

MODELAÇÃO E SIMULAÇÃO

LEEC

Modelação de um sistema de terapia de cancro

Autores:

Henrique Pocinho - 99952
Rodrigo Coimbra - 100078
Vasco Esteves - 100110

henrique.a.pocinho@tecnico.ulisboa.pt
rodrigo.coimbra@tecnico.ulisboa.pt
vasco.esteves@tecnico.ulisboa.pt

O grupo de alunos acima identificado garante que o texto deste relatório e todo o software e resultados entregues foram inteiramente realizados pelos elementos do grupo, com uma participação significativa de todos eles, e que nenhuma parte do trabalho ou do software e resultados apresentados foi obtida a partir de outras pessoas ou fontes.

L07 4^a feira 16:00 - 19:00h
2022/2023 – 1^o Semestre, P2

1 P1 - Simulação do modelo PK

A equação implementada foi:

$$\begin{bmatrix} \dot{c}_1 \\ \dot{c}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{1}{V_1}(-K_{12} - K_{10}) & \frac{1}{V_1}K_{21} \\ \frac{1}{V_2}K_{12} & -\frac{1}{V_2}K_{21} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} c_1 \\ c_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{1}{V_1} \\ 0 \end{bmatrix} \delta d$$

E com:

$$K_{12} = 0.3 \times 3600$$

$$K_{21} = 0.2455 \times 3600$$

$$K_{10} = 0.0643 \times 3600$$

$$V_1 = V_2 = 3110$$

$$\delta = 1000$$

Obtivemos os seguintes gráficos:

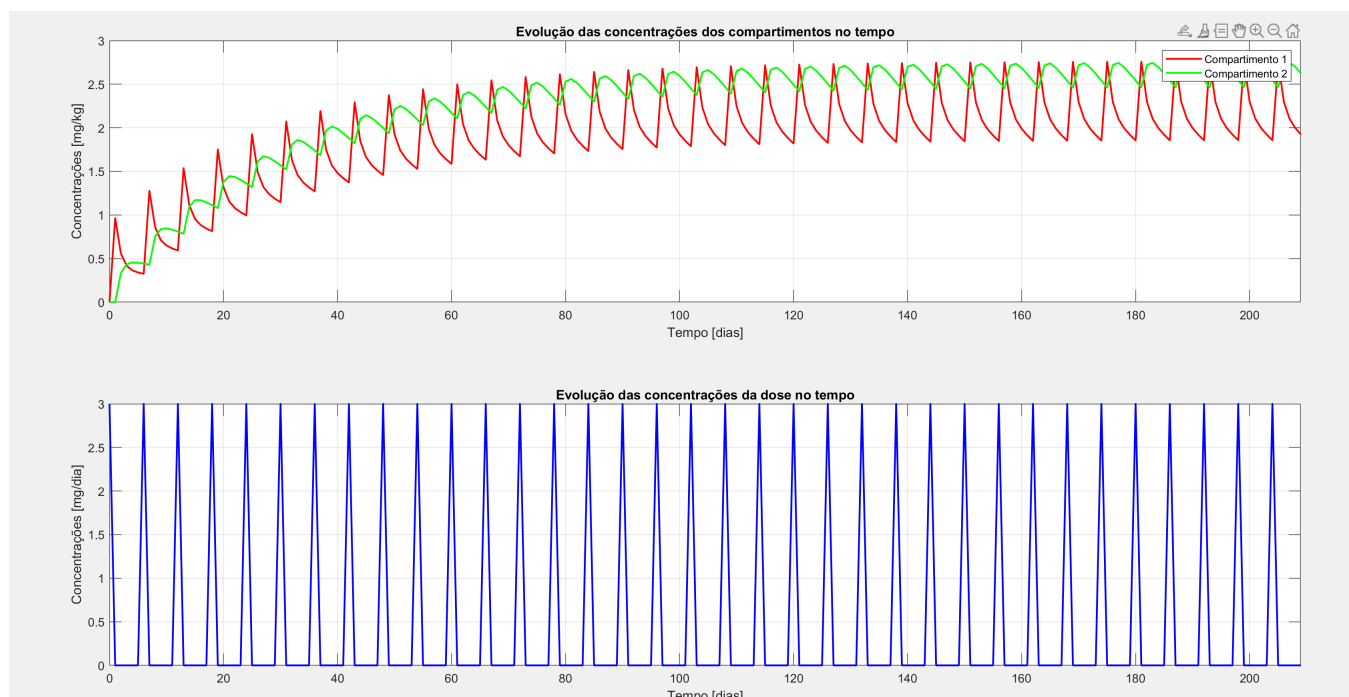


Figura 1: Gráficos da evolução temporal da dose e das concentrações 1 e 2

O excerto de código utilizado para a implementação do método de Euler foi o seguinte:

```
1 %% Funcoes
2 syms c1 c2 d1;
3 Matriz1 = [(1/V1)*(-K12-K10) (1/V1)*K21; (1/V2)*K12 (-1/V2)*K21];
4 Matriz2 = [c1;c2];
5 Matriz3 = [1/V1; 0];
6 Matriz_funcao = Matriz1*Matriz2 + Matriz3*delta*d1; %%Matriz da derivada de c1 e c2
7 f1(c1,c2,d1) = Matriz_funcao(1);
8 f2(c1,c2,d1) = Matriz_funcao(2);
9
10 %% Metodo de Euler
11 x(1) = 0; % Definicao da condicao inicial
```

```

12 kfinal = length(d);
13 %Prealocacao do espaco dos arrays t, c11 e c22
14 t = zeros(1,kfinal);
15 c11 = zeros(1,kfinal); %c1
16 c22 = zeros(1,kfinal); %c2
17 for k=1:kfinal-1
18     t(k+1) = k; % t e o vetor de tempo discreto entre 0 e kfinal-1
19     c11(k+1)=c11(k)+h*f1(c11(k),c22(k),d(k));
20     c22(k+1)=c22(k)+h*f2(c11(k),c22(k),d(k));
21 end

```

2 P2 - Implementação do modelo PD

Sendo a equação de Hill:

$$u(t) = \frac{c_2(t)}{c_{50} + c_2(t)}$$

Onde $c_{50} = 7,1903$, por isso temos:

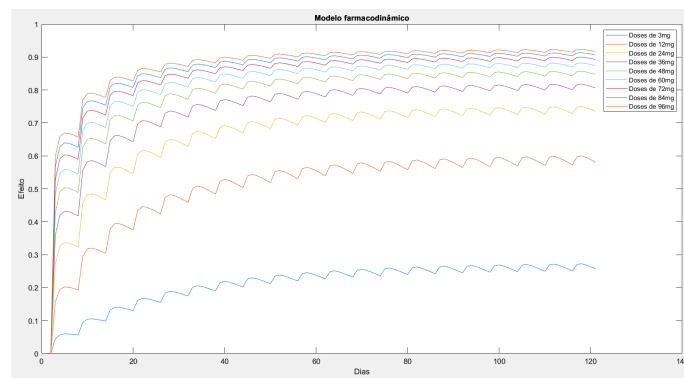


Figura 2: Gráfico da evolução temporal do efeito para diferentes doses

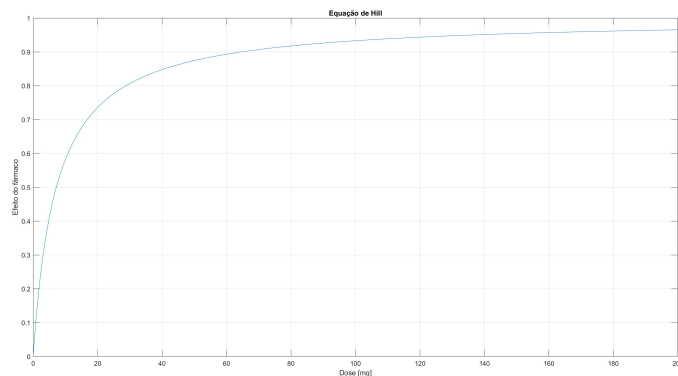


Figura 3: Gráfico da evolução do efeito em função das doses

Como se pode observar na figura acima, os resultados que obtivemos indicam que o aumento da dose traduz-se num aumento do efeito, tal como esperado. No entanto, é também observável que a relação entre a dose e o efeito não é linear dado que existe um menor retorno no efeito de medicamento com o aumento da dose. Logo não compensa tomar doses muito elevadas dado que o efeito não será muito superior.

É de notar que, apesar de não modulados, existem efeitos secundários associados á toma do fármaco, nomeadamente o excesso do medicamento em questão pode matar uma pessoa, logo é bem claro que para além do apresentado não existe nenhum benefício tomar doses muito elevadas.

3 P3 - Discussão das propriedades qualitativas da equação que modela o crescimento do tumor

3.1 Pontos de equilíbrio para $u = 0$

Sendo a equação:

$$\dot{V} = aV(1 - \frac{V}{K_T}) - buV$$

E sendo os pontos de equilíbrio, os valores de V tais que, se V for inicializado num desses valores, esta variável permanecerá constante no tempo, queremos os valores de V tais que $\dot{V} = 0$, ou seja:

$$\begin{aligned}\dot{V} = 0 &\Leftrightarrow aV(1 - \frac{V}{K_T}) - buV = 0 \Leftrightarrow V[a(1 - \frac{V}{K_T}) - bu] = 0 \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow V = 0 \vee a(1 - \frac{V}{K_T}) - bu = 0 \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow V = 0 \vee V = K_T(1 - \frac{bu}{a})\end{aligned}$$

Como $a = 0.09$, $K_T = 10$, $b = 1$ e estamos a fazer esta análise para $u = 0$ temos:

$$V = 0 \vee V = 10mm^3$$

Isto significa que existem 2 pontos de equilíbrio, o que se traduz em duas situações:

- $V = 0$ - Neste caso o tumor desaparece, ou pode nunca ter existido em primeiro lugar.
- $V = 10mm^3$ - Neste caso o tumor atinge um tamanho máximo, onde não diminui, mas também não aumenta.

3.2 Variação de V para $u = 0$

Sendo que temos a função \dot{V} e já temos os pontos de equilíbrio da função para $u = 0$ podemos facilmente construir a seguinte tabela:

	$] - \infty; 0[$	0	$]0, 10[$	10	$]10; +\infty[$
V	\searrow	$—$	\nearrow	$—$	\searrow
\dot{V}	$-$	0	$+$	0	$-$

Logo é claro a variação de V , sendo que a função decresce no intervalo $] - \infty; 0[\cup]10; +\infty[$ e cresce no intervalo $]0, 10[$.

Fazendo uma análise contextualizada dos intervalos:

- $]10; +\infty[$ - Neste intervalo o volume do tumor vai diminuir até atingir o ponto de equilíbrio não nulo, neste caso, $V = 10mm^3$.
- $]0, 10[$ - Neste intervalo o tumor cresce até atingir o volume máximo que os parâmetros permitem.
- $] - \infty; 0[$ - Este intervalo não tem significado físico, já que não existem volumes negativos, no entanto, segundo este modelo, indica-nos que se não houver um tumor inicialmente o tratamento não irá fazer aparecer um.

3.3 Valores de V negativos

Assumindo os parâmetros a , b e K_T constantes, utilizámos a função *surf* para analisar como evolui o \dot{V} para valores de volume (V) a variar de -10 a 10 no eixo vertical, e efeito (u) a variar de 0 a 1 no eixo horizontal.

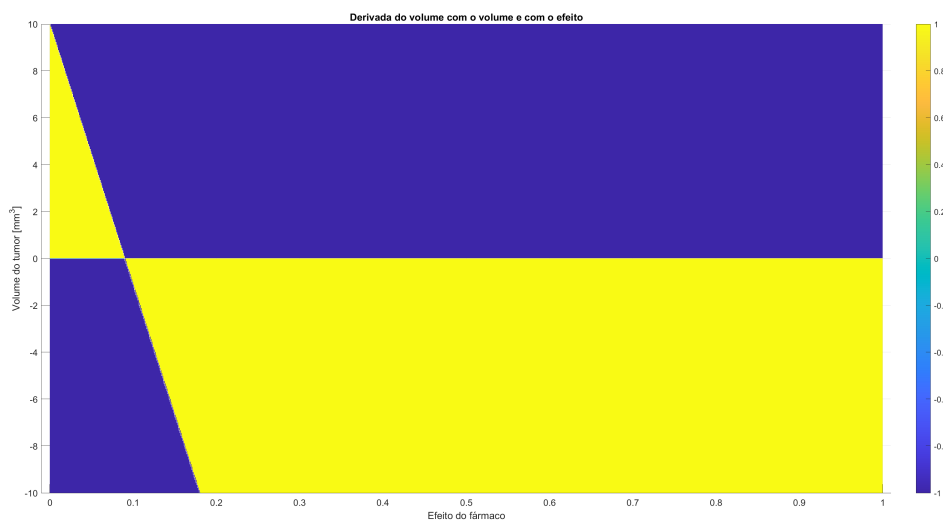


Figura 4: *Heat map* da relação de volume e efeito

Ao fazermos a derivada para uma meshgrid de valores de u e V definidos obtemos derivada com valores muito pequenos o que torna o difícil tirar conclusões com um *Heat map*, devido às cores serem praticamente iguais.

No entanto, como para esta pergunta só nos interessa se os valores de V são negativos ou positivos, então não precisamos de saber o valor da derivada num ponto, mas sim o seu sinal. Devido a isto, passámos todos os valores positivos a 1 e negativos a -1, deixando os 0 iguais. Assim, obtemos a figura 4 que já nos permite concluir o sentido que evoluirá o volume.

Assim, podemos observar que todos os pontos com volume de 0 mm^3 têm derivada a 0, a parte a azul da figura, ou seja, se chegar lá, então estabiliza lá.

Para além disso vemos que para valores de u baixos, ou seja à esquerda da reta obliqua que separa as zonas amarelas e roxas, temos que qualquer volume num ponto desses tenderia para valores com o mesmo sinal.

Já para valores de u superiores, à direita da tal reta, temos a derivada no sentido negativo, o que leva a que estabilizem no ponto volume 0, pois este ponto tem derivada \dot{V} nula.

Concluimos portanto que, se o volume fosse inicialmente positivo, nunca teríamos valores negativos, pois para valores de u baixos tenderia para valores da reta obliqua, pois é esta que mostra o ponto estável dos mesmos e para valores de u superiores tenderia para 0.

4 P4 - Análise da simulação do sistema completo

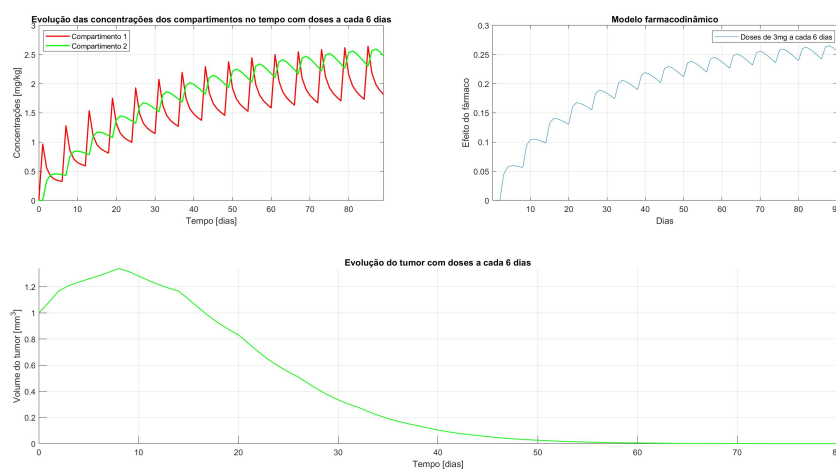


Figura 5: Evolução do tumor com doses a cada seis dias

Após feita a simulação do sistema por completo obtém-se como produto final o gráfico da figura 5, a evolução do volume do tumor ao longo do processo de tratamento com seis dias de espaçamento entre doses.

Este resultado representa um comportamento similar ao que se antecipava de acordo com a análise teórica, sendo observável no período inicial do tratamento o crescimento do tumor a sofrer um abrandamento que culmina na paragem deste no volume máximo (1.33879 mm^3) que lhe é permitido pelos parâmetros utilizados ao oitavo dia.

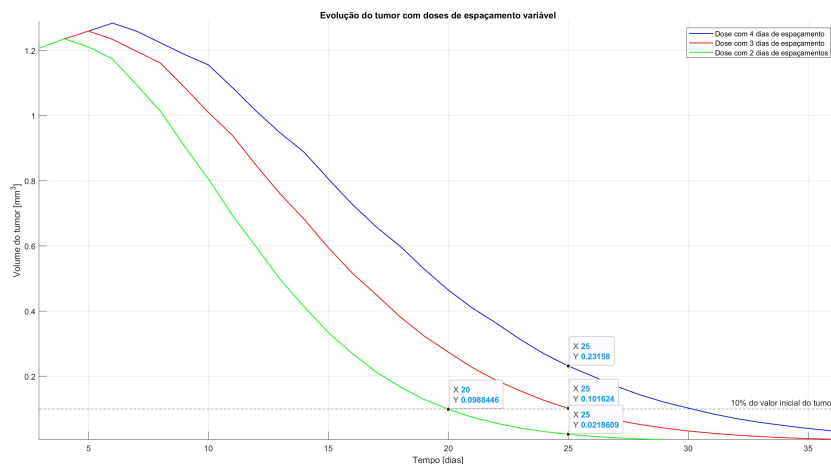


Figura 6: Evolução do volume do tumor com doses de espaçamentos diferentes

A partir deste momento inicia-se o processo de redução do tumor sendo notável que a velocidade de redução sofre retornos cada vez menores apesar do aumento da concentração do medicamento, mas este acontecimento estaria dentro do esperado de acordo com o observado no gráfico da figura 2, o efeito do medicamento sofre aumentos cada vez menores ao longo do tempo apesar do aumento na sua concentração. Uma última coisa a observar seria o facto que esta modelação não permite que o tumor desapareça estando limitado a tender para zero.

Seguidamente fizeram-se ajustes ao espaçamento entre doses de forma a aumentar a frequência de terapia com o objetivo de obter uma redução de pelo menos 90% do tumor. Concluiu-se que o espaçamento ideal para obter este resultado seria de dois dias mas também foram simulados os resultados obtidos para dois e quatro dias. Estes resultados encontram-se representados na figura 6.

Através da análise dos gráficos em simultâneo chega-se facilmente à conclusão que um aumento na frequência de terapia limita o crescimento inicial do tumor devido a uma maior concentração do medicamento no paciente nesta primeira fase, sendo também observável que a velocidade com a qual o tumor diminui é diretamente proporcional ao aumento da frequência.

Com estas duas conclusões poder-se-ia dizer que seria benéfico ao paciente receber terapia com a maior frequência possível, no entanto como já foi mencionado em situações anteriores a não modelação dos efeitos secundários pode levar a conclusões que não têm valor em situações reais podendo o aumento repentino da concentração do medicamento ter consequências letais.

Excerto do código usado na simulação do modelo completo. O modelo PK para as concentrações já foi descrito anteriormente na Pergunta 1

```

1 %% Modelo PD
2 c2conc = c22 + 7.1903;
3 u = c22 ./ c2conc;
4
5 %% Eq. logistica de cres. do tumor
6 a = 0.09;
7 b = 1;

```

```

8 Kt = 10;
9 V1= ones(1,kfinal);
10 for k=1:kfinal-1
11 V1(k+1) = V1(k) + h*(a*V1(k)*(1-V1(k)/Kt)- b*u(k)*V1(k));
12 end

```

5 P5 - Discussão do espaçamento variável entre doses do fármaco

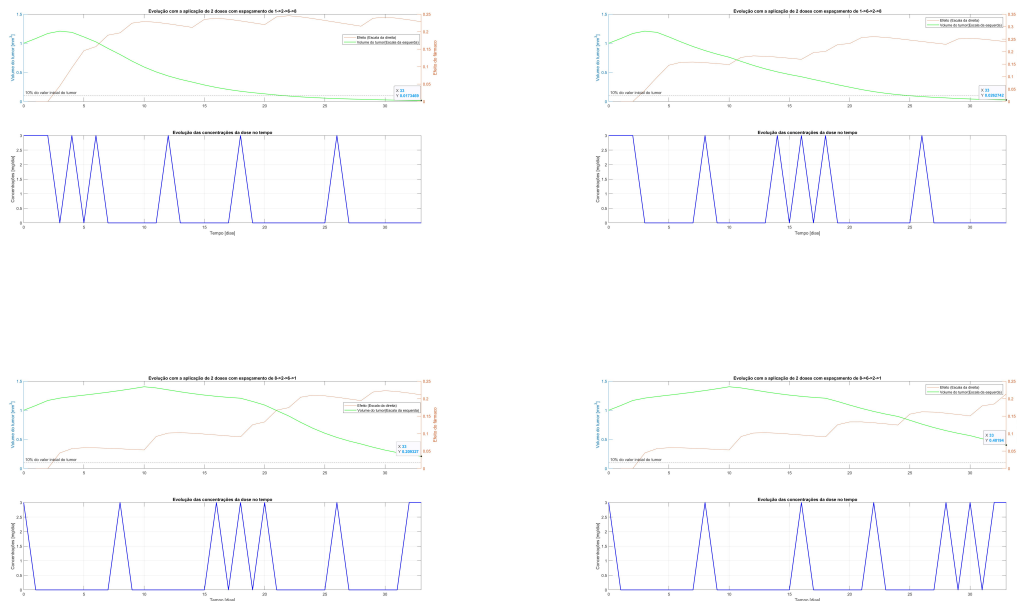


Figura 7: Gráfico da evolução temporal do efeito para diferentes doses

Como se pode ver claramente pelos gráficos acima apresentados temos que um espaçamento menor no início traduz-se numa diminuição bastante mais rápida do volume do tumor, o que faz todo o sentido, já que a concentração do fármaco aumenta de forma célere e por conseguinte o efeito também, logo o tumor diminui, para além de que não cresce tanto, e após o efeito já ter um valor elevado, apenas é necessário mantê-lo lá, daí se poder diminuir a frequência das doses.

De forma oposta se tivermos um espaçamento menor no final da toma, a concentração demora mais a aumentar, logo demora a haver um efeito, sendo que o tumor demora mais tempo a diminuir, o que não apresenta nenhum benefício, dado que demora muito mais tempo a obter a mesma diminuição relativa do tumor. Logo é claro que é mais prático ter uma grande frequência de doses no início e ir diminuindo.

É de notar que no modelo implementado o tumor nunca desaparece, logo se no final de 15 dias pararmos as doses apesar de percentualmente o tumor ser quase 0, com o passar dos dias o tumor volta a crescer, no entanto este detalhe não foi abordado na nossa análise.

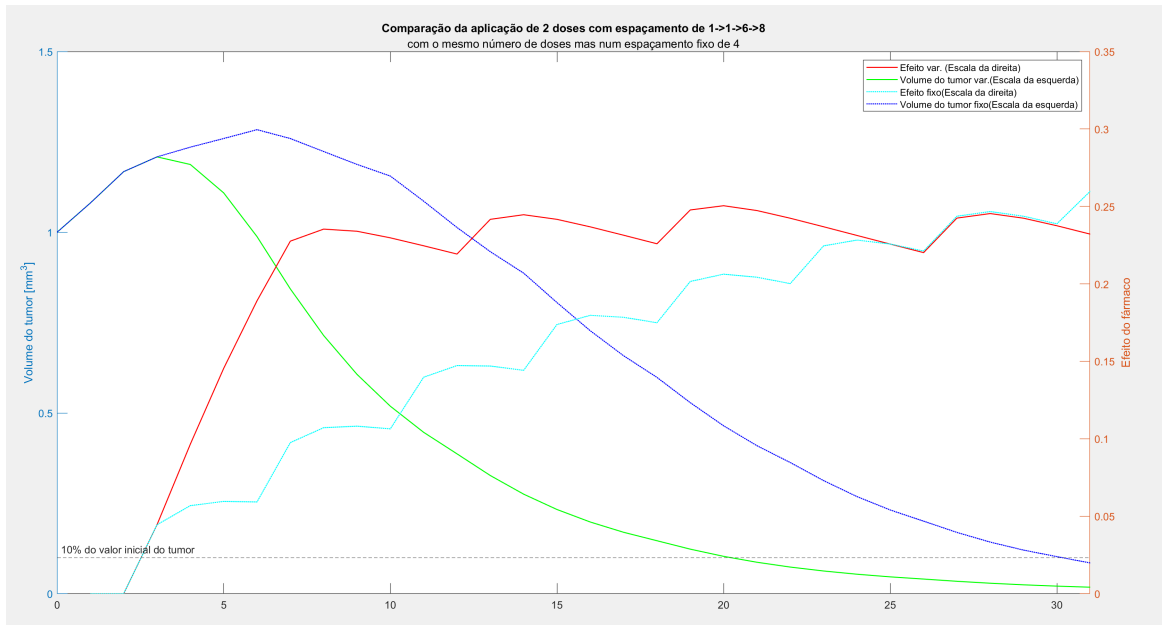


Figura 8: Comparação entre dose fixa e dose variável

Assim, podemos ver pela figura 8 que se fizermos um espaçamento variável com doses rápidas no início e doses lentas no final, por exemplo com o seguinte espaçamento [1,1,6,8] obtemos um tumor mais reduzido no final do que para o mesmo número de doses com espaçamento fixo de 4 dias.

6 P6 - Análise da evolução de volume do tumor com a introdução de uma resistência ao fármaco

Devido a alteração da simulação para um sistema com resistência é necessário adicionar alguns parâmetros novos às equações previamente fornecidas. Assim, obtemos as seguintes equações:

$$\begin{cases} R = R_{irrecuperável} + \omega \cdot (c_{limite} - c_2(t)) & \text{se } c_2(t) \neq 0 \wedge c_2(t) < c_{limite} \\ R = R_{irrecuperável} & \text{caso contrário} \end{cases}$$

$$u_1 = \frac{c_2(t)}{c_{50} + c_2(t)} \cdot \frac{c_{limite}}{c_{limite} + R}$$

Sendo:

- R , o valor atual da resistência;
- ω , uma constante (0.3) que impede o valor da resistência de subir tão rapidamente;
- $R_{irrecuperável}$, a resistência anterior, ou seja, $R(t - 1)$, pois a partir do momento que a resistência sobe já não se pode recuperar;

- c_{limite} , uma constante (0.75) imposta por nós a partir do qual sabemos se o tumor está a ganhar resistência ou não.

Através disto obtemos os seguintes gráficos:

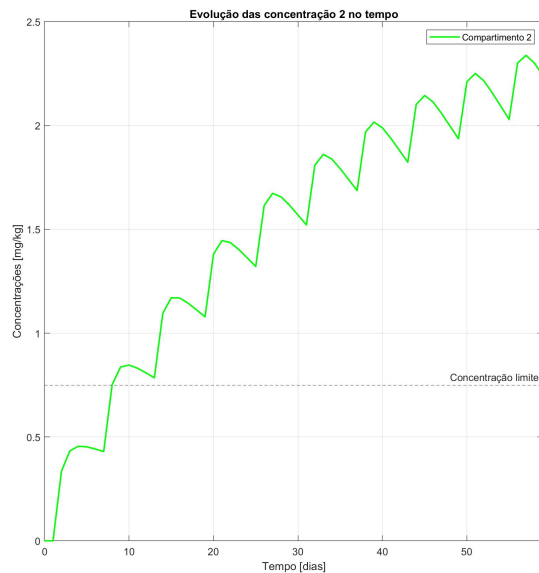


Figura 9: Concentração no compartimento 2 e a respetiva concentração limite

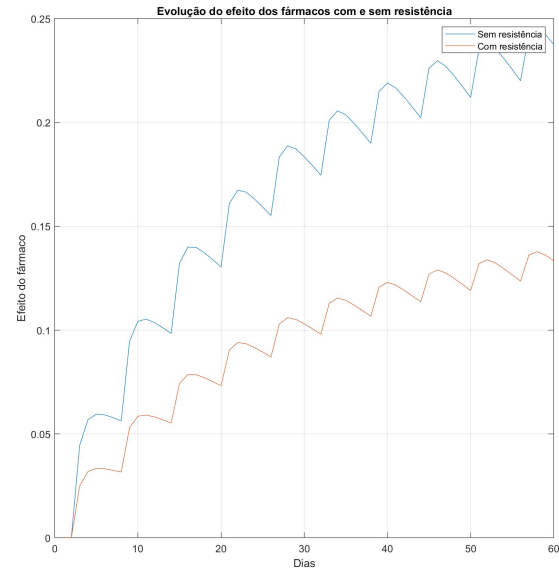


Figura 10: Efeito fármaco com e sem resistência

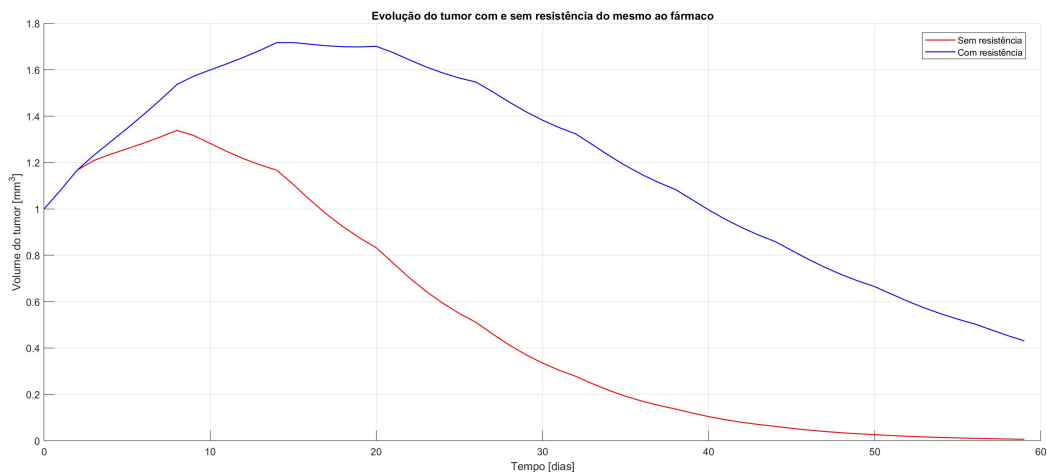


Figura 11: Volume do tumor com e sem resistência

É de notar que a nossa implementação da resistência foi modelo linear, seguindo sempre todos os parâmetros necessários. Assim, olhando para a figura 9 podemos ver que enquanto a concentração estiver abaixo do tracejado, concentração limite, há desenvolvimento da resistência e a partir do momento que esta ultrapassa esse ponto, no nosso exemplo é a partir

do dia 8, esta resistência mantém-se constante e, portanto, quanto mais alto este valor mais alto será o valor da resistência para as mesmas doses. Esta resistência leva uma diminuição do efeito como se pode ver pela fórmula de u_1 , onde este cresce mais lentamente e posteriormente estabiliza em torno de um ponto mais baixo, levando a que o fármaco nunca faça tanto efeito no combate ao tumor. Devido a isso, analisando agora a figura 11, podemos claramente observar que o gráfico com resistência terá um volume de tumor superior à medida que o tempo passa, pois não tem um efeito tão forte a atuar sobre o mesmo. Fazendo agora uma relação deste modelo com o modelo da pergunta 5, chegamos à conclusão que uma dosagem mais rápida no início, para além de aumentar rapidamente o efeito e por isso evitar que o volume cresça muito de início, também tem a vantagem de evitar um crescimento tão alto da resistência.

O excerto de código utilizado para a implementação da resistência na simulação foi o seguinte:

```

1 %% Parte 6
2 R_irrecuperavel = 0;
3 R = 0;
4 c_threshold = 0.75;
5 omega = 0.3;
6 for k=1:kfinal-1 %kfinal = length(d)
7     if c22(k) < c_threshold && c22(k) ~= 0
8         R = R_irrecuperavel + omega*(c_threshold-c22(k));
9         R_irrecuperavel = R;
10    end
11 end
12 u1 = (c22 ./ c2conc)*(c_threshold/(R+c_threshold));
13 for k=1:kfinal-1
14     V1(k+1) = V1(k) + h*(a*V1(k)*(1-V1(k)/Kt)- b*u1(k)*V1(k));
15 end

```