

Ajuste de un modelo de crecimiento de tumores de vejiga mediante PSO y predicción con incertidumbre

Clara Burgos-Simón*, Juan-Carlos Cortés*, José-Ignacio Hidalgo[†], David Martínez-Rodríguez*, Rafael-J. Villanueva*

*Instituto Universitario de Matemática Multidisciplinar,
Universitat Politècnica de València, Valencia, Spain

Email: clabursi@upv.es, jccortes@upv.es, damarro3@upv.es, rjvillan@upv.es

[†]Departamento de Arquitectura de Computadores y Automática
Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

Email: hidalgo@ucm.es

Resumen—El cáncer de vejiga es uno de los cánceres más comunes en el sistema urinario, siendo una neoplasia altamente agresiva. Generalmente, el pronóstico no es bueno y es muy difícil determinar la evolución para un paciente determinado. En este trabajo proponemos un modelo matemático dinámico que describe el crecimiento del tumor de vejiga y la evolución de la respuesta inmune. Este modelo está personalizado para un solo paciente, y se determinan los valores de los parámetros del modelo a través de una calibración que utiliza el algoritmo de optimización Particle Swarm Optimization. Debido a la incertidumbre de la evolución del tumor, utilizando los parámetros del modelo calibrado podemos predecir el tamaño del tumor y la evolución de la respuesta inmune en los próximos meses asumiendo tres escenarios diferentes: favorable, desfavorable y neutro.

Keywords: Cáncer de vejiga, Modelo dinámico, Cuantificación de la incertidumbre, Calibración del modelo, Particle Swarm Optimization.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga es uno de los cánceres más comunes del sistema urinario y es una neoplasia altamente agresiva [1], [2]. El 80 % de los pacientes diagnosticados con este cáncer presenta un carcinoma no invasivo que puede ser extirpado mediante una Resección Trans Uretral (RTU), que es un procedimiento endoscópico para eliminar el tumor de la parte interna de la vejiga [3]. El cáncer de vejiga se caracteriza por su recurrencia en más de la mitad de los pacientes, pues el tumor reaparece después de un tiempo y puede progresar a cáncer músculo-invasivo. Es en este estadio es cuando los tratamientos se vuelven más agresivos, y pueden incluir la extirpación de la vejiga para evitar la diseminación del cáncer a otras partes del cuerpo [4].

El pronóstico del cáncer de vejiga generalmente no es bueno y, después de la RTU, el tratamiento habitual es la instilación de bacilos Calmette-Guérin (BCG) dentro de la vejiga con la idea de que la BCG se fije a las células tumorales residuales, estimulando la respuesta inmune del paciente contra estas células infectadas para eliminarlas completamente [5].

En este trabajo proponemos un modelo matemático para estudiar la evolución del cáncer y la respuesta inmune desde el momento en el que se diagnostica. En este modelo consideraremos el protocolo terapéutico de tratamiento y lo adaptaremos a los datos disponibles que suelen utilizar los médicos para conocer el estado de la enfermedad y procurar un tratamiento adecuado y un seguimiento apropiado a cada paciente.

Una vez establecido el modelo, realizaremos un calibrado para determinar los parámetros del modelo que replican la evolución de un paciente particular. Para la calibración, utilizaremos una versión del algoritmo de optimización PSO.

Una vez calibrado el modelo, utilizaremos los parámetros para hacer una predicción a corto plazo de la evolución del tamaño del cáncer y de la respuesta inmune del paciente. Esta predicción, debido a la escasez de datos, se realizará teniendo en cuenta 3 posibles escenarios: favorable, neutro y desfavorable.

Aunque es natural en el contexto matemático-computacional realizar predicciones una vez obtenida la calibración, en el contexto médico resulta muy innovador debido al poco conocimiento que se tiene sobre la evolución de esta enfermedad en cada paciente.

II. DATOS DISPONIBLES Y CONSTRUCCIÓN DEL MODELO

Habitualmente, un paciente va a urgencias hospitalarias o al médico de cabecera cuando orina sangre (hematuria). El paciente es derivado al servicio de urología donde, mediante ecografía o citoscopia, se confirma si hay un tumor. En caso de haberlo, empieza el seguimiento y el tratamiento. Este trabajo se ha realizado conjuntamente con doctores del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia [6].

Los médicos han recolectado tejidos biológicos de pacientes que sufren cáncer de vejiga pT1G3, uno de los tipos llamados superficiales. El protocolo dicta la realización de una RTU para extirpar el tumor o tumores, y posteriormente administrar instilaciones de BCG, repitiendo el ciclo hasta que el paciente sane completamente (no hay más recurrencias) o reaparezca el



cáncer aumentando su tamaño y penetrando en el músculo de la vejiga de forma que haya que aplicar otros tratamientos más agresivos, entre los que puede haber incluso la extirpación de la vejiga.

Con la idea de investigar el posible interés de esta técnica para pronóstico y seguimiento de pacientes, hemos seleccionado de la base de datos del hospital los datos correspondientes a un paciente, que llamaremos paciente X, y que se resumen en la tabla I.

Fecha	Procedimiento	Tamaño (mm)	Células inflamatorias/campo
01/Mar/2012	Ecografía	3-5	-
14/Jun/2012	RTU	25	260
15/Feb/2015	Citoscopia	1-2	-
28/Abr/2015	RTU	5	515
30/Jan/2017	Citoscopia	2	-
14/Mar/2017	RTU	30-35	508

Tabla I

DATOS DEL PACIENTE X, QUE TUVO LOS PRIMEROS SÍNTOMAS EN MARZO DE 2012. DESDE ENTONCES, SE LE HAN PRACTICADO AL PACIENTE X TRES RTU.

Además de los procedimientos relacionados en la tabla I, al paciente X se le han administrado 3 tratamientos de instilaciones de BCG que empezaron los días 10/Ago/2012, 26/May/2015 y 27/Abr/2017. La dosis de las instilaciones que se administran en la vejiga consisten en 81 ml de colonias de BCG, instiladas cada semana durante un periodo de seis semanas.

Hemos adaptado el modelo introducido en [7] a los datos disponibles y a la práctica clínica y protocolos del Hospital La Fe. En una primera etapa, el tumor crece y no se administra ningún tratamiento hasta que se realiza la RTU. En esta etapa, sólo hay interacción entre las células tumorales y las inflamatorias, que constituyen la respuesta del sistema inmune global contra el tumor. Después de que en la RTU se reseccionen los tumores de la vejiga, al cabo de unas semanas empieza la administración del tratamiento de BCG. Desafortunadamente, la limpieza completa de células tumorales durante la RTU es imposible debido a la teoría de la siembra [8], por lo que las células tumorales residuales siguen creciendo. Sin embargo, con la administración de la BCG se pretende eliminar estas células residuales debido a que el sistema inmune genera una respuesta específica más agresiva y efectiva contra las células tumorales infectadas por la BCG.

La evolución de estas interacciones se modela mediante el siguiente sistema de ecuaciones en diferencias:

$$E(t+1) = E(t) - \mu_2 E(t) + \alpha T_u(t) + p_4 E(t) B(t) - p_5 E(t) T_u(t), \quad (1)$$

$$T_u(t+1) = T_u(t) - p_2 B(t) T_u(t) - p_6 E(t) T_u(t) + k T_u(t), \quad (2)$$

$$T_i(t+1) = T_i(t) - p_3 E(t) T_i(t) + p_2 B(t) T_u(t), \quad (3)$$

$$B(t+1) = B(t) - \mu_1 B(t) - p_1 E(t) B(t) - p_2 B(t) T_u(t) + b(t), \quad (4)$$

donde $E(t)$ es el número medio de células inflamatorias por campo de visión del microscopio, $T_u(t)$ es el diámetro

del tumor en milímetros, $T_i(t)$ es el diámetro del tumor de células infectadas por la BCG, $B(t)$ los mililitros de BCG en la vejiga y $b(t)$ los mililitros de BCG instilados en una o varias dosis, en el instante temporal t .

El parámetro k describe la tasa de crecimiento del tumor, α la tasa de crecimiento de las células inflamatorias, μ_1 es la tasa de mortalidad natural de la BCG y μ_2 es la tasa de mortalidad natural de las células inflamatorias.

Los parámetros que describen la interacción entre los distintos tipos de células son: p_1 es la tasa de muerte de BCG debido a las células inflamatorias; p_2 es la tasa de infección de las células tumorales por la BCG; p_3 es la tasa de mortalidad de células tumorales infectadas, debido a la BCG; p_4 es el crecimiento de células tumorales por la acción de la BCG; p_5 es la tasa de mortalidad de células inflamatorias por su interacción con células tumorales no infectadas; y p_6 representa la tasa de mortalidad de las células tumorales por las células inflamatorias.

III. CALIBRACIÓN

Para encontrar los parámetros del modelo que hagan que las salidas del modelo estén lo más cerca posible a los datos de la tabla I en los instantes de tiempo correspondientes, definimos la siguiente función de ajuste F :

Input. Valor de los parámetros a sustituir en el modelo ($k, \alpha, \mu_1, \mu_2, p_1, p_2, p_3, p_4, p_5, p_6$).

Paso1. Sustituir los valores de los parámetros en el modelo (1)-(4).

Paso2. Ejecutar el modelo y extraer los valores devueltos por el modelo para el tamaño del tumor y para el número de células inflamatorias por campo en los mismos instantes temporales en los que tenemos datos en la tabla I.

Paso3. Calcular el error cuadrático medio entre las salidas del modelo del Paso 2 y los datos de la tabla I.

La calibración del modelo se ha hecho en etapas porque el protocolo no es un proceso continuo debido a la extracción brusca del tumor mediante la RTU. Además, no todos los parámetros se consideran constantes en el tiempo. La respuesta inmune relacionada con la tasa de crecimiento p_4 y la tasa de eficacia p_6 , se va a considerar variable en el tiempo.

La primera etapa será desde 01/Mar/2012 hasta la primera RTU. La segunda etapa es hasta la segunda RTU y la tercera hasta la tercera RTU.

Vamos a minimizar la función F en cada etapa, determinando los valores de los parámetros del modelo utilizado el algoritmo rPSO [9]. Se trata de un algoritmo bio-inspirado basado en el intercambio de información entre las diferentes partículas que forman el enjambre. La función objetivo (en nuestro caso, la función a minimizar) es evaluada para cada partícula, donde las partículas son vectores formados por los valores de los parámetros del modelo. En cada iteración, actualizamos los valores de la posición de las partículas dentro del espacio de parámetros mediante las siguientes expresiones:

$$pos_{i+1} = pos_i + vel_i, \quad (5)$$

$$vel_{i+1} = U(0, 1) * w * vel_i + U(0, 1) * c_1 * (p_{i,mejor} - pos_i) + U(0, 1) * c_2 * (g_{mejor} - pos_i). \quad (6)$$

donde:

- $U(0,1)$ es una muestra de una distribución uniforme entre los valores $[0, 1]$. Este valor es muestreado de forma independiente para cada meta-parámetro dentro de la función, para cada partícula dentro del enjambre y para cada iteración dentro del proceso.
- $p_{i,mejor}$ es la posición de la mejor evaluación de la función para cada partícula individual del enjambre (mejor local).
- g_{mejor} es la posición de la mejor evaluación de la función realizada por cualquiera de las partículas que forman el enjambre durante todo el proceso (mejor global).

Junto con las ecuaciones descritas, al proceso se le añade una componente de mutación para evitar que las partículas converjan en un mínimo local en lugar del global. Este proceso se realiza de la siguiente manera:

- una partícula se rechaza y se genera una completamente nueva con un 10 % de probabilidad;
- si la partícula no ha sido rechazada, con un 10 % de probabilidad se le aplica una mutación.

Se han realizado diversas pruebas con números diferentes de partículas, siendo el número que mejores resultados nos ha dado el de 60 partículas. También se han realizado diversas pruebas con el valor de los meta-parámetros w , c_1 y c_2 , siendo los valores finalmente utilizados $w=0.73$, $c_1=1.5$ y $c_2=1.5$.

IV. RESULTADOS

Los parámetros del modelo obtenidos en la calibración son los que se muestran en la tabla II.

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
k	0.01563	$T_u(RTU_1)$	0,02
α	0.005	$p_4(RTU_1)$	1e-4
μ_1	0.8	$p_6(RTU_1)$	1.62e-5
μ_2	0.0005	$T_u(RTU_2)$	0.02
p_1	8e-5	$p_4(RTU_2)$	5.6e-4
p_2	1e-3	$p_6(RTU_2)$	6.3e-6
p_3	1e-4		
p_4	0.0		
p_5	0.0		
p_6	0.0		
$T_u(0)$	5.0		
$E(0)$	260		

Tabla II

VALORES DE LOS PARÁMETROS DEL MODELO CALIBRADOS PARA EL PACIENTE X. NÓTESE QUE LOS PARÁMETROS p_4 Y p_6 CAMBIAN CON EN CADA ETAPA. LOS VALORES QUE ACOMPAÑAN A RTU_1 Y RTU_2 CORRESPONDEN A PARÁMETROS VARIABLES TRAS LAS RTU_1 Y RTU_2 , RESPECTIVAMENTE.

En la figura 1, se puede ver el resultado de la calibración, en la de arriba la respuesta inmune y en la de abajo el tamaño del tumor. Las subidas bruscas en forma de dientes de sierra en la gráfica de la respuesta inmune son debidas a las dosis semanales de instilaciones de BCG. Las caídas en la gráfica del tamaño del tumor, corresponden a cada RTU.

Debido a la incertidumbre en la evolución futura, con el fin de predecir la dinámica del cáncer de vejiga, se han considerado tres escenarios diferentes: favorable, neutral y desfavorable. En el escenario favorable la respuesta del sistema inmune es mayor que la segunda etapa. El escenario neutral

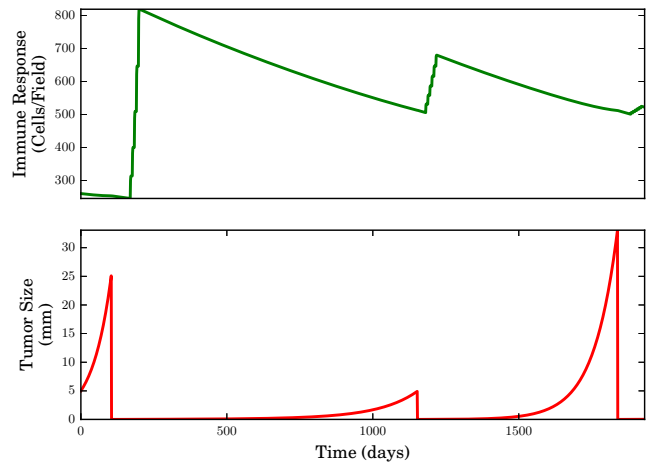


Figura 1. Gráficas con la evolución de la respuesta inmune (arriba) y del tamaño del tumor (abajo) con los parámetros obtenidos en la calibración del modelo. $t = 0$ corresponde al 01/Mar/2012.

consiste en la misma respuesta del sistema inmune como en la tercera etapa, es decir, la respuesta del sistema inmunitario permanece constante. El escenario desfavorable se basa en el hecho de que la respuesta del sistema inmunitario disminuye en la misma proporción que disminuyó desde la segunda a la tercera fase.

En las figuras 2, 3, 4, se muestran los diferentes escenarios. La predicción empieza desde la línea negra vertical.

En el escenario favorable, el tratamiento con BCG tiene un resultado positivo y el tumor ya no crece más. En el escenario neutral, se estima que ocurrirá una recurrencia del cáncer con un tumor del tamaño de 5 mm que se prevé para el 15 de agosto de 2018. En el escenario desfavorable, la recurrencia del cáncer de vejiga con un tumor del tamaño de 5 mm se prevé para el 25 de mayo de 2018.

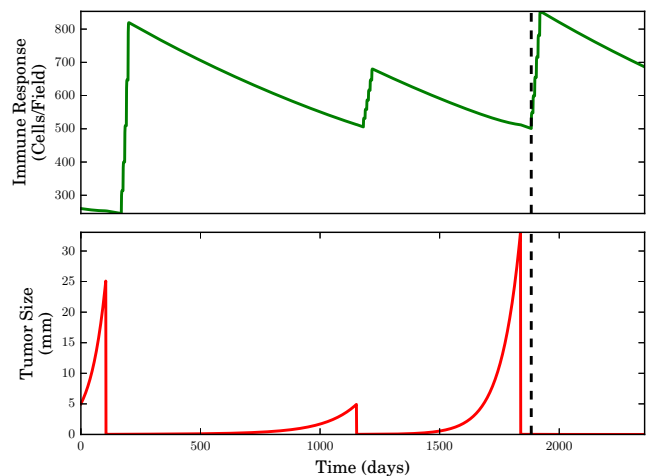


Figura 2. Escenario favorable. La BCG acaba con el tumor.

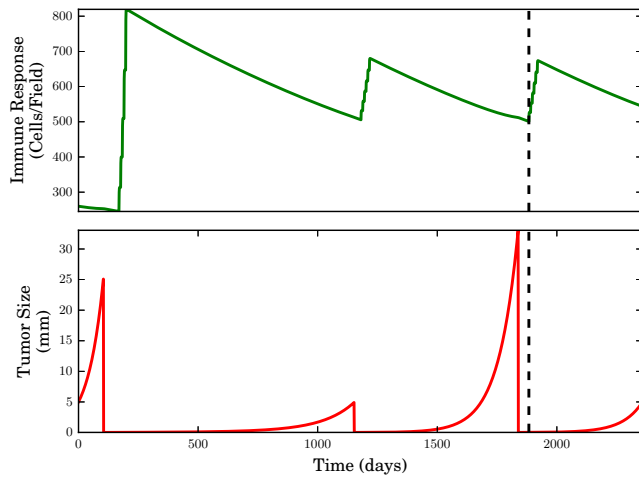


Figura 3. Escenario neutro. Se espera un tumor de 5mm para el 15 de agosto de 2018.

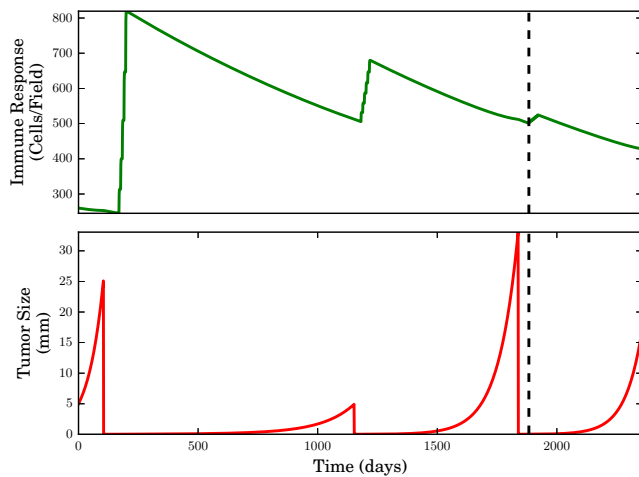


Figura 4. Escenario desfavorable. Se espera un tumor de 5mm para el 25 de mayo de 2018.

V. CONCLUSIONES

En este trabajo presentamos un modelo dinámico para describir la evolución de un tumor de la vejiga en un paciente. El modelo se ha calibrado en varias etapas y los parámetros obtenidos nos permiten dar un pronóstico sobre el crecimiento del tumor en los próximos meses en tres escenarios: favorable, desfavorable y neutro. Que nosotros sepamos, éste es el primer acercamiento de este tipo. Los resultados parecen prometedores y ha creado expectación en el equipo médico con el que colaboramos debido al desconocimiento de la evolución de este tipo de cáncer en cada paciente.

Cuando tengamos más datos disponibles, seremos capaces de verificar la validez de nuestro enfoque, de realizar predicciones personalizadas a cada paciente más precisas y mejores, dando herramientas a los médicos para administrar tratamientos, para programar las revisiones de seguimiento y, en el futuro, para determinar mejores estrategias para mejorar la salud del paciente, su calidad de vida y evitar las recidivas

del tumor.

VI. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el proyecto del Ministerio de Economía y Competitividad MTM2017-89664-P y GenObIA-CM con referencia (S2017/BMD-3773) financiado por la Comunidad de Madrid y cofinanciado con Fondos Estructurales de la Unión Europea y Ministerio de Economía y Competitividad TIN2014-54806-R (HERACLES).

REFERENCIAS

- [1] Official Site for Spanish Medic Oncology Society, <https://www.seom.org>, accessed: 08/05/2018.
- [2] R. T. Greenlee, M. B. Hill-Harmon, T. Murray, M. Thun, *Cancer statistics, 2001*, CA: A Cancer Journal for Clinicians 51 (1) (2001) 15–36. doi: 10.3322/canjclin.51.1.15. URL <https://doi.org/10.3322/canjclin.51.1.15>
- [3] R. Devere White, E. Stapp, *Predicting prognosis in patients with superficial bladder cancer*, ONCOLOGY 12 (12) (1998) 1717–1723. URL <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0005479569&partnerID=40&md5=a865e77b1a2c890bf2985b1517d7e3b6>
- [4] S. Holmang, H. Hedelin, C. Anderstrom, 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 153 (6) (1995) 1823–1827. doi:10.1016/s0022-5347(01)67321-x. URL [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)67321-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)67321-x)
- [5] G. Redelman-Sidi, M. S. Glickman, B. H. Bochner, *The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer—a current perspective*, Nature Reviews Urology 11 (3) (2014) 153–162. doi:10.1038/nrurol.2014.15. URL <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.15>
- [6] Official Site for Hospital Universitari i Politècnico La Fe, Valencia, Spain, <http://www.hospital-lafe.com>, accessed: 07/05/2018.
- [7] S. Bunimovich-Mendrazitsky, E. Shochat, L. Stone, *Mathematical model of BCG immunotherapy in superficial bladder cancer*, Bulletin of Mathematical Biology 69 (6) (2007) 1847–1870. doi:10.1007/s11538-007-9195-z. URL <https://doi.org/10.1007/s11538-007-9195-z>
- [8] A. Wein, L. Kavoussi, A. Novick, A. Partin, C. Peters, *Campbell-Walsh Urology*, Campbell-Walsh Urology, Elsevier Health Sciences, 2011. URL <https://books.google.es/books?id=W1aeyJD46kIC>
- [9] C. Jacob, N. Khemka, *Particle swarm optimization in Mathematica. an exploration kit for evolutionary optimization*, IMS'04, Proc. Sixth International Mathematica Symposium, Banff, Canada.