado con respecto a la tasa de crecimiento celular (α), la capacidad de soporte celular (K), la tasa de reducción celular debido a la quimioterapia (μ), la ingesta de medicamentos por parte de las células (a) y la tasa de decaimiento del fármaco quimioterapéutico (λ). A partir del análisis de la gráfica, se puede conocer qué tan sensibles son estos parámetros a los cambios, de modo que sean linealmente dependientes, y/o presentan muy poca sensibilidad.

4.4. Estimación de Parámetros

El proceso de estimación se realiza por medio del algoritmo de Levenberg-Marquardt (LM), usando el crecimiento de células tumorales experimentales en los tiempos t_i , $i = 1, \dots, I$, bajo el fármaco quimioterapéutico. El modelo de Gompertz, y sus respectivos parámetros es usado como modelo directo, y se realizaron 50 ejecuciones del algoritmo de LM con valores iniciales diferentes en el parámetro a ser estimado, esto es un $\pm 50\%$ del valor considerado en este estudio como exacto, finalmente se usa como criterio de parada un rango de $10^{-6} - 10^{-8}$ de error y el valor inicial del factor de dumping $\mu = 0,01$.

4.5. Análisis de resultados

Para determinar el valor estimado de la tasa de decaimiento del fármaco quimioterapéutico. El parámetro estimado corresponde al promedio de las 50 ejecuciones del algoritmo de LM para el modelo de Gompertz y se incluye la desviación estándar y el intervalo de confianza del 95% considerando que el resultado de estimación es una distribución normal. Adicionalmente, se presenta el valor estimado como la mediana de las 50 ejecuciones constrañando la normalidad del conjunto de datos utilizando el Test de Shapiro-Wilk (Shapiro & Wilk, 1965).

El algoritmo de LM para el proceso de estimación es ejecutado en un computador Lenovo, con procesador Intel®Core™i5 y RAM de 8GB.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Modelos matemáticos

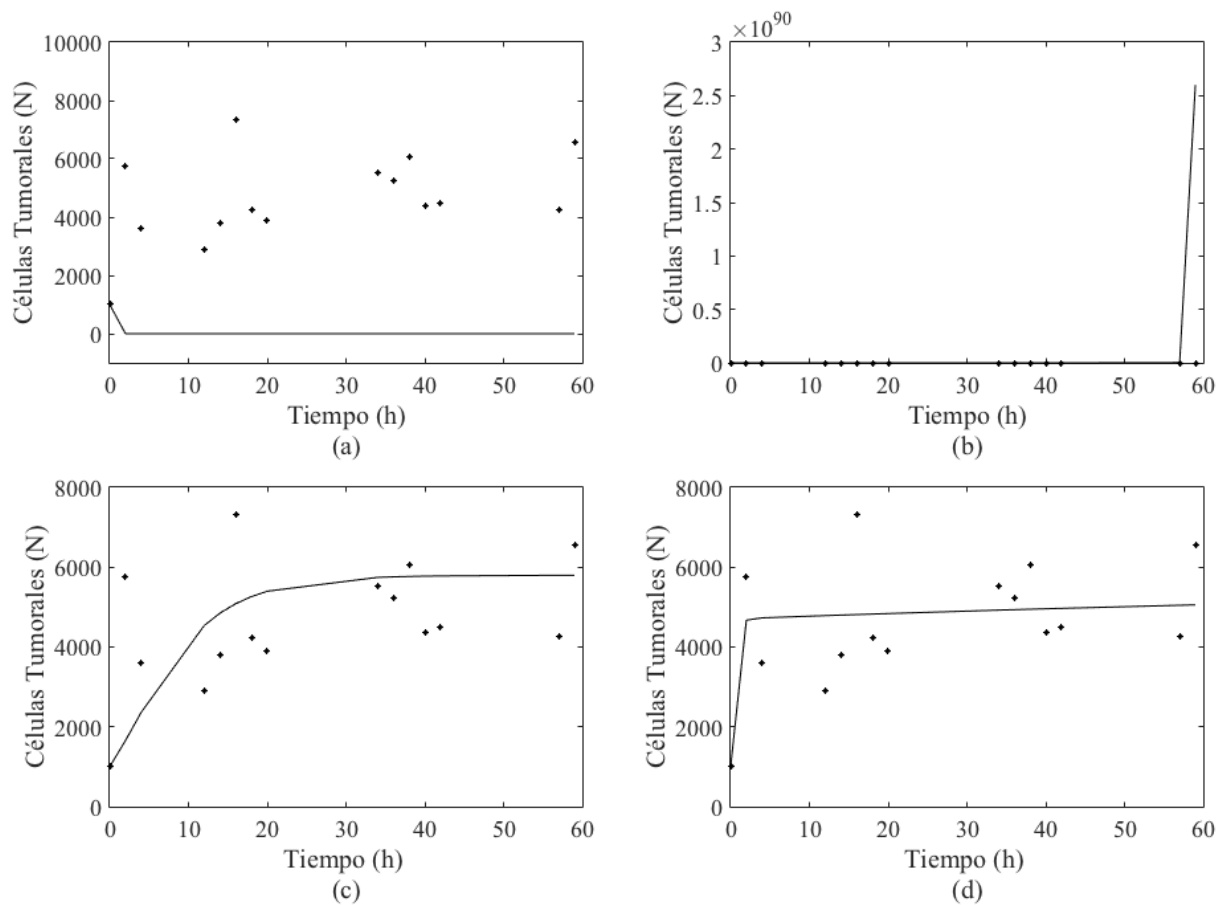
En la Figura 2 se observa la simulación de los cuatro modelos con los parámetros descritos en la Tabla 2, junto con las medidas experimentales de las células DU-145 con respecto al tiempo, durante 59 horas. Se observa que la respuesta del Modelo Logístico Generalizado (Figura 2a) evidencia pérdida en la población de células con respecto al tiempo. El Modelo Exponencial (Figura 2b) evidencia crecimiento de la población celular. El Modelo Gompertz Modificado (Figura 2c) evidencia crecimiento de la población celular, manteniéndose continuo en el tiempo transcurridas 30 horas. El Modelo Gompertz (Figura 2d), permite evidenciar el constante crecimiento de la población celular con respecto al tiempo, manteniéndose constante a partir de 2 horas, aproximadamente.

En la Tabla 3 se presentan los resultados del error cuadrático medio (RMSE), los valores del coeficiente de correlación, el valor p y el intervalo de confianza del 95% donde se evidencia que el Modelo de Gompertz, es el modelo matemático más adecuado para el proceso de estimación, se observa que $RMSE = 60,25$ siendo el más bajo de todos los modelos, con respecto al estudio del coeficiente de correlación se observa un valor de $0,6539$ siendo el más cercano a 1 indicando una mejor correlación entre las medidas experimentales y la respuesta del modelo, comparado con los restantes. En cuanto al valor p se obtiene $0,0082$ siendo también el más bajo y $< a 0,05$. Note, que el modelo logístico generalizado presenta un valor p adecuado, esto es $0,0108$ y un coeficiente de correlación de $-0,6360$ lo que indica correlación inversa, lo que no sería adecuado para representar las medidas experimentales. En cuanto al intervalo de confianza observamos un rango grande para todos los modelos, sin embargo, el modelo de Gompertz, una vez más presenta un mejor desempeño, toda vez que este rango es el menor. Estos resultados están en coherencia con lo presentado por Costa, y otros (2018) los cuales implementaron el algoritmo ABC para la determinación de modelos que define cuál es más aproximado de forma estadística y que para este caso efectivamente es el Modelo de Gompertz.

Tabla 3. Error cuadrático medio entre modelos y medidas experimentales de números de células tumorales.

Modelo	RMSE	Coefficiente de correlación	p-value	Límite Inferior	Límite Superior
Logístico Generalizado	$1,75 \times 10^4$	-0,6360	0,0108	-0,8661	-0,1835
Exponencial	$6,71 \times 10^{89}$	0,3462	0,2062	-0,2019	0,7292
Gompertz Modificado	390,18	0,4805	0,0698	-0,0421	0,7967
Gompertz	60,29	0,6539	0,0082	0,2131	0,8736

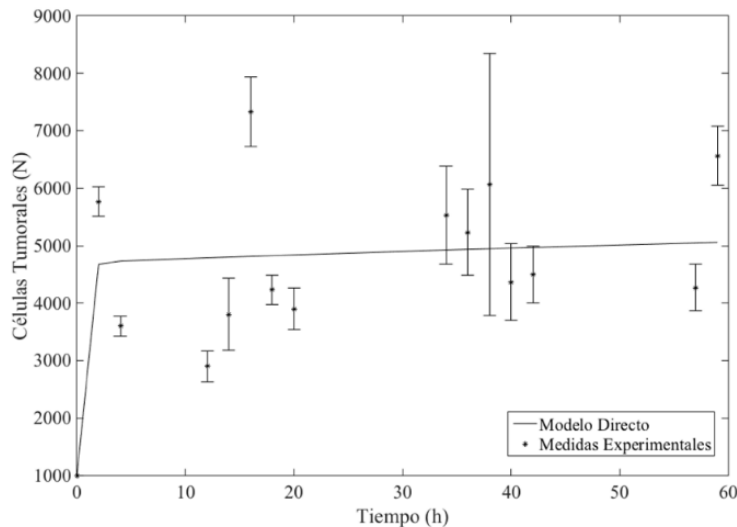
Figura 2. Modelos matemáticos de crecimiento tumoral, (a) Modelo Logístico Generalizado, (b) Modelo Exponencial, (c) Modelo Gompertz Modificado y, (d) Modelo Gompertz.



Fuente: propia

La Figura 3 muestra el crecimiento de la población de células tumorales DU-145 bajo el fármaco quimioterapéutico Doxorubicina, incluyendo la desviación estándar sobre 3 experimentos, en relación con el modelo matemático de Gompertz, modelo determinado para realizar el proceso de estimación. Se evidencia que el número de células realizado con el modelo Gompertz, intenta seguir la misma tendencia que llevan las medidas experimentales, con respecto a una sola dosis de $10\mu\text{M}$ del fármaco quimioterapéutico el cual tiene la capacidad de limitar el número de células tumorales, pero, del mismo modo se evidencia que, la cantidad de Doxorubicina no es suficiente para la erradicación total de dichas células, pues estas aumentan con respecto a su condición inicial desde el momento en $t = 0$. Es importante mencionar que estos datos son una reproducción del artículo de Costa y otros (2018) con respecto al modelo de Gompertz y las medidas experimentales.

Figura 3. Población celular DU-145 con tratamiento de quimioterapia mediante fármaco citotóxico Doxorubicina en relación con el Modelo de Gompertz. Fuente: Propia. Reproducción de Costa y otros (2018).

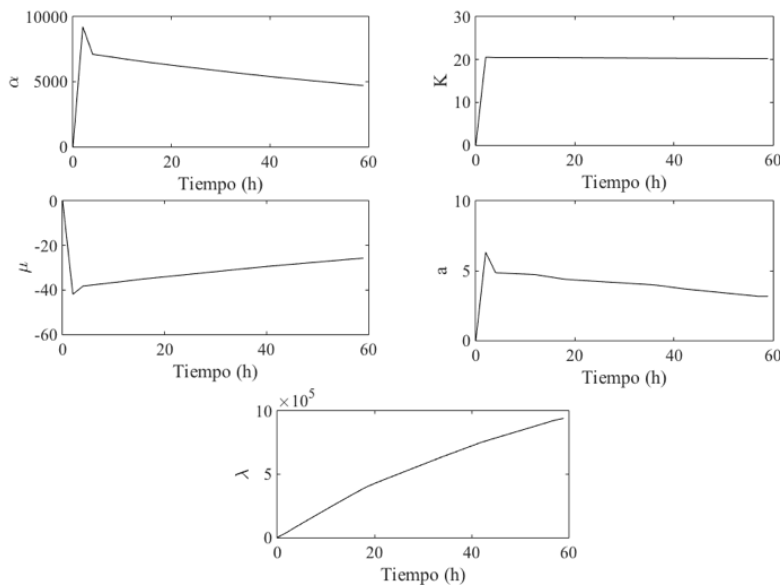


Fuente: (Costa y otros, 2018)

5.2. Análisis de sensibilidad

En la Figura 4 se muestran los perfiles de las funciones de los coeficientes de sensibilidad con respecto a la tasa de crecimiento celular (α), la capacidad de soporte celular (K), la tasa de reducción celular debido a la quimioterapia (μ), la ingesta de medicamentos por parte de las células (a) y la tasa de decaimiento del fármaco quimioterapéutico (λ). Estas funciones de sensibilidad muestran que el parámetro K es linealmente independiente de todos los parámetros ya que no sigue una tendencia con respecto a los otros parámetros, además presenta aceptable sensibilidad. Los parámetros α , a y μ son linealmente dependientes y con λ a partir de las dos horas de tratamiento, lo que indica que solo uno de estos parámetros se puede estimar, en este caso el parámetro de interés es la tasa de decaimiento del fármaco quimioterapéutico (λ) teniendo en cuenta que es el parámetro que ejerce mayor sensibilidad sobre el sistema, esto es a pequeñas variaciones del parámetro grandes cambios de la variable de estado del sistema (N). El parámetro a presenta muy poca sensibilidad con respecto al sistema, por este motivo es un parámetro que es difícil de estimar. Este análisis indica que se pueden estimar dos parámetros, K que es independiente y el parámetro λ que determina la dosis efectiva de medicamento en el tratamiento a partir de la estimación de la tasa de decaimiento del fármaco quimioterapéutico. Finalmente, se realiza la estimación de un parámetro, en este caso λ , debido a K tiene poca sensibilidad cuando se compara con λ afectando así la convergencia de la solución.

Figura 4. Coeficientes de sensibilidad de los parámetros del Modelo de Gompertz



Fuente: Propia.

5.3. Estimación de λ por medio de Levenberg-Marquardt

Se realiza el proceso de estimación de dos parámetros (K , λ), sin embargo, el algoritmo de LM no converge a una solución, esto es debido a que el valor de K , a pesar de ser independiente tiene baja sensibilidad con respecto a la magnitud del número de células tumorales y a la alta sensibilidad del parámetro λ . De esta forma se realiza la estimación de un parámetro en este caso λ debido a su gran influencia sobre el sistema y por ser de gran interés, toda vez que define la tasa de decaimiento de la dosis del fármaco.

En la Tabla 4 se presentan los resultados de la estimación del parámetro λ , ejecutado 50 veces con un valor inicial determinado entre un rango del $\pm 50\%$ del valor presentado por Costa y otros (2018), considerado en este trabajo como el valor exacto ($\lambda=0,006$). Se define un valor de $\epsilon = 4 \times 10^{-6}$ para los casos E1-E44 y un valor de $\epsilon = 5 \times 10^{-7}$ para los casos E45-E50. En la Tabla 4 se incluye el valor inicial de la tasa de decaimiento del fármaco quimioterapéutico (λ), su valor posterior a realizarse la estimación por el método de Levenberg-Marquardt, el número de iteraciones del algoritmo y el tiempo de ejecución del proceso de estimación.

Tabla 4. Resultados de la estimación de la tasa de decaimiento del fármaco quimioterapéutico

Caso	Valor inicial λ	Valor λ estimado	Número de iteraciones	Tiempo (s)
E1	0,0030	0,006575	406	510
E2	0,0032	0,006575	382	419
E3	0,0034	0,006573	360	556
E4	0,0035	0,006574	347	697
E5	0,0037	0,006576	328	424
E6	0,0038	0,006575	314	413
E7	0,0039	0,006574	304	490
E8	0,0040	0,006576	294	357
E9	0,0041	0,006574	284	335
E10	0,0042	0,006574	274	340
E11	0,0044	0,006575	252	277
E12	0,0045	0,006573	218	266
E13	0,0047	0,006574	218	220
E14	0,0049	0,006574	200	204
E15	0,0050	0,006576	190	188
E16	0,0051	0,006575	178	190
E17	0,0052	0,006574	170	179
E18	0,0053	0,006574	158	214
E19	0,0054	0,006574	138	159
E20	0,0055	0,006574	138	159
E21	0,0056	0,006575	126	155
E22	0,0057	0,006572	112	132
E23	0,0058	0,006575	104	122
E24	0,0059	0,006576	94	112
E25	0,0060	0,006573	78	91
E26	0,0061	0,006574	68	80
E27	0,0062	0,006573	56	64
E28	0,0064	0,006576	32	37
E29	0,0065	0,006576	22	26
E30	0,0066	0,007681	187	202
E31	0,0068	0,007679	155	168
E32	0,0069	0,007681	141	161
E33	0,0070	0,007680	125	140
E34	0,0071	0,007678	109	117
E35	0,0073	0,007680	77	85
E36	0,0075	0,007680	41	44
E37	0,0077	0,008396	110	122
E38	0,0078	0,008394	98	109
E39	0,0079	0,008394	86	96
E40	0,0080	0,008394	73	81
E41	0,0081	0,008397	59	74
E42	0,0082	0,008395	42	48
E43	0,0083	0,008396	23	25
E44	0,0084	0,008732	81	124
E45	0,0085	0,008732	148	180

Caso	Valor inicial λ	Valor λ estimado	Número de iteraciones	Tiempo (s)
E46	0,0086	0,008732	108	122
E47	0,0087	0,008732	43	49
E48	0,0088	0,008759	134	136
E49	0,0089	0,008759	213	219
E50	0,0090	0,008759	255	266

En la Tabla 5 se presenta el resumen de los datos estadístico, estos resultados indican que el valor del parámetro estimado es de 0,007287 con una desviación estándar $8,79 \times 10^{-4}$ y con un intervalo de confianza de 0,007039 - 0,007535, esto significa que el valor del parámetro se encuentra con 95% de seguridad entre este rango. Sin embargo, observando los resultados en el proceso de estimación se evidencia que la muestra no corresponde a una distribución normal, en la Tabla 6 se muestra la prueba de Shapiro-Wilk, indicando el índice W (índice de Shapiro-Wilk), el valor de significancia y el valor p. Note, que el valor p es menor a 0,01 y este valor es menor a la significancia de 0,05, esto indica que la hipótesis nula de ser una distribución normal es falsa. En otras palabras, la muestra no se ajusta a una distribución normal. La Figura 5 presenta el histograma de los valores estimados de λ , los cuales también manifiesta que efectivamente los datos no se ajustan a una distribución normal. Así, para este caso es más adecuado usar la mediana de los valores estimados, esto corresponde a un valor de $\lambda = 0,006576$, el cual es mucho más cercano al valor determinado de Costa y otros (2018), note que el 50% de las estimaciones se encuentran entre 0,006575 y 0,008394.

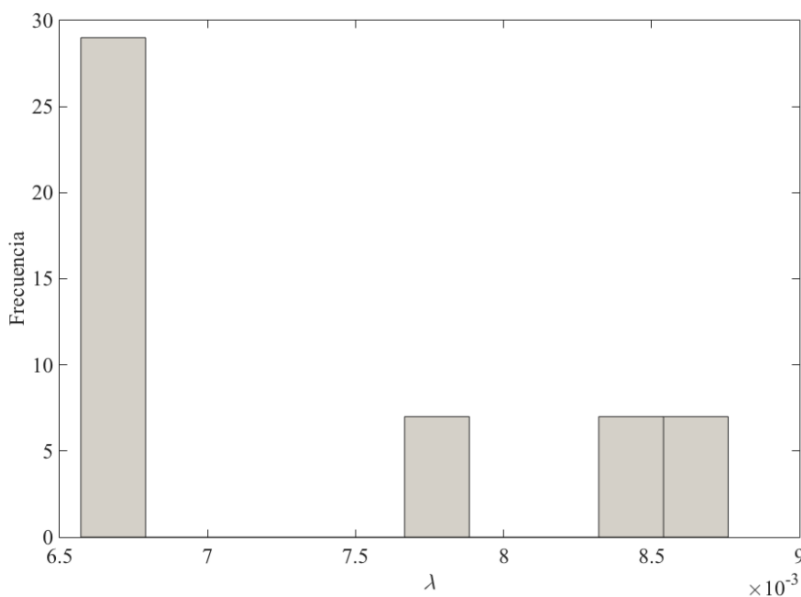
Tabla 5. Resumen estadístico

Número de ejecuciones de algoritmo LM	50
Tiempo Promedio para cada ejecución	199,68 s
Promedio (λ)	0,007287
Desviación estándar	$8,79 \times 10^{-4}$
Nivel de confianza	95%
Intervalo de confianza	0,007039-0,007535
Mediana (λ)	0,006576
Cuartiles de la mediana	Q1= 0,006574 Q3=0,008394

Tabla 6. Prueba de Shapiro-Wilk

Índice W	0,7055
Índice de significancia (alpha = 0,05)	0,947
p valor	<0,01

Figura 5. Histograma valores estimados de λ



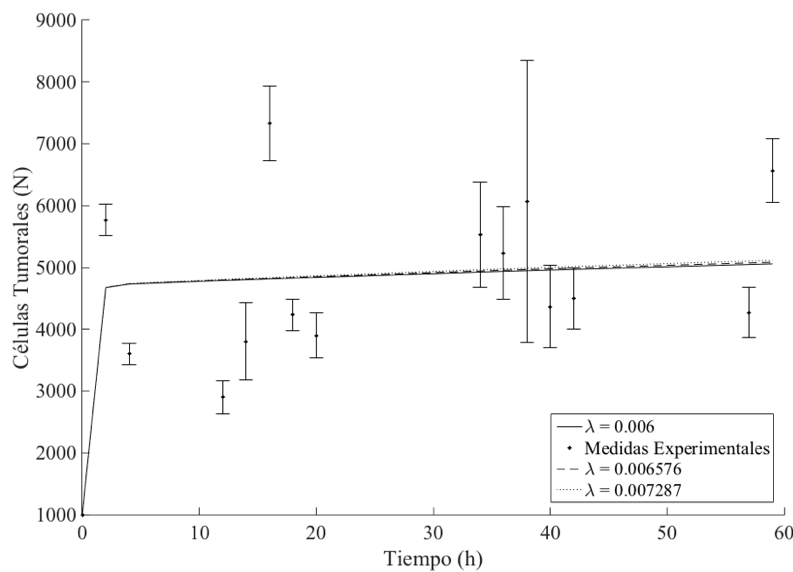
Fuente: Propia.

En la Figura 6 se observa la respuesta del modelo de Gompertz con $\lambda = 0,007287$, $\lambda = 0,006576$, $\lambda = 0,006$ (Valor estimado en Costa y otros, (2018)) y las medidas experimentales, como se puede observar la respuesta del modelo con los valores estimados son muy cercanos, e intentan reproducir las medidas experimentales para los 3 diferentes valores de λ , de este

modo, los resultados obtenidos en la estimación del parámetro de la tasa de decaimiento del fármaco contribuyen en la estandarización de este parámetro en procesos de aplicación de quimioterapia con Doxorubicina. A su vez este proceso de estimación permite establecer protocolos de planeación de la quimioterapia con nuevos medicamentos y diferentes dosis en su aplicación, como en este caso, a pesar de tener una tasa de decaimiento del fármaco baja no disminuye las células tumorales, aunque si impide su proliferación.

En cuanto al tiempo de ejecución del algoritmo se obtiene un $t = 199,68$ s en promedio, esto es aproximadamente 3 minutos indicando que el algoritmo es rápido en su convergencia para determinar un valor de λ .

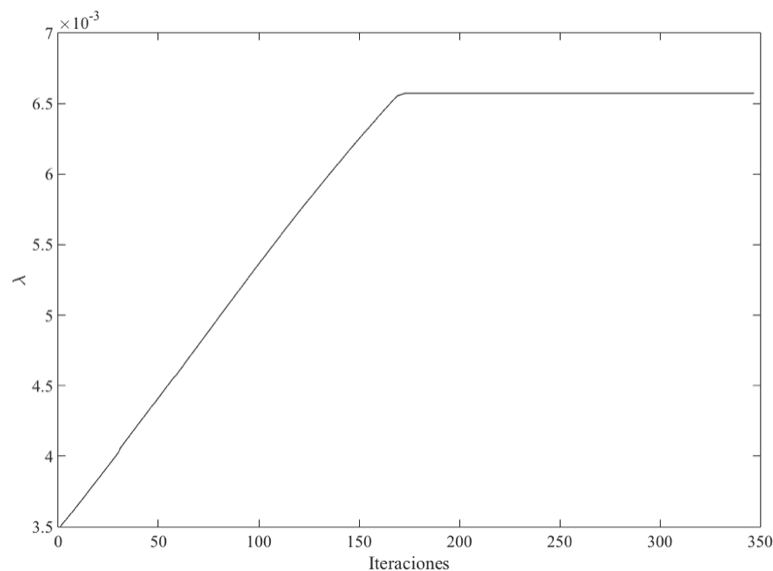
Figura 6. Población celular DU-145 con tratamiento de quimioterapia mediante fármaco citotóxico Doxorubicina en relación con el Modelo Gompertz con valor de λ parametrizado



Fuente: propia y (Costa y otros, 2018)

La Figura 7 muestra un ejemplo de la estimación de la tasa de decaimiento del fármaco quimioterapéutico (λ) con valor inicial 0,0035, se observa que el valor converge hacia una solución estable, a partir de la iteración 170, dando solución al λ estimado de 0,006574 en 697 segundos, para este caso.

Figura 7. Estimación del parámetro λ



Fuente: Propia.

6. CONCLUSIONES

En este artículo se realizó un estudio para estimación de parámetros por medio de modelos matemáticos de sistemas de ecuaciones para variables dependientes y medidas experimentales de células tumorales (DU-145) derivadas de experimentos *in-vitro* del tratamiento por quimioterapia bajo la influencia del fármaco quimioterapéutico Doxorubicina utilizando el método de Levenberg-Marquardt.

El modelo más aproximado a las medidas experimentales es el de Gompertz determinado por el RMSE, el coeficiente de correlación y el valor p . Así, este modelo es el utilizado para el proceso de estimación de parámetros. El análisis de sensibilidad estableció que se pueden estimar dos parámetros (i) la capacidad de soporte celular K que es independiente de los demás parámetros y (ii) la tasa de decaimiento del fármaco quimioterapéutico λ que es linealmente dependiente de α , μ y a , a partir de las dos horas del tratamiento de quimioterapia, éste parámetro se escoge ya que tiene gran influencia en el sistema, pero bien puede ser estimado cualquiera de estos parámetros, teniendo en cuenta que a y K presenta baja sensibilidad lo que hace que sea más difícil su estimación.

En el proceso de estimación, no fue posible hacer la estimación de dos parámetros (K , λ) de forma simultánea debido a la baja sensibilidad del parámetro K . De esta forma, se estima el parámetro λ que determina la tasa de decaimiento del fármaco administrado para la dosis efectiva requerida en el tratamiento, obteniendo buenos resultados en el proceso de estimación.

El análisis estadístico de las 50 ejecuciones del algoritmo de LM indica que no se trata de una distribución normal, donde el promedio no sería un valor representativo del resultado, en este caso sería la mediana un valor más adecuado. En el caso de la mediana de la muestra, su valor es de $\lambda = 0,006576$ entre los cuartiles 0,006574 y 0,008394, valor mucho más cercano al valor de la literatura permitiendo así contribuir al conocimiento de este parámetro cuando se realiza quimioterapia con Doxorubicina.

En cuanto a la planeación de un tratamiento para el cáncer, este estudio permite estudiar medicamentos y dosis más exactas e intentar disminuir los efectos secundarios generados por la quimioterapia en acción-efecto al paciente diagnosticado y tratado para proveerle mejores condiciones de vida, ya que se puede tener un conocimiento más cercano de la tasa de decaimiento del fármaco.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la dirección general de investigaciones (DGI) de la Universidad Santiago de Cali en marco del proyecto de investigación No. 819-621120-1767.

REFERENCIAS

- ABTA. (Marzo de 2018). *Amerian Brain Tumor Association*. Obtenido de [/www.abta.org/wp-content/uploads/2018/03/quimioterapia.pdf](http://www.abta.org/wp-content/uploads/2018/03/quimioterapia.pdf)
- ACS. (22 de Noviembre de 2019). *American Cancer Society*. Obtenido de [Cómo se usa la Quimioterapia para tratar el Cáncer: www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/como-la-quimioterapia-es-usada-para-tratar-el-cancer.html](http://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/como-la-quimioterapia-es-usada-para-tratar-el-cancer.html)
- AECC. (2018). *Asociación Española Contra el Cáncer*. Obtenido de [Fases y Etapas del Cáncer: www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/que-es-cancer/fases](http://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/que-es-cancer/fases)
- Beck, J. V. (1999). *Sequential methods in parameter estimation*. USA: Taylor and Francis Group.
- Campos, M. G. (2015). *Modelo matemático para el estudio de la terapia conjunta con Quimioterapia e Inmunoterapia en el cáncer*. Madrid: (Tesis de Maestría). Universidad Nacional de Educación a Distancia. Departamento de Física Matemática.
- Cornejo Zúñiga, O. R. (2016). Estimación de parámetros en modelos no lineales: Algoritmos y aplicaciones. *ELA*, 81-98.
- Costa, J. M. (2015). *Problema de estimativa de estado e de estimativa simultânea de modelos e parâmetros em crescimento de tumores*. Rio de Janeiro: (Tesis de Doctorado). COPPE, Universidad Federal de Rio de Janeiro. Programa de post-graduación en Ingeniería Mecánica.

- Costa, J. M., Orlande, H. R., O.F.Lione, V., Lima, A. G., Cardoso, T. C., & Varón, L. A. (2018). Simultaneous Model Selection and Model Calibration for the Proliferation of Tumor and Normal Cells During In Vitro Chemotherapy Experiments. *Journal of Computational Biology*, 1-16.
- Davies, C. R., Saidel, G. M., and Harasaki, H. (1997). Sensitivity Analysis of One-Dimensional Heat Transfer in Tissue With Temperature-Dependent Perfusion. *J Biomech Eng*. February 1997; 119(1): 77–80.
- de los Ríos, L. (2019). *Estimación de parámetros en la terapia por ultrasonido de alta intensidad para el tratamiento de cáncer*. Cali, Colombia: (Tesis Pregrado). Universidad Santiago de Cali. Facultad de Ingeniería.
- de los Ríos, Laura; Bermeo, Leonardo A.; Pereira, Wagner Coelho. (2020). Comparison of Attenuation Coefficient Estimation in High Intensity Focused Ultrasound Therapy for Cancer Treatment by Levenberg Marquardt and Gauss-Newton Methods. *Communications in Computer and Information Science. CCIS*. 1194, 108-118.
- Ferreiro, J. G. (2003). Quimioterapia: Efectos secundarios. *Gaceta Médica de Bilbao*, 69-74.
- Gavin, H. P. (2020). *The Levenberg-Marquardt algorithm for nonlinear least squares curve-fitting problems*. Durham, North Carolina: Duke University. Department of Civil and Environmental Engineering.
- Gómez, M. G. (2014). *Modelos matemáticos en oncología. Simulación numérica*. Zaragoza: (Tesis Pregrado). Universidad de Zaragoza, Facultad de Ciencias.
- Herranz, J. T. (2017). Aproximación a los modelos matemáticos basados en ecuaciones diferenciales ordinarias usados en Quimioterapia. Aplicaciones y limitaciones. Madrid, España.
- Huang, C.-H., Huang, C.-Y.: An inverse problem in estimating simultaneously the effective thermal conductivity and volumetric heat capacity of biological tissue. *Appl. Math. Model.* 31, 1785–1797 (2007)
- Kaipio J., S. E. (2006). *Statistical and Computational Inverse Problems*. New York: Vol 160. Springer-Verlag. Springer Science & Business Media.
- Kaipio, J. &. (2004). Estimating anomalies from indirect observations. *Journal of Computational Physics*, 181,398-406.
- Liu, J.; West, M. Combined parameter and state estimation in simulation based filtering. In: S. A. Doucet, N. de Freitas, and N. Gordon, (Eds.), New York (Org.); *Sequential Monte Carlo Methods in Practice*. pp.197–217, 2001.
- Min, Z., Xiao, L., Cao, L and Yan, H (2017). Application of the neural network in diagnosis of breast cancer based on levenberg-marquardt algorithm, *2017 International Conference on Security, Pattern Analysis, and Cybernetics (SPAC)*, 268-272.
- NIH. (27 de Abril de 2018). *Instituto Nacional del Cáncer*. Obtenido de Estadísticas del Cáncer: www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas
- Oliveira, F. R. (2019). *Methods for constrained nonlinear systems: inexact newton-line conditional gradient and Levenberg-Marquardt with inexact projections*. Goiânia, Goiás: (Tesis Doctoral). Universidad Federal de Goiás. Instituto de matemática y estadística.
- Palesh, O., Scheiber, C., Kesler, S., Mustian, K., Koopman, C., & Schapira, L. (2018). Management of side effects during and post-treatment in breast cancer survivors. *The Breast Journal*, 24(2), 167-175.
- Pereyra, S., Lombera, G., Frontini, G., & Urquiza, S. (2013). Sensitivity analysis and parameter estimation of heat transfer and material flow models in friction stir welding. *Materials Research*, 17(2), 397-404.
- Queiroga, A. S., Ramos, A. F., Morais, M. C., Jr, T. C., & Chammas, R. (2019). *A stochastic spatial model for heterogeneity in cancer growth* Queiroga et al. Sao Paulo: BioRxiv.
- Ristic, B.; Arulampalam, M. S.; Gordon, N. Beyond the Kalman Filter. Boston, Arte House Radar Library, 2004.

- Rodríguez, C. R. (2018). *Aplicación de procesos de control óptimo y optimización en la evolución de modelos tumorales*. (Tesis de doctorado). Universidad de Castilla- La Mancha, Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales, Departamento de Matemáticas. Ciudad Real, España.
- Shapiro, S. S., and Wilk, M. B. (1965). An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika* 52 (3-4): 591-611.
- Serna, Rafael D.; López, Jorge I. (2019). *Estimación de parámetros en la terapia de hipertermia por radiofrecuencia para el tratamiento del cáncer*. Cali, Colombia: (Tesis Pregrado). Universidad Santiago de Cali. Facultad de Ingeniería.
- Serna, Rafael D.; López, Jorge I.; Bermeo, Leonardo A.; Castillo, Javier F. (2020). Estimation of Electrical Conductivity from Radiofrequency Hyperthermia Therapy for Cancer Treatment by Levenberg Marquardt Method. *Communications in Computer and Information Science*. CCIS, 1195, 141-152.
- Slezak, D. F. (2010). *Parameter estimation in complex biological models. Application to avascular tumor growth models*. Buenos Aires: (Tesis Doctoral). Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales.
- Spratt, J.S., Meyer, J.S., and Spratt, J.A. 1996. Rates of growth of human neoplasms: Part II. *J. Surg. Oncol.* 61, 68–83.
- Suárez, A. Á. (2013). *Modelización, computación y matemáticas contra el cáncer*. work paper, Alcalá, España.
- Tamés, M., Cajarville, G., Massó, J., & Carreras, M. (2001). Oncología. *Bases Fisiológicas*, 1171-1229.
- Tsoularis, A., and Wallace, J. 2002. Analysis of logistic growth models. *Math. Biosci.* 179, 21–55.
- Universidad de Murcia. (2007). *Estimación de parámetros, validación de modelos y análisis de sensibilidad*. Murcia: Modelización de Sistemas Ambientales, Universidad de Murcia.
- WHO. (12 de Diciembre de 2018). *World Health Organization*. Obtenido de Cancer: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Winsor, C.P. 1932. The Gompertz curve as a growth curve. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 18, 1–8.