Modelovanie rastu nádoru

Stupakov Denys, Moskalenko Renat, Bereza Oleksandr, Kozirovskiy Yevhen

Úvod do modelovania nádoru

- Rast nádoru sa často dá popísať pomocou diferenciálnych rovníc.
- Uvažujeme, že veľkosť nádoru v čase t označíme ako $T(t)$.
- Cieľom je modelovať správanie nádoru pred a po nasadení liečby.

Exponenciálny rast - bez liečby

Základný model rastu nádoru

$$\frac{dT}{dt} = r \cdot T(t)$$

- r je konštanta – rýchlosť rastu nádoru.
- Najdeme jej riešenie:

$$T(t) = T_0 \cdot e^{rt}$$

- T_0 – počiatočná veľkosť nádoru.

Exponenciálny rast - bez liečby

- Najdeme jej riešenie:

$$\frac{dT}{T(t)} = r \cdot dt$$

$$\int \frac{1}{T(t)}\, dT = \int r\, dt$$

$$\ln[T(t)] = r \cdot t + C$$

- Nájdeme C. Začiatočná podmienka: $T(0) = T_0$.

$$\ln(T_0) = r \cdot 0 + C$$

$$C = \ln(T_0)$$

- Výjadrime $T(t)$:

$$T(t) = T_0 \cdot e^{r \cdot t}$$

Koncentrácia chemoterapie: $C(t)$

- $\frac{dC}{dt}$ predstavuje rýchlosť zmeny koncentrácie $C(t)$ v čase.
- β je konštanta, ktorá určuje rýchlosť, akou sa koncentrácia $C(t)$ znižuje. Tento člen môže byť spojený s procesom, ktorý spôsobuje pokles koncentrácie, ako napríklad metabolizmus alebo degradácia látky.
- C je aktuálna koncentrácia látky v čase t.
- μ je konštanta, ktorá reprezentuje prírastok alebo tvorbu látky. Môže to byť napríklad produkcia látky alebo prísun tejto látky do systému.

Koncentrácia chemoterapie: $C(t)$

$$\frac{dC}{dt} = -\beta \cdot C + \mu$$

- Toto je lineárna diferenciálna rovnica prvého rádu.
- Riešenie je:

$$\frac{dC}{dt} = -\beta \cdot C + \mu$$

$$\left(\frac{dC}{dt} + \beta \cdot C\right) \cdot e^{\int \beta \, dt} = \mu \cdot e^{\int \beta \, dt}$$

$$C(t) \cdot e^{\beta \cdot t} = \int \mu \cdot e^{\beta \cdot t} \, dt$$

$$C(t) = \frac{\mu}{\beta} + C \cdot e^{-\beta t}$$

$$C(t) = \frac{\mu}{\beta} + [C_0 - \frac{\mu}{\beta}] \cdot e^{-\beta t}$$

Diferenciálna rovnica s liečbou

$$\frac{dT}{dt} = r \cdot T(t) - a \cdot C(t) \cdot T(t)$$

- Dosadíme $C(t)$:

$$\frac{dT}{dt} = r \cdot T(t) - a \cdot \left[\frac{\mu}{\beta} + \left(C_0 - \frac{\mu}{\beta}\right) \cdot e^{-\beta t}\right] \cdot T(t)$$

- Riešenie má tvar:

$$\frac{dT}{T} = \left[r - \frac{\alpha\mu}{\beta} - \left(\alpha \cdot C_0 - \frac{\alpha\mu}{\beta}\right) \cdot e^{-\beta t}\right] dt$$

$$\ln(T(t)) = \frac{r - \alpha\mu}{\beta} \cdot t + \frac{\alpha\beta \cdot C_0 - \alpha\mu}{\beta^2} \cdot e^{-\beta t} + C$$

- Konštanta: $C = \ln(T_{\text{treat}}) + \frac{\alpha\mu - \alpha\beta C_0}{\beta^2}$

Analytické odhadnutie času zásahu

- Finálne riešenie:

$$T(t) = e^{\frac{r-\alpha\mu}{\beta}t + \frac{\alpha\beta C_0 - \alpha\mu}{\beta^2}\cdot e^{-\beta t} + \ln(T_{\text{treat}}) + \frac{\alpha\mu - \alpha\beta C_0}{\beta^2}}$$

- Pred liečbou:

$$T(t) = T_0 e^{rt}$$

- Predpokladajme maximálnu prípustnú veľkosť nádoru $T_{\max}$:

$$T_0 e^{rt} = T_{\max} \quad \Rightarrow \quad t = \frac{\ln(T_{\max}/T_0)}{r}$$

- Interval možného zásahu je:

$$t \in \left[0, \frac{\ln(T_{\max}/T_0)}{r}\right]$$

Analytické odhadnutie času zásahu

- **Poznámka:** Pri $t \to \infty$, výraz $T(t)$ nekonverguje k nule vždy. Z hľadiska liečby chceme zabezpečiť, aby dlhodobé správanie bolo klesajúce.
- Skúmame teda mocninu v exponenciále:

$$\frac{r - \alpha\mu}{\beta}$$

Aby $T(t) \to 0$ pre $t \to \infty$, potrebujeme:

$$\frac{r - \alpha\mu}{\beta} < 0 \quad \Rightarrow \quad r < \alpha\mu$$

- Táto nerovnosť zabezpečuje, že liečba bude dlhodobo účinná.

Riešenie s reálnymi parametrami (MATLAB simulácia)

- **Úloha:** Chceme nájsť *najneskorší možný čas liečby* t_{treat}, ktorý ešte zabezpečí, že veľkosť nádoru nikdy nepresiahne prípustnú hranicu $T_{\max}$.
- Zvolené parametre:

$$r = 0{,}01\ \text{day}^{-1}, \quad \alpha = 0{,}1\ \frac{\text{l}}{\text{mg}\cdot\text{day}}, \quad \mu = 0{,}8\ \frac{\text{mg}}{\text{l}\cdot\text{day}}, \quad \beta = 10\ \text{day}^{-1},$$
$$T_0 = 0{,}5\ \text{cm}^3, \quad T_{\max} = 7\ \text{cm}^3, \quad C_0 = 8\ \text{mg/l}$$

- Podmienka konvergencie:

$$\frac{r - \alpha\mu}{\beta} = \frac{0.01 - 0.1\cdot 0.8}{10} = \frac{-0.07}{10} = -0.007 < 0$$

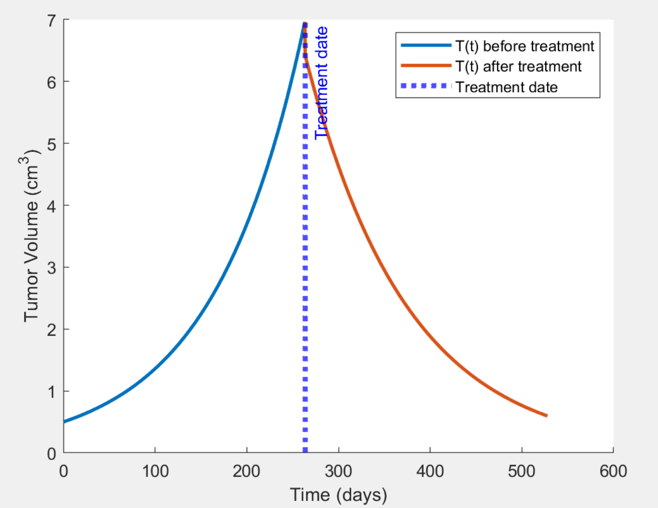
Liečba je dlhodobo účinná.

Riešenie s reálnymi parametrami (MATLAB simulácia)

- Postup riešenia:
  1. Z modelu pred liečbou určujeme maximálny čas zásahu $t_{\max}$.
  2. Iteračne hľadáme najneskorší čas liečby t_{treat}, pre ktorý platí:
  $$T(t) < T_{\max} \quad \text{pre každé } t > t_{\text{treat}}$$
  3. Zostrojenie spojitej funkcie $T(t)$:

$$T(t) = \begin{cases} T_0 e^{rt}, & t < t_{\text{treat}} \\ \text{Funkcia s liečbou}, & t \geq t_{\text{treat}} \end{cases}$$

Riešenie s reálnymi parametrami (MATLAB simulácia)



Modifikácia rovnice liečby

- Často sa stáva, že nádor sa stáva rezistentným voči liečbe. Tento proces môžeme popísať diferenciálnou rovnicou:

Diferenciálna rovnica pre koncentráciu liečby

$$\frac{dC}{dt} = -\beta(C(t) - C_{\min})$$

- Tento model opisuje exponenciálny pokles účinnosti liečiva, kde $C_{\min}$ je dolná hranica koncentrácie, pri ktorej liečba už prestáva byť efektívna.
- Je to separavotel'na diferencialna rovnica
- Riešenie je:

$$\frac{dC}{C(t) - C_{\min}} = -\beta\, dt$$

$$\int \frac{1}{C - C_{\min}}\, dC = \int -\beta\, dt$$

Riešenie rovnice liečby

$$\ln |C - C_{\min}| = -\beta t + C_1$$

$$C - C_{\min} = e^{-\beta t + C_1}$$

$$C - C_{\min} = C_1 e^{-\beta t}$$

$$C(t) = C_{\min} + C_1 e^{-\beta t}$$

- Nájdeme C_1. Začiatočná podmienka: $C(0) = C_0$

$$C(0) = C_{\min} + C_1 e^0 = C_{\min} + C_1$$

$$C_0 = C_{\min} + C_1$$

Riešenie rovnice rastu nádoru s liečbou

$$C_1 = C_0 - C_{\min}$$

$$\boxed{C(t) = C_{\min} + (C_0 - C_{\min})e^{-\beta t}}$$

- Teraz nájdeme riešenie rovnice rastu nádoru

$$\frac{dT}{dt} = \left[r - C_{\min} - (C_0 - C_{\min})e^{-\beta t}\right] T(t)$$

$$\frac{1}{T(t)}\frac{dT}{dt} = r - C_{\min} - (C_0 - C_{\min})e^{-\beta t}$$

$$\int \frac{1}{T(t)} dt = \int \left[r - C_{\min} - (C_0 - C_{\min})e^{-\beta t}\right] dt$$

$$\ln T(t) = (r - C_{\min})t + \frac{(C_0 - C_{\min})}{\beta}(e^{-\beta t}) + C_1$$

Riešenie rovnice rastu nádoru s liečbou

$$T(t) = e^{(r - C_{\min})t + \frac{(C_0 - C_{\min})}{\beta} e^{-\beta t} + C_1}$$

- Využijeme začiatočnú podmienku $T(0) = T_0$:

$$T_0 = e^{\frac{(C_0 - C_{\min})}{\beta} + C_1} \quad \Rightarrow \quad e^{C_1} = T_0 \cdot e^{-\frac{(C_0 - C_{\min})}{\beta}}$$

- Finálne riešenie:

$$\boxed{T(t) = T_0 \cdot e^{(r - C_{\min})t + \frac{(C_0 - C_{\min})}{\beta}(e^{-\beta t} - 1)}}$$

Riešenie úlohy s modifikovanou rovnicou

Uloha: Chceme zistiť, či stihne nádor sa zmenšiť do kriticky malého rozmeru do momentu, kedy liečba bude ešte efektívna.

Zvolené parametre:

$$r = 0.075\,\text{day}^{-1}, \quad C_0 = 0.1\,\text{day}^{-1}, \quad C_{\min} = 0.06\,\text{day}^{-1},$$
$$\beta = 0.003\,\text{day}^{-1}, \quad T_0 = 2.5\,\text{cm}^3, \quad T_{\text{crit}} = 0.1\,\text{cm}^3$$

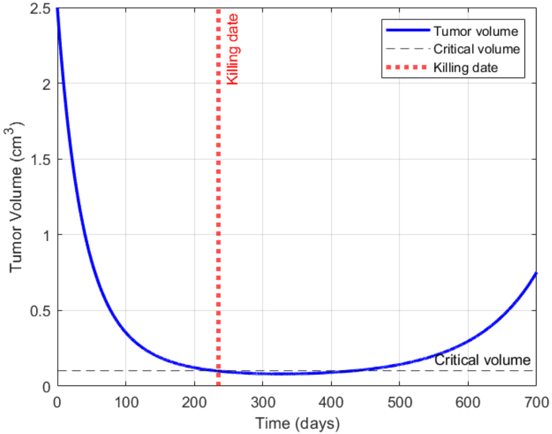
Poznámka: Ak existuje nejaké $t_{\text{crit}} \geq 0$, pri ktorom

$$T(t_{\text{crit}}) = T_{\text{crit}},$$

môžeme liečbu považovať za úspešnú; inak (t. j. ak by vyšlo $t_{\text{krit}} < 0$), liečba bola neúspešná.

Riešenie úlohy s modifikovanou rovnicou

- Na základe výpočtu a grafu z MATLABu, t_{crit} nadobudne hodnotu 2-krát, a prve pretnutie je t_{crit}, ktore ≥ 0, a teda liečba prebehla úspešne.



Úvod do modelu rastu nádoru

- Nádorové bunky sa môžu rozdeľovať na dve skupiny:
  - **Žijúce bunky** $S(t)$ - bunky, ktoré sa naďalej rozmnožujú a prispievajú k rastu nádoru.
  - **Umierajúce bunky** $D(t)$ - bunky, ktoré zomierajú v dôsledku liečby alebo prirodzeného procesu.
- Model popisuje dynamiku týchto dvoch populácií, pričom zohľadňuje ich vzájomný vplyv.
- Liečba (napr. chemoterapia) znižuje počet žijúcich buniek a zvyšuje počet umierajúcich buniek.
- Cieľom je nájsť optimálny čas začiatku liečby, ktorý minimalizuje riziko prekročenia kritickej veľkosti nádoru.

Model s dvoma populaciami: $S(t)$ a $D(t)$

Rovnice systému

$$\frac{dS}{dt} = K_g \cdot S - K_d \cdot \text{Exposure} \cdot S$$

$$\frac{dD}{dt} = K_d \cdot \text{Exposure} \cdot S - d \cdot D$$

- Označme: $\lambda = K_g - K_d \cdot \text{Exposure}$
- Potom riešenie pre $S(t)$:

$$S(t) = S_0 \cdot e^{\lambda t}$$

- Zostáva nájsť analytické riešenie pre $D(t)$

Analytické riešenie pre $D(t)$

- Použijeme predchádzajúce riešenie $S(t) = S_0 e^{\lambda t}$
- Dosadíme do rovnice pre $D(t)$:

$$\frac{dD}{dt} + dD = K_d \cdot \text{Exposure} \cdot S_0 \cdot e^{\lambda t}$$

- Ide o lineárnu rovnicu. Použijeme integračný faktor e^{dt}:

$$D(t) \cdot e^{dt} = \int K_d \cdot \text{Exposure} \cdot S_0 \cdot e^{(\lambda + d)t} \, dt$$

- Po integrácii:

$$D(t) = \frac{K_d \cdot \text{Exposure} \cdot S_0}{\lambda + d} \left(e^{\lambda t} - e^{-dt} \right)$$

- Kompletné analytické riešenie systému je teda známe.

Celkový počet nádorových buniek: $T(t) = S(t) + D(t)$

- Použijeme predchádzajúce výsledky:

$$S(t) = S_0 \cdot e^{\lambda t}, \quad D(t) = \frac{K_d \cdot \text{Exposure} \cdot S_0}{\lambda + d} \left(e^{\lambda t} - e^{-dt} \right)$$

- Celkový počet buniek:

$$T(t) = S(t) + D(t) = S_0 \cdot e^{\lambda t} \left(1 + \frac{K_d \cdot \text{Exposure}}{\lambda + d} \right) - \frac{K_d \cdot \text{Exposure} \cdot S_0}{\lambda + d} \cdot e^{-dt}$$

- Analýza:
  - Ak $\lambda < 0$, zdravé bunky klesajú a počet buniek môže časom klesať.
  - Ak $\lambda > 0$, nádor stále rastie — treba zvýšiť liečbu (vyššie `Exposure` alebo K_d).
  - Rýchlosť odumierania d ovplyvňuje, ako rýchlo mizne poškodené bunky $D(t)$.

Riešenie s reálnymi parametrami (MATLAB simulácia)

- **Úloha:** Nájsť *najneskorší možný čas začiatku liečby* t_{treat}, ktorý zabezpečí, že celkový počet nádorových buniek $T(t) = S(t) + D(t)$ nikdy nepresiahne kritickú hodnotu T_{max}.
- Liečba začína v čase t_{treat}, kedy sa do modelu pridá expozícia $\text{Exposure}(t) = C(t)$, pričom:

$$C(t) = C_0$$

Expozícia je konštantná počas celej liečby.

- Použité parametre:

$$K_g = 0{,}1 \text{ day}^{-1}, \quad K_d = 0{,}4 \, \frac{\text{l}}{\text{mg} \cdot \text{day}}, \quad d = 0{,}05 \text{ day}^{-1},$$

$$T_0 = 0{,}1 \text{ cm}^3, \quad T_{\text{max}} = 5 \text{ cm}^3, \quad r = 0{,}1 \text{ day}^{-1}, \quad C_0 = 0{,}3 \text{ mg/l}$$

Riešenie s reálnymi parametrami (MATLAB simulácia)

- Postup riešenia:
  1. Model pred liečbou: $\frac{dS}{dt} = r \cdot S$, $D = 0 \Rightarrow T(t) = S(t) = T_0 e^{rt}$
  2. Určíme maximálny možný čas zásahu:

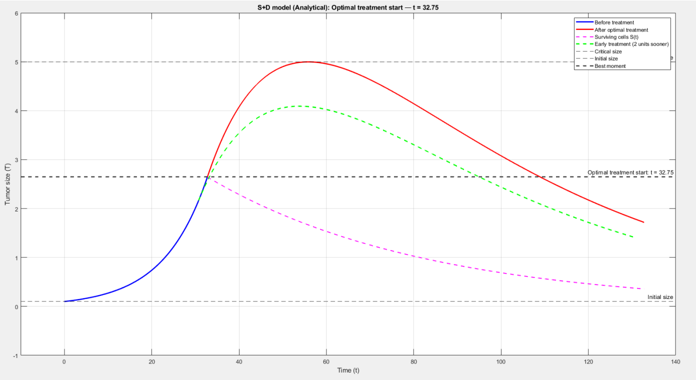
     $$T(t) = T_0 e^{rt} = T_{\max} \Rightarrow t_{\max} = \frac{\ln(T_{\max}/T_0)}{r}$$

  3. Pre každý $t_{\text{treat}} \in [0, t_{\max}]$ numericky simulujeme systém:

     $$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = r \cdot S - K_d \cdot C_0 \cdot S \\ \frac{dD}{dt} = K_d \cdot C_0 \cdot S - d \cdot D \end{cases}$$

     a kontrolujeme, či $T(t) = S(t) + D(t) \leq T_{\max}$ pre všetky t.
- Najväčší t_{treat}, ktorý to spĺňa, je hľadané riešenie.

MATLAB simulácia: výsledný priebeh nádoru



- Zobrazenie rastu nádoru s optimálnym časom začiatku liečby.
- Model zabezpečuje, že nádor nikdy nepresiahne hranicu $T_{\max}$.