# Análise de Abordagens Distintas na Modelagem de Crescimento de Tumores com EDOs

Julio Cesar da Silva Rodrigues<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de São João del-Rei Curso de Ciência da Computação julio.csr.271@aluno.ufsj.edu.br







- 1 Introdução
- 2 Sistemas de EDOs
- 3 Metodologia
- 4 Limitações

1 Introdução

Introdução •0

- Metodologia
- 4 Limitações

## Recapitulando

- Estudo baseado no modelo de Simeoni et al. [Simeoni et al., 2004];
- Bem-sucedido na modelagem de crescimento de tumores;
- Considera que a ação de medicamentos não é instantânea;
- Proposta de uma alternativa com EDOs de atraso;
- Testes com crescimento de tumor mamário em ratos.

- 1 Introdução
- 2 Sistemas de EDOs
- Metodologia
- 4 Limitações

#### Modelo de Simeoni

Introdução

# Função de Crescimento de Tumor (TGF)

$$TGF(t) = \frac{\lambda_0 \cdot Z_1(t)}{\left[1 + \left(\frac{\lambda_0}{\lambda_1} \cdot V(t)\right)^{\psi}\right]^{\frac{1}{\psi}}}$$

## Compartimento Z<sub>1</sub>

$$\frac{dZ_1(t)}{dt} = TGF(t) - k_1 \cdot c(t) \cdot Z_1(t)$$

#### Modelo de Simeoni

## Compartimento Z<sub>2</sub>

$$\frac{d\mathbf{Z}_2(t)}{dt} = \mathbf{k}_1 \cdot \mathbf{c}(t) \cdot \mathbf{Z}_1(t) - \mathbf{k}_2 \cdot \mathbf{Z}_2(t)$$

## Compartimento Z<sub>3</sub>

$$\frac{dZ_3(t)}{dt} = k_2 \cdot Z_2(t) - k_2 \cdot Z_3(t)$$

### Compartimento Z<sub>4</sub>

$$\frac{\mathrm{d} Z_4(t)}{\mathrm{d} t} = k_2 \cdot Z_3(t) - k_2 \cdot Z_4(t)$$



#### Modelo de Simeoni

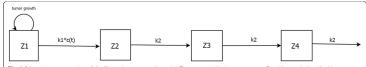


Fig. 1 Schematic representation of the Simeoni tumor growth model. The tumor resides in compartment Z<sub>1</sub>, with growth described by a tumor growth function. (It denotes the plasma concentration of an anticancer agent if present. The drug elicits its effect decreasing the tumor growth rate by a factor proportional to c(t)\*Z<sub>1</sub>(t) through the constant parameter k<sub>1</sub>. Tumor cells cycle successively through transit compartments Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>. Z<sub>4</sub> before cell death. k<sub>2</sub> is a flist-order rate constant of transit. The number of transit compartments is arbitrary. The system of ordinary differential equations describing this model is given in the test.

Fonte: (Koziol et al., 2020, Pág. 2)<sup>1</sup>

• Geralmente, o número de compartimentos é arbitrário.

 $<sup>{}^{1}\</sup>text{Disponível em: https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10:1186/s12885-020-6708-0} \rightarrow {}^{1}\text{Disponível em: https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10:1186/s1288-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6708-00-6$ 

#### Modelo Alternativo

## Compartimento Z<sub>1</sub>

$$\frac{dZ_1(t)}{dt} = TGF(t) - k_1 \cdot c(t) \cdot Z_1(t)$$

## Compartimento Z<sub>2</sub>

$$\frac{dZ_2(t)}{dt} = k_1 \cdot c(t) \cdot Z_1(t) - k_2 \cdot delay(Z_2, t_2)$$

• t<sub>2</sub> representa o atraso de tempo antes da eliminação.



#### Modelo Alternativo

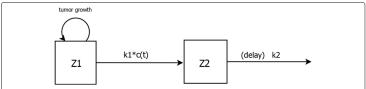


Fig. 2 Schematic representation of the Simeoni tumor growth model, with transit compartments replaced by a single compartment in which tumor cell death is delayed relative to drug treatment. The delay is explicitly incorporated into the system of ordinary differential equations describing this model

Fonte: (Koziol et al., 2020, Pág. 2)<sup>2</sup>

- 1 Introdução
- 3 Metodologia
- 4 Limitações

Metodologia ●000

## Base de Dados

- Observações no crescimento de tumor em 40 ratos:
  - 1 21 sem tratamento;
  - **2** 19 com tratamento.
- Todos os animais saudáveis no primeiro dia;
- Dose única de cisplatin no início da experimentação.

# Implementações

- Artigo:
  - NLME<sup>3</sup> para ajustar as curvas de crescimento;
  - **2** Monolix 2019R1 com SAEM<sup>4</sup> para estimar parâmetros.
- Presente trabalho:
  - Evolução diferencial;
  - 2 Comparação de simulações com ambos sistemas de EDOs.

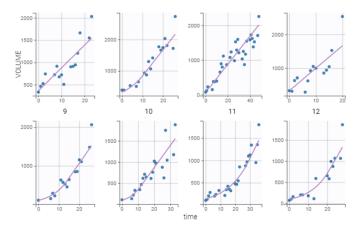


<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Nonlinear Mixed Effects

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup>Stochastic Approximation Expectation Maximization

odução Sistemas de EDOs **Metodologia** Limitações Fina ooooo **ooo** oo o

## Exemplo



Fonte: (Koziol et al., 2020, Pág. 5)<sup>5</sup>

990

 $<sup>^{5} {\</sup>small \text{Disponivel em: https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-020-6703-0}}$ 

- 1 Introdução
- Metodologia
- 4 Limitações



## Dificuldades Encontradas

- Escolha de valores da *TGF*;
- Interpretação da base de dados;
- Calibragem do algoritmo.



#### Referências

[Koziol et al., 2020] Koziol, J., Falls, T., and Schnitzer, J. (2020). Different ode models of tumor growth can deliver similar results. BMC Cancer. 20.

[Simeoni et al., 2004] Simeoni, M., Magni, P., Cammia, C., Nicolao, G., Croci, V., Pesenti, E., Germani, M., Poggesi, I., and Rocchetti, M. (2004). Predictive pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of tumor growth kinetics in xenograft models after administration of anticancer agents. Cancer research, 64:1094-101.