

## **INSTITUTO SUPERIOR TÉCNICO**

### **Modelação e Simulação**

**2021 / 2022 - 2º Período**

#### **TRABALHO 1**

### **Modelação de um sistema de terapia de cancro**

Grupo 18

96201 – Fábio Miguel Magalhães Dias - fabio.dias@tecnico.ulisboa.pt

96219 – Gonçalo Pinto Midões - goncalomidoes@tecnico.ulisboa.pt

96305 – Ravi Alexandre Da Silva Regalo - ravi.regalo@tecnico.ulisboa.pt

96334 – Tiago Miguel Branco Ferreira - tiagombferreira@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.

# I Introdução

O principal objetivo deste trabalho é a modelação e análise de um sistema de terapia de cancro. Usou-se o modelo farmacocinético (PK) para relacionar a dosagem de medicamento, aplicado ao longo do tempo, com a sua concentração no local do organismo onde se pretende que o fármaco atue. O modelo farmacodinâmico (PD) foi usado para relacionar o efeito do medicamento com a sua concentração no local de atuação. Para modelar a variação do tamanho do tumor usou-se a equação logística e para modelar a resistência das células cancerígenas ao fármaco usou-se uma variação do modelo PD. Estes modelos foram implementados com recurso ao MatLab®, e a sua análise detalhada segue as perguntas do guia de laboratório.

## P1. Simulação Modelo Farmacocinético

Nesta parte do trabalho foi implementado e simulado o modelo Farmococinético apresentado no guia de laboratório tendo-se obtido os gráficos da Fig. 1. O gráfico 1a) mostra a evolução da concentração do fármaco nos compartimentos  $c_1$  e  $c_2$  em função do tempo (dias). O gráfico 1a apresenta a dosagem em cada dia da simulação. O programa utilizado para obter os gráficos, quer nesta parte como nas restantes, encontra-se em III. O modelo matemático usado para esta simulação foi

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

em que  $K_{12}$ ,  $K_{21}$ ,  $K_{10}$ ,  $V_1$ ,  $V_2$  e  $\delta$  são valores específicos para o fármaco considerado (*atezolizumab*).

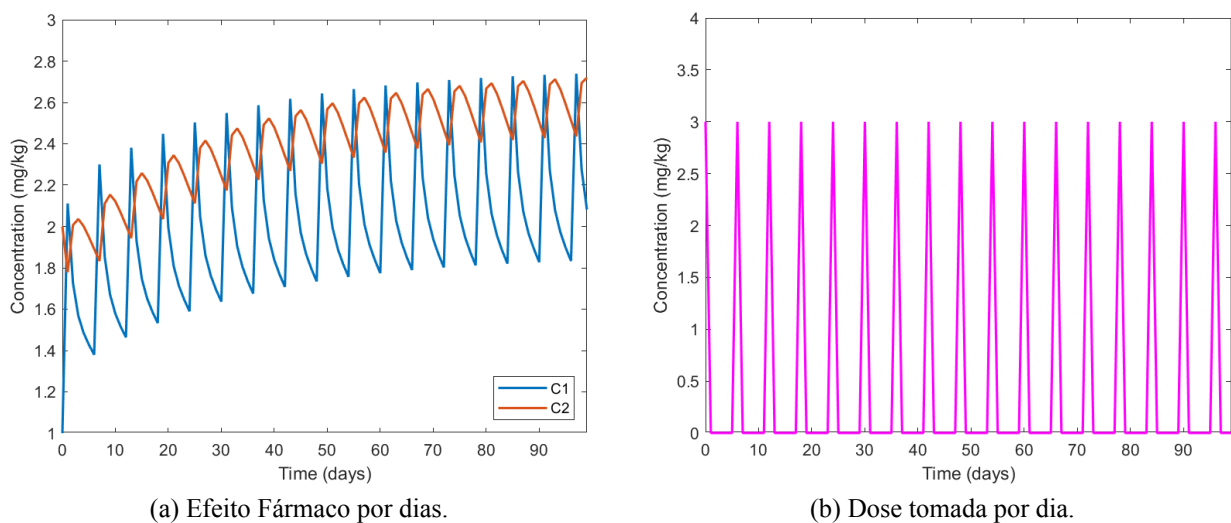


Fig. 1 – Gráficos significativos para a pergunta 1.

É possível observar que a concentração aumenta com o passar dos dias sendo que ocorre um aumento substancial coincidente com a toma do fármaco, sendo ainda de notar uma aproximação assintótica de um valor arbitrário.

## P2. Simulação Modelo Farmacodinâmico

Para a segunda parte fez-se a simulação do modelo Farmacodinâmico, tendo-se obtido os gráficos da Fig. 2. As curvas representadas correspondem ao resultado do modelo implementado para diferentes valores de dosagem (aumentando 10 mg de cada vez até 100 mg).

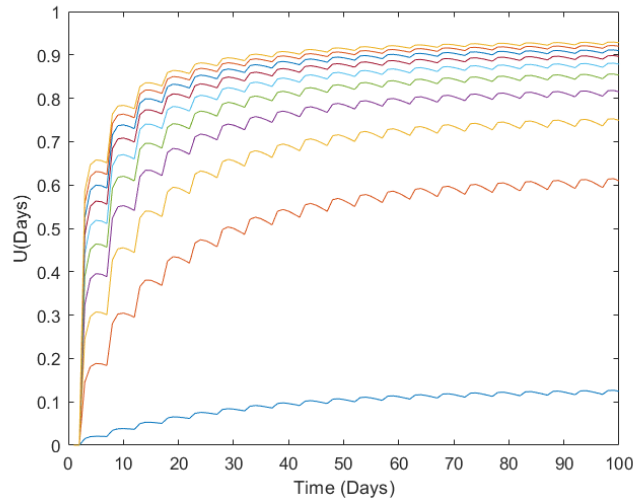


Fig. 2 – Gráfico significativo para a pergunta 2.

Como é visível na figura, a partir dos 30 mg (3ª curva) os valores entre curvas não diferem tanto, pelo que se conclui, uma vez que o modelo não tem em conta efeitos secundários, que não se deve aumentar muito mais a dosagem do que os 30 mg para não extrairmos conclusões absurdas do nosso modelo.

## P3. Análise do modelo usado na simulação do crescimento do tumor

Nesta secção será analisado o modelo usado para simular a evolução do volume do tumor ( $V$ ) que consiste na seguinte equação logística

$$\dot{V} = aV \left( 1 - \frac{V}{K_t} \right) - buV. \quad (2)$$

### (a) Pontos de Equilíbrio (para $u=0$ )

Pretendeu-se estudar o crescimento do tumor quando entregue a si próprio, ou seja, quando  $u = 0$ . Entendem-se por pontos de equilíbrio os valores de  $V$  iniciais que conduzem a que  $V$  seja constante ao longo do tempo, ou seja, a sua derivada seja nula. Substituindo  $\dot{V}$  e  $u$  por 0 na expressão 2 obtém-se uma equação de segundo grau que pode ser resolvida analiticamente ou recorrendo à função "solve" do Matlab®, tendo sido obtidos os valores  $V = 0 \text{ mm}^3$  e  $V = 10 \text{ mm}^3$ . O valor  $V = 0 \text{ mm}^3$  é facilmente compreendido, uma vez que se não existir tumor, este não pode crescer. O valor  $V = 10 \text{ mm}^3$  representa o limite após o qual o modelo deixa de se aplicar pois implicaria que após ser inicializado, o tumor diminuiria espontaneamente de tamanho (sem ação do fármaco).

### (b) Estudo da monotonia do modelo (para $u=0$ )

Para determinar em que intervalos a variável  $V$  é crescente/decrescente estudou-se o sinal da derivada. Para isto basta resolver a inequação 2 com  $u = 0$  e  $\dot{V} < 0$  ou  $\dot{V} > 0$  (mais uma vez analiticamente ou usando a função "solve") tendo-se obtido os resultados da tabela 1.

Tab. 1: Estudo da monotonia de  $V$ .

|           | -inf       | 0   |            | 10  | + inf      |
|-----------|------------|-----|------------|-----|------------|
| $\dot{V}$ | -          | 0   | +          | 0   | -          |
| $V$       | $\searrow$ | min | $\nearrow$ | máx | $\searrow$ |

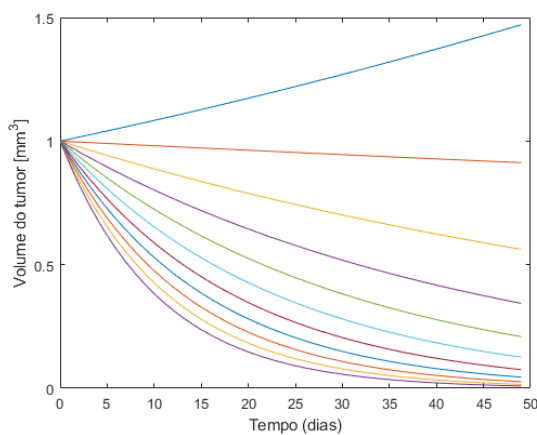
### (c) Viabilidade matemática de volumes negativos

Um valor negativo de  $V$  significaria que o volume do tumor seria negativo, o que não é possível. Simulando para um valor inicial  $V_0 = 1$  é possível ver, pela figura 3a, que o volume do tumor aproxima-se de 0, nunca sendo negativo. Na figura 3a as diferentes curvas correspondem a diferentes valores de  $u$ .

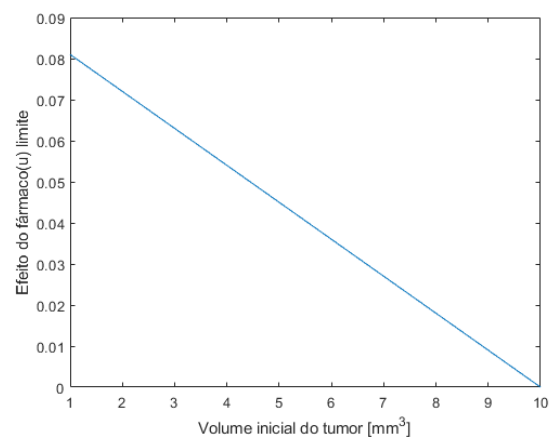
Para que o volume do tumor diminua, é necessário que  $\dot{V}$  seja negativo. Assumindo uma condição inicial  $V_0 \in [0, 10]\text{mm}^3$  e resolvendo 2 em ordem a  $u$  obtém-se

$$u > \frac{a - \frac{a}{K_t} + V_0}{b}. \quad (3)$$

Assim, para cada volume do tumor ( $V_0$ ) é possível calcular qual o valor do efeito ( $u$ ) mínimo necessário que faça o tumor diminuir. Este resultado encontra-se na Fig. 3b.



(a) Espetro de amplitude médio da tensão.



(b) Espetro de amplitude médio da corrente.

Fig. 3 – Gráficos significativos para a pergunta 3.

## P4. Simulação completa com modelos PD e PK

### (a) Impacto da variação de intervalos equidistantes entre dosagens

Para a simulação realizada nesta secção foram considerados todos os modelos implementados anteriormente. Decidiu analisar-se a variação do volume do cancro (cujo valor inicial é  $1 \text{ mm}^3$ ) e o efeito do fármaco ao longo do tempo em função do espaçamento entre dosagens. Esta análise foi feita para duas quantidades de fármaco administrado (5 mg e 15 mg), como se pode observar na Fig. 4.

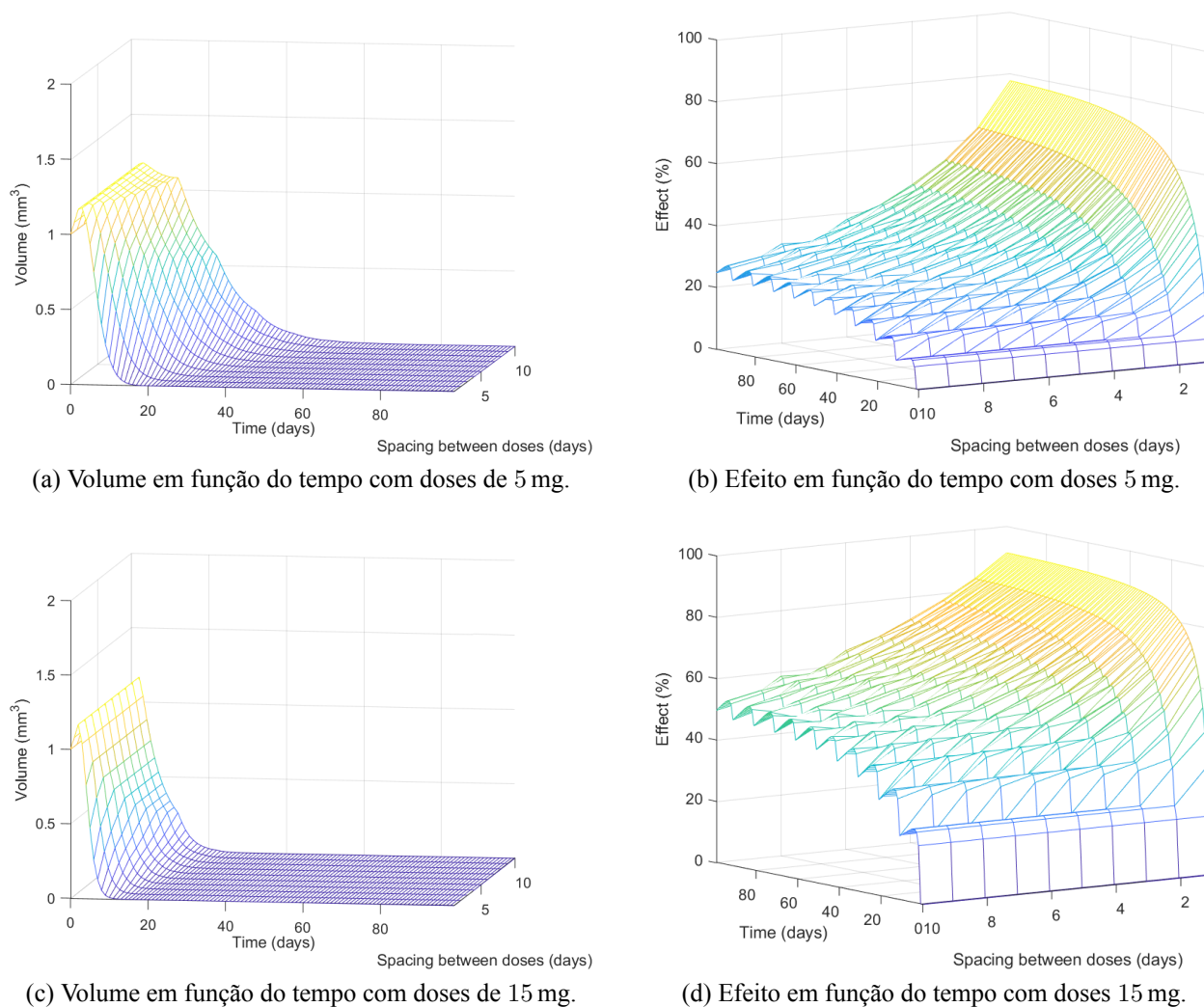


Fig. 4 – Volume e Efeito em função do tempo para valores de espaçamento entre dosagens de 1 a 10 dias.

Por observação dos gráficos pode concluir-se que, para espaçamentos mais elevados entre dosagens, o efeito do fármaco se torna inferior. É visível na Fig. 4a um ligeiro aumento de volume para os casos em que o intervalo de toma do fármaco é maior. É ainda de notar que, para a dosagem de 15 mg, se observa um valor de efeito elevado mesmo para dosagens de 10 em 10 dias.

Estas conclusões vão de encontro com o esperado, uma vez que é espectável o desenvolvimento de um cancro caso não seja administrada a dose suficiente. No caso da dosagem de 15 mg, o facto do seu efeito se manter elevado mesmo para intervalos grandes entre doses, pode ser um indicador de esta quantidade ser demasiado elevada para um paciente, no contexto da vida real.

**(b) Ajuste do espaçamento de forma a obter um volume de no máximo 10% do valor inicial ao fim de 25 dias**

Nesta secção respondeu-se à pergunta do enunciado através da análise de alguns dos gráficos apresentados antes. Encontrou-se o valor de espaçamento entre doses que fazia com que ao fim de 25 dias se observa-se um volume total de no máximo  $0.1 \text{ mm}^3$ . Esse valor apresenta-se marcado no gráficos da Fig. 5.

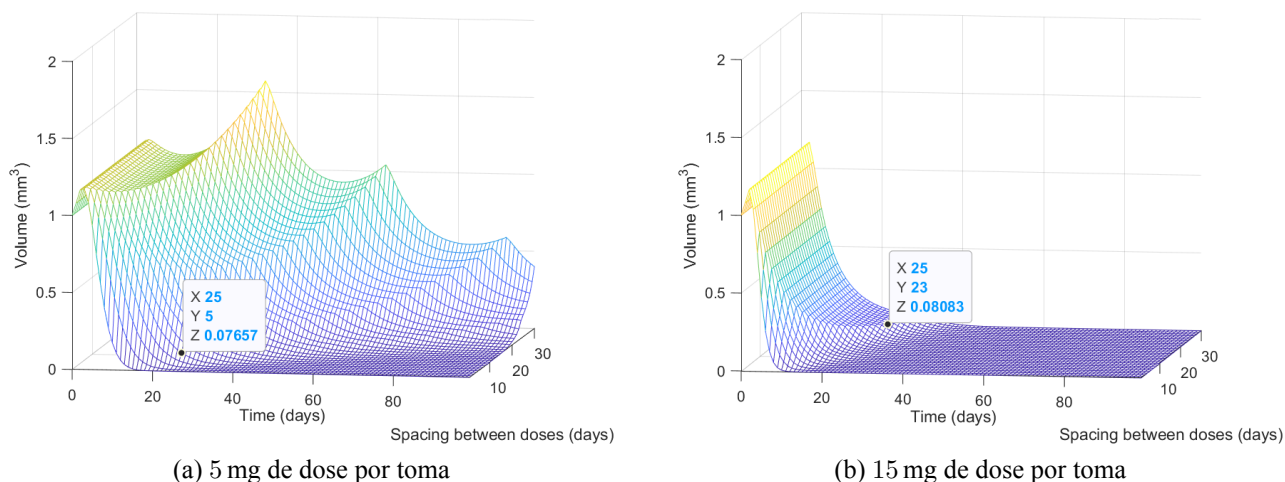


Fig. 5 – Volume do cancro ao longo de 100 dias para vários valores de espaçamento entre doses

Fez-se ainda o estudo desse valor de espaçamento específico em função da dosagem administrada. Esse estudo encontra-se representado na Fig. 6.

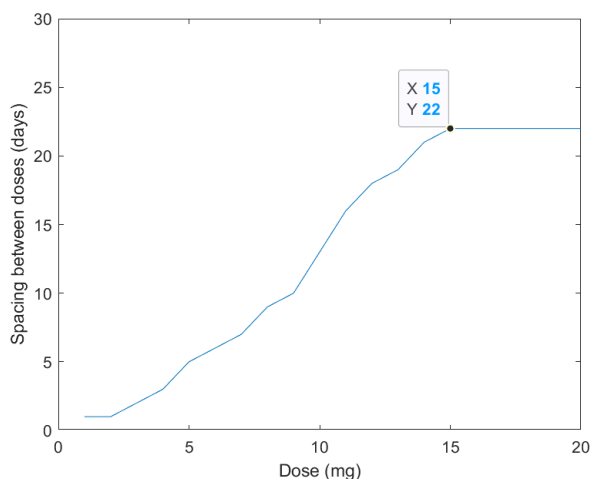


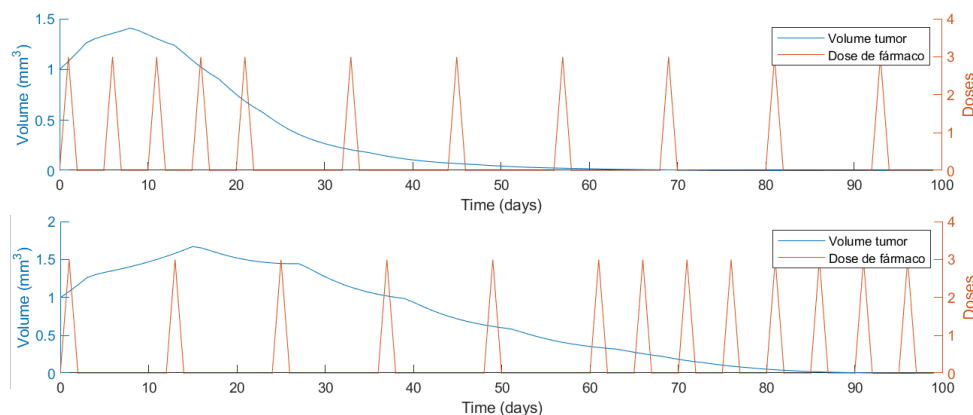
Fig. 6 – Espaçamento que dá origem a um volume total máximo de  $0.1 \text{ mm}^3$  ao fim de 25 dias em função da dose administrada.

É interessante verificar que para doses de 15 mg ou mais o efeito do fármaco é tão elevado (como verificado na secção P2.) que não há qualquer diferença em aumentar o espaçamento ou não.

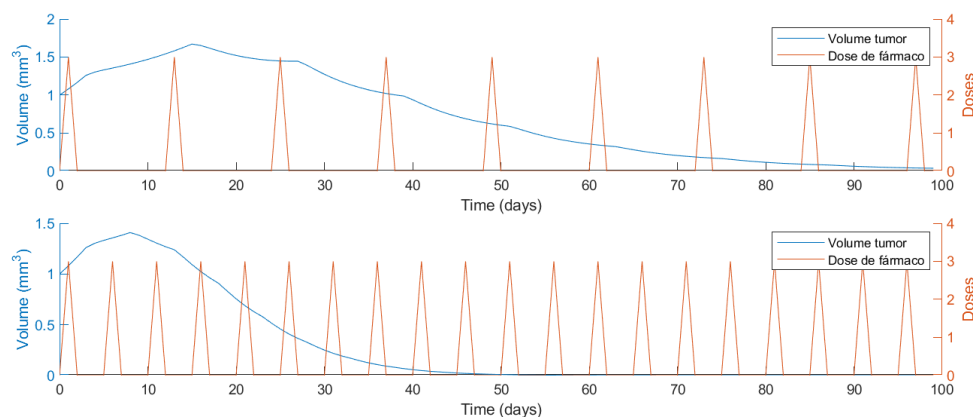
## P5. Simulação de tomas com espaçamento variável

Na pergunta 5 tornou-se a considerar todos os modelos implementados de forma a simular os a variação de volume do cancro com base na administração do medicamento com e sem intervalos variáveis de toma.

Todas as simulações efectuadas revelam um decaimento do volume do cancro até 0, visíveis na Fig. 7, e como tal podem ser consideradas opções de tratamento.



(a) Volume em função do tempo com intervalos de doses variáveis.



(b) Volume em função do tempo com intervalos de doses fixas.

Fig. 7 – Gráfico significativos para a pergunta 5.

É evidente que existem vantagens em optar por um tratamento com uma frequência mais rápida visto que provoca uma redução do volume mais acelerado.

Observando agora a simulação com frequências de administração iniciais maiores, conclui-se que, comparando com a situação em que a frequência de administração é a mesma mas fixa, numa situação de contexto real seria preferível o tratamento de intervalo variável. Isto gera o mesmo resultado e acaba por submeter o paciente a uma situação de menor risco de efeitos secundários/adversos, devido a redução do ritmo de administração do fármaco.

## P6. Modelo de desenvolvimento de resistência do cancro ao fármaco

Considera-se agora que as células cancerígenas desenvolvem uma certa resistência ao fármaco utilizado quando a sua concentração de efeito é ainda reduzido.

Toma-se como um efeito reduzido um valor de  $u$  menor que 0.3 (que corresponde a uma concentração de efeito menor que  $3.081 \text{ mg kg}^{-1}$ ). Para representar o crescimento da população assumimos um modelo simples em que a taxa de variação das células cancerígenas adaptadas (as que oferecem resistência) não varia. Isto significa que teria que ser uma função cuja derivada é constante e positiva, tal como

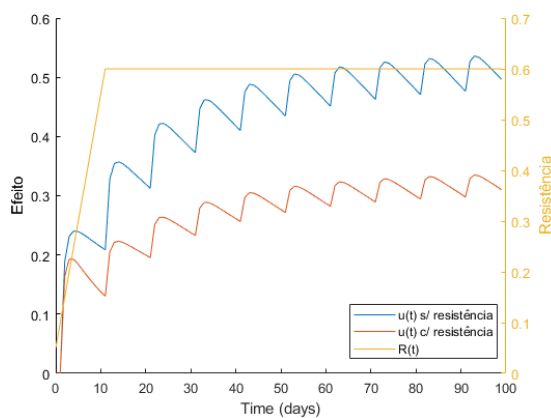
$$R(t) = 0.05 \times t. \quad (4)$$

Onde se considera que a resistência cresce linearmente ao longo do tempo com um fator de 0.05, ou seja, a população de células cancerígenas cresce 0.05 por dia. Este fator foi determinado a partir de uma sequência de testes que nos permitiu concluir que seria o valor mais indicado. Para valores de  $u$  maiores que 0.3 a resistência assume o valor no instante anterior e, por isso, tem memória.

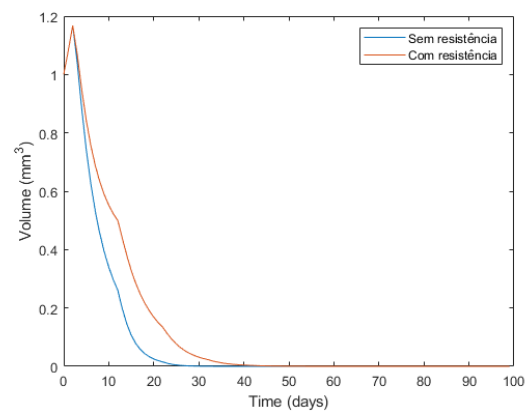
Para expressar o efeito que a resistência tem no efeito do fármaco ( $u$ ), é preciso multiplicar  $u$  por um fator que faça com que a curva de efeito se altere. Para isso considerámos a função de fator resistivo que consta em 5. Para valores nulos de resistência o valor de  $u$  não se altera e para valores de  $u$  elevados o valor de  $u$  tende para 0, como esperado.

$$u_2(t) = u(t) \times \frac{1}{1 + R(t)} \quad (5)$$

Na figura 8 pode-se observar o efeito da resistência tanto no efeito ( $u$ , Fig. 8a) como no crescimento do tumor (Fig. 8b).



(a) Efeito e Resistência em função do tempo com dose 15 mg.



(b) Volume em função do tempo com dose 15 mg.

Fig. 8 – Gráfico significativos para a pergunta 6.

Apesar de ser simples, este modelo não é válido para doses muito reduzidas, uma vez que podem demorar muito tempo a atingir o valor de  $u = 0.3$  ou nunca o atingir, o que leva a uma resistência muito elevada.



## II Conclusão

Neste trabalho tivemos a oportunidade de simular um sistema modelado para a terapia de cancro. Nas diferentes perguntas explorámos os modelos PK e PD e o sistema global. Podemos concluir que esta modelação não tem em consideração alguns fatores como possíveis efeitos secundários da toma do fármaco, por exemplo. Para além disso modelamos também a resistência de células cancerígenas ao fármaco. Isto permite obter um modelo do sistema global mais robusto, sendo que, para se aproximar mais da realidade, teríamos de ter em conta mais pormenores.

## III Anexos

Lógica principal dos programas implementados para a solução das perguntas do Laboratório:

### P1

```
(...)  
    for k = 1:length(X(1,:))-1  
        X(:,k+1) = (X(:,k*h)+ h*(Matriz*([X(1,k);X(2,k)])));  
        X(1,k+1) = X(1,k+1) + d(k);  
    end  
(...)
```

### P2

```
(...)  
u = zeros(1,dias);  
if (flag ==1)  
    for x=1:10:100  
        [-,c2] = p1_vers2(0,0,x,dias,dias_entre_dosagem,d);  
        for i= 1:length(u)  
            u(i) = c2(i)/(7.1903+c2(i));  
        end  
        xlabel('Time (Days)')  
        ylabel('U(Days)')  
        %plot(1:1:dias,u);  
        hold on  
    end  
else  
    for i= 1:length(u)  
        u(i) = c2(i)/(7.1903+c2(i));  
    end  
end  
end
```

### P3

```
(...)  
U_lim = zeros(1, 10);  
for V0 = 1:10  
    U_lim(V0) = (a - a/Kt*V0)/b;  
end  
figure(1)  
plot(1:1:10, U_lim)  
figure(2)  
for u = 0:0.1:1  
    h=0.1;  
    Vol = zeros(1, 50);  
    Vol(1) = 1;  
    for k = 1:length(Vol)-1  
        Vol(k+1) = Vol(k) + h*(a*Vol(k)*(1-Vol(k)/Kt) - b*u*Vol(k));  
    end  
    plot(0:length(Vol)-1, Vol)  
end
```

## P4

```
(...)  
for jj = 1:max_mg  
    %Loop que descobre os diferentes andamentos de volume quando o volume inicial é 1mm3 e se toma jj mg de ii dias em ii dias  
    for ii = 1:max_space  
        u(ii,:) = p2(jj,100,ii);  
        for k = 1:length(V)-1  
            V(ii,k+1) = V(ii,k) + h*(a*V(ii,k)*(1-V(ii,k)/Kt) - b*u(ii,k)*V(ii,k));  
        end  
    end  
    new_min = 1000;  
    index = 1;  
    %Loop que descobre para que valor de espaçamento se obtém 10% (ou mais próximo disso) do valor inicial de volume ao fim de 25 dias  
    for ii = 1:max_space  
        if abs(0.1-V(ii,25)) < new_min  
            if V(ii,25) < 0.1  
                new_min = abs(0.1-V(ii,25));  
                index = ii;  
            end  
        end  
    end  
    spacing(jj) = index;  
end  
(...)
```

## P5

```
(...)  
temp = horzcat(d(1,1),upsample(zeros(1,5)+dosagem,12),upsample(zeros(1,15)+dosagem,5));  
d(1,:) = temp(1:100);  
temp = horzcat(d(2,1),upsample(zeros(1,4)+dosagem,5),upsample(zeros(1,15)+dosagem,12));  
d(2,:) = temp(1:100);  
temp = horzcat(d(3,1),upsample(zeros(1,30)+dosagem,5));  
d(3,:) = temp(1:100);  
temp = horzcat(d(4,1),upsample(zeros(1,30)+dosagem,12));  
d(4,:) = temp(1:100);  
days = 100;  
u = zeros(2,days);  
for i = 1:5  
    u = p2(dosagem, days, 0, 1, d(i,:));  
    figure(i)  
    Vol = zeros(1, days);  
    Vol(1) = 1;  
    for k = 1:length(Vol)-1  
        Vol(k+1) = Vol(k) + h*(a*Vol(k)*(1-Vol(k)/Kt) - b*u(k)*Vol(k));  
    end  
    (Plot gráficos ...)  
(...)
```

## P6

```
(...)  
% calculo de r  
for i= 1:length(R)  
    if u1(i) < 0.3  
        R(i) = 0.05*i;  
    else  
        R(i) = R(i-1);  
    end  
end  
% u com o efeito de r  
for i= 1:length(u2)  
    u2(i) = u1(i) * 1/(1+R(i));  
end  
(...)
```

Para as funções completas: [Repositório de Github](#)