

SIMULAÇÃO DE TESTES CLÍNICOS VIRTUAIS EM UM MODELO SIMPLIFICADO PARA TRATAMENTO DE LEUCEMIA

Cristiano P. da Silva¹ (IC), Artur C. Fassoni (PQ)¹

¹Instituto de Matemática e Computação, Universidade Federal de Itajubá, Itajubá, Minas Gerais, Brasil.

Palavras-chave: Equações Diferenciais, Câncer, Terapias Personalizadas.

Introdução

Desde os anos 2000, o tratamento de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) passou a ser feito com medicamentos que atuam especificamente nas células leucêmicas, resultando numa menor quantidade de efeitos colaterais em comparação à quimioterapia padrão, levando uma doença antes letal a se tornar uma doença com longa sobrevida. Atualmente a pesquisa médica nesta área tem se voltado para o papel do sistema imunológico no controle da LMC após o término do tratamento e também para a possibilidade de redução de dose. Neste trabalho apresentaremos resultados obtidos a partir de um modelo de EDO's para o tratamento de LMC, em colaboração com pesquisadores da área médica. Integrando o modelo a dados de pacientes e simulando uma população de pacientes virtuais gerados de uma distribuição normal, foi possível obter protocolos de tratamento com diferentes esquemas de redução de dose que mantém a LMC sob controle, aumentando assim a qualidade de vida dos pacientes e diminuindo os custos de tratamento. Tais resultados ilustram o potencial da Matemática Aplicada como ferramenta para auxiliar em problemas relevantes em medicina.

Metodologia

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo moderno. Já há algum tempo, os matemáticos têm participado na luta contra esta doença, por meio de modelos que possam levar a um eventual aprimoramento do conhecimento sobre a doença e seu tratamento, dos quais em colaboração a médicos e biólogos tem provado seu valor como ferramenta na rotina clínica.

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é um câncer de sangue resultante de uma única alteração genética em células tronco hematopoiéticas, devido ao surgimento do oncogene BCR-ABL1. Desde 2001, o tratamento da LMC foi revolucionado pelo uso da terapia alvo com Inibidores de Tirosina-Quinase (ITQ's), que transformou um câncer antes letal em uma doença controlável em que

pacientes tem expectativa de vida próxima do normal.

No trabalho de Fassoni *et al.*[1], foram obtidos resultados que demonstram que a redução de dose é uma alternativa viável que, ao mesmo tempo, retém o efeito terapêutico efetivo e reduz consideravelmente os efeitos colaterais e custos. Diversos estudos, como em Fassoni *et al.*[2], sugerem que as células imunológicas sejam as responsáveis por prevenir o crescimento das poucas células de LMC que sobrevivem após o tratamento. Assim, no trabalho de Nataniel [3], o modelo utilizado considera o sistema imunológico, descrevendo de uma forma mais simplificada a dinâmica de tratamento e pós-tratamento de LMC, descrita pelo sistema de equações diferenciais:

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= -P_{XY}X + P_{YX}Y, \\ \frac{dY}{dt} &= P_{XY}X - P_{YX}Y + P_Y Y - \frac{2MCY}{C^2 + Y^2} - e_{TKI}Y.\end{aligned}$$

Neste modelo, X representa a população de células tronco leucêmicas dormentes, Y representa a população de células tronco leucêmicas ativas e os P 's as taxas de crescimento, ativação e inativação das células tronco leucêmicas. Os parâmetros C e M descrevem interações entre o sistema imunológico e as células tronco leucêmicas ativas. O parâmetro e_{TKI} representa uma certa dose e_{TKI} de ITQ foi aplicada durante o tratamento. Apesar de simples, tal modelo descreve muito bem os dados medidos em pacientes durante a fase de tratamento da LMC.

Resultados e discussão

Inicialmente foram obtidos parâmetros que ajustam o modelo a dados de pacientes reais apresentados em Karg *et al.* [4] (Figura 1). A partir destes parâmetros, foram gerados uma população de 4000 pacientes virtuais únicos, variando estes mesmos parâmetros conforme uma distribuição normal; descrevendo uma população de pacientes com características semelhantes, porém

heterogêneas (Figura 2).

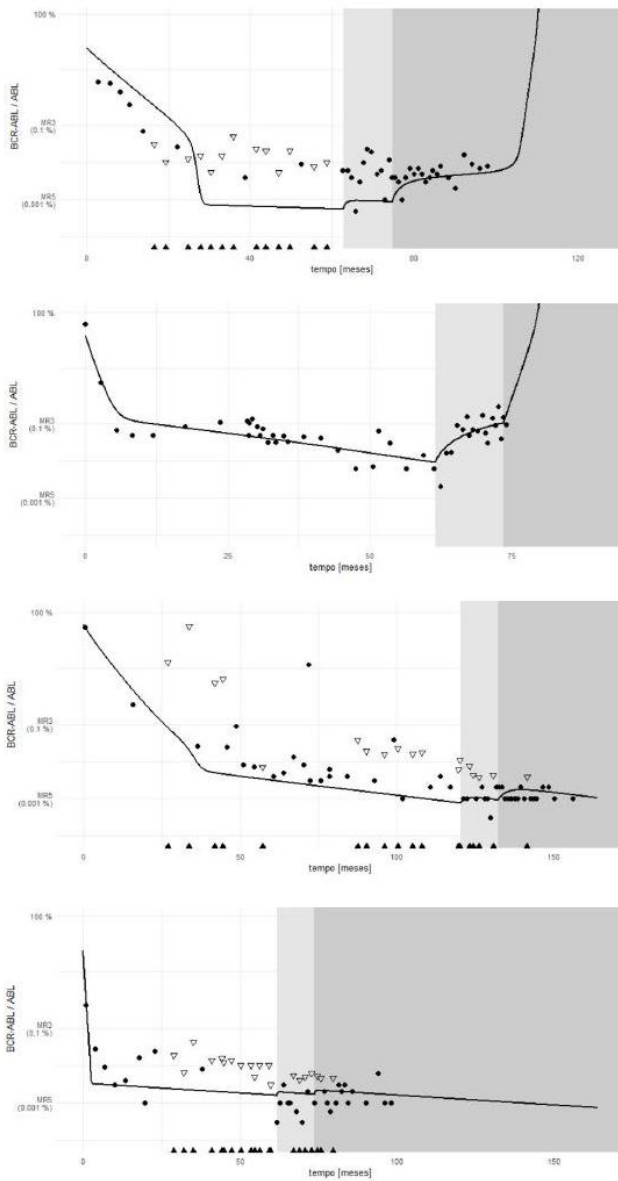


Figura 1 – Dados dos Pacientes.

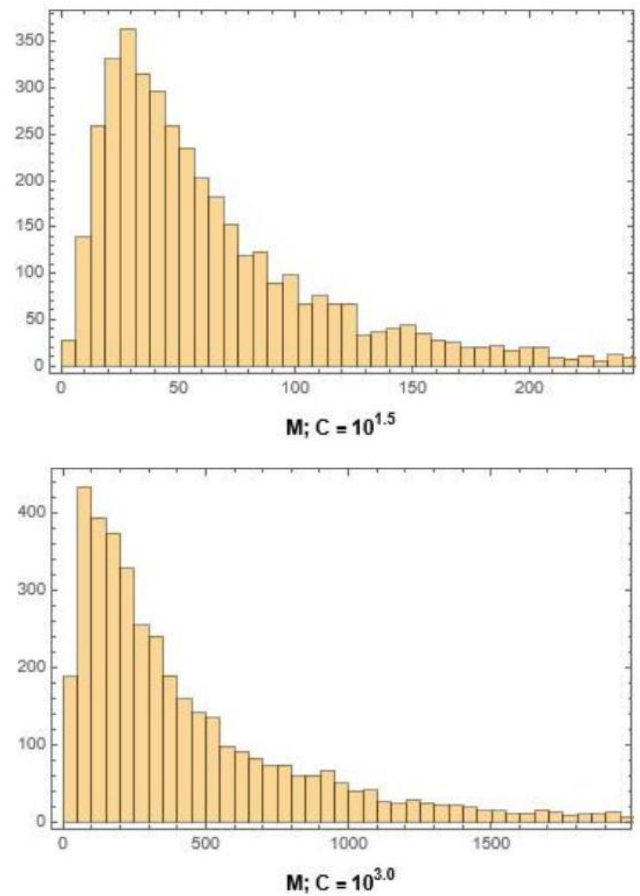


Figura 2 – Histogramas dos parâmetros C e M .

Em seguida, foram simulados diversos protocolos de tratamento aplicados a estes pacientes virtuais, onde foram testadas mudanças no tempo de tratamento, alterações de doses de ITQ's conforme progressão no tratamento, e duração do período de aplicação destas doses. Os resultados destas simulações são apresentados nas Figura 3 e 4, que mostram a porcentagem de sobrevivência livre de relapso da LMC ao longo do tempo, para os diferentes protocolos. A Figura 3 descreve os resultados numa população de pacientes com sistema imunológico pouco ativo ($C = 10^{1.5}$) e a Figura 4 descreve uma população de pacientes com sistema imunológico muito ativo ($C = 10^3$).

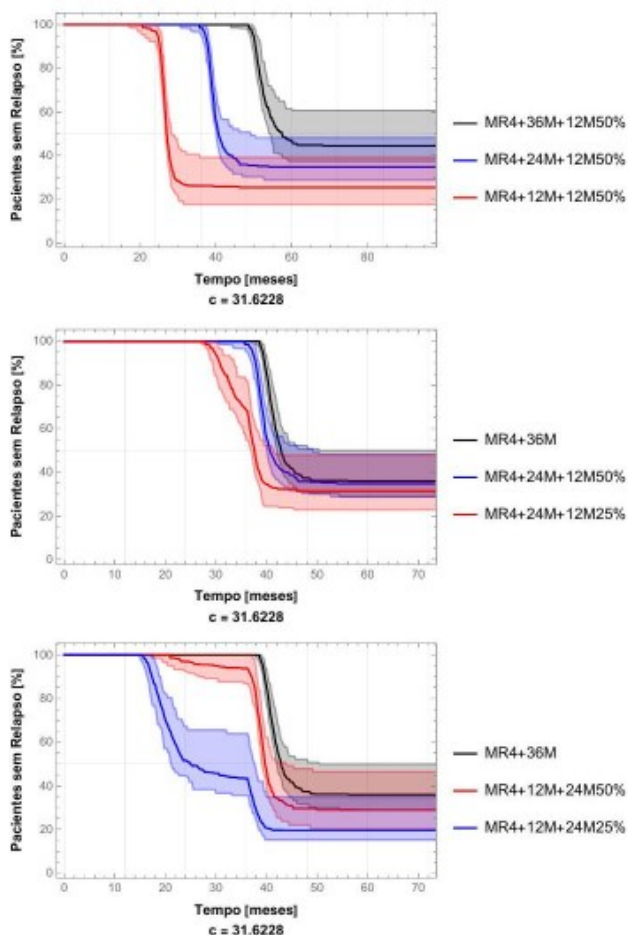


Figura 3 – Efeitos de diversos tratamentos sobre a porcentagem de pacientes não recidivos com sistema imunológico pouco ativo.

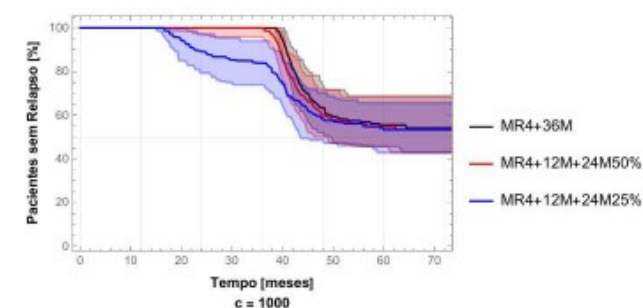
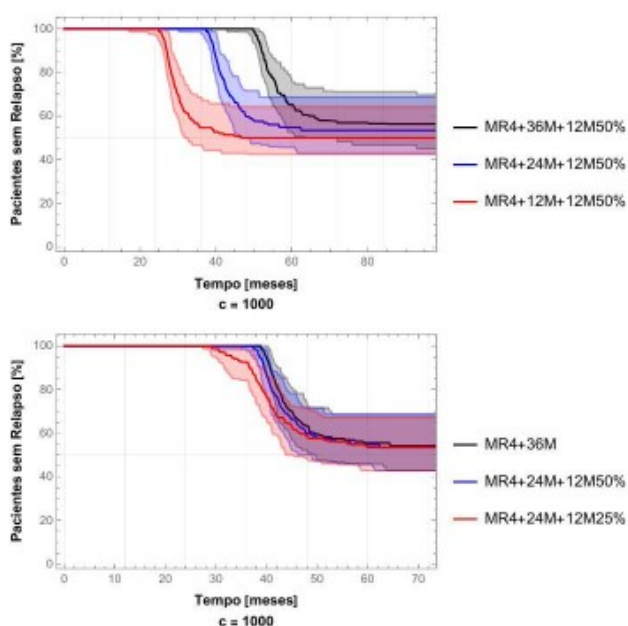


Figura 4 – Efeitos de diversos tratamentos sobre a porcentagem de pacientes não recidivos com sistema imunológico muito ativo.

Conclusões

As simulações demonstram que, após o paciente atingir um certo nível de células tumorais medido por exames clínicos (MR4); manter a dose padrão durante um período de aproximadamente 12 a 24 meses e em seguida ir diminuindo esta mesma dose paulatinamente, garante um melhor cenário onde há menor números de pacientes recidivos com sistema imunológico pouco ativo ($C = 10^{1.5}$) após o término do tratamento. Para pacientes com sistema imunológico bem ativo ($C = 10^{3.0}$) a redução de tempo e dose apresentou não ser prejudicial ao tratamento, confirmando dependência do nível de ativação do sistema imunológico, descrito pelo parâmetro C . Estas simulações ilustram como a Matemática pode ser uma ferramenta no auxílio à medicina com soluções rápidas, de baixo custo na escolha de protocolos de tratamento contra o câncer.

Agradecimentos

À Universidade Federal de Itajubá pelo apoio e ao CNPq pela bolsa de iniciação científica.

Referências

- [1] A. C. Fassoni, C. Baldow, I. Roeder, I. Glauche, Reduced tyrosine kinase inhibitor dose is predicted to be as effective as standard dose in chronic myeloid leukemia: A simulation study based on phase 3 trial data, *Haematologica*, 2018. DOI: 10.3324/haematol.2018.194522.
- [2] A. C. Fassoni, I. Roeder, I. Glauche, To cure or not to cure: consequences of immunological interactions in CML treatment, *Bulletin of Mathematical Biology*, 2019. DOI: 10.1007/s11538-019-00608-x.
- [3] N. W. Silva, Modelagem Matemática para Elucidar o

Potencial de Redução de Dose de Inibidores de Tirosina-Quinase no Tratamento de Leucemia Mieloide Crônica, *Relatório Final PIBIC*, 2021.

[4] E. Karg, C. Baldow, T. Zerjatke, R. E. Clark, I. Roeder, A. C. Fassoni, I. Glauche, Modelling of immune response in chronic myeloid leukemia patients suggest potential for treatment reduction prior to cessation, *Frontiers in Oncology*, 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.1028871.