

## Crecimiento Tumoral Descrito por Ecuaciones Diferenciales Ordinarias Interpretadas con el Simulador Genérico SERVOGLU

María Velasco Pineda<sup>1 2\*</sup>, Josué Osmany Orozco<sup>2</sup>, Ignacio Ferrer<sup>2</sup>, Carolina Arámbulo<sup>2</sup> y Franco Simini<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Tecnología e Informática, Universidad La Salle, León, Guanajuato, México

<sup>2</sup> Núcleo de Ingeniería Biomédica de las Facultades de Medicina e Ingeniería, Universidad de la República, Uruguay

\* mvelascopineda@hotmail.com

*Resumen*— Se generó el código MathML del crecimiento tumoral en el simulador SERVOGLU a través de ecuaciones diferenciales ordinarias. Se simula el desarrollo tumoral con y sin quimioterapia, partiendo de las mismas condiciones iniciales. La terapia en cuantía acerrrada inhibe el tumor, mientras que el tumor sin terapia crece sin control. Se concluye que SERVOGLU tiene utilidad en la enseñanza médica, así como en permitir el ensayo de terapias, antes de su aplicación que se beneficiaría de un ajuste fino de dosis y momento de ataque.

*Palabras clave*—Crecimiento de Tumor, Ecuaciones Diferenciales, Modelo Matemático Fisiológico, Simulación

### I. INTRODUCCIÓN

La simulación de modelos fisiológicos matemáticos nos ayuda a entender mejor el comportamiento de variables del ser humano, a hacer pronósticos, a mejorar la práctica y la toma de decisiones en Medicina. Este proyecto consiste en generar código que traduce las ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) para su ejecución en la plataforma SERVOGLU quien se encargará de simular gráficamente el modelo fisiológico. El objetivo de esta simulaciones es el de mejorar el entendimiento del crecimiento tumoral con fines didácticos o asistenciales en el proceso de toma de decisiones

### II. METODOLOGÍA

Se hizo una búsqueda de bibliografía para encontrar un modelo matemático fisiológico útil, completo y que cumpliera las expectativas y condiciones necesarias para el programa que se va a estar utilizando (SERVOGLU). Se implementaron métodos de búsqueda en las bases de datos bibliográficas para analizar su contenido. Se realizó la búsqueda con criterio interdisciplinario indicando las palabras clave pertinentes. Se usaron las siguientes palabras en inglés para la búsqueda: *ODE model, mathematical model, physiological model* y se obtuvieron 24 publicaciones, de las cuales se descartaron 18 por estar incompletos o por motivo de que no era lo que se buscaba resultando 6 trabajos de interés[1][2][3][4][5][6].

SERVOGLU[7], simulador genérico de sistemas fisiológicos, fue utilizado en esta ocasión. Se definieron las ecuaciones diferenciales en el formato adecuado para ser incluidas en el código del simulador SERVOGLU. Se codificó el contenido del paper elegido[3] y se realizaron pruebas de simulación en distintas condiciones.

### III. MODELO

El modelo elegido[3] está basado en la dinámica que muestra numéricamente, a partir de condiciones iniciales dadas, en tiempos cortos, las dos poblaciones de células: **inmunitaria y tumoral**. Las ecuaciones diferenciales del modelo dan cuenta de la evolución de ambas siguiendo los parámetros de entrada de fármaco y tiempo en el que actúa. El modelo resultante es el siguiente[3]:

$$\begin{aligned}\dot{T} &= r_1 T \left(1 - \frac{T}{K_1}\right) - a_{12} H T - D(E, T) T - k_1(C) T \\ \dot{H} &= r_2 H \left(1 - \frac{H}{K_2}\right) - a_{21} T H - k_2(C) H \\ \dot{E} &= \sigma - d_3 E + g \frac{D^2(E, T) T^2}{h + D^2(E, T) T^2} E - a_{31} T E - k_3(C) E \\ \dot{C} &= I(t) - k_e C,\end{aligned}$$

Fig. 1. Ecuaciones del modelo utilizadas. Tomado de López et al.[3]

Donde T es el tamaño del tumor, H la cantidad de células sanas, E el efecto del sistema inmunológico, y C la concentración de droga en el tumor.

Aunado a esto, el modelo implementa también las funciones  $k_i$  (Ley de muerte celular fraccional), D (efecto de saturación en esta ley) y C (concentración con retraso del fármaco) mostradas en la Tabla I. También se obtuvieron valores de las constantes necesarias para las funciones y ecuaciones.

$$k_i(C) = b_i(1 - e^{-\rho_i C})$$

Fig. 2. Función  $k_i$ . Tomado de López et al.[3]

$$D(E, T) = d \frac{E^\lambda}{h(T) + E^\lambda}$$

Fig. 3. Función  $D$ . Tomado de López et al.[3]

$$C(t - \tau)$$

Fig. 4. Función  $C$ . Tomado de López et al.[3]

#### IV. MODELO DE CRECIMIENTO TUMORAL PARA SERVOGLU

Para ajustar el modelo fue necesario identificar los parámetros, las constantes, las funciones y las ecuaciones para poderlo pasar a código de la siguiente manera:

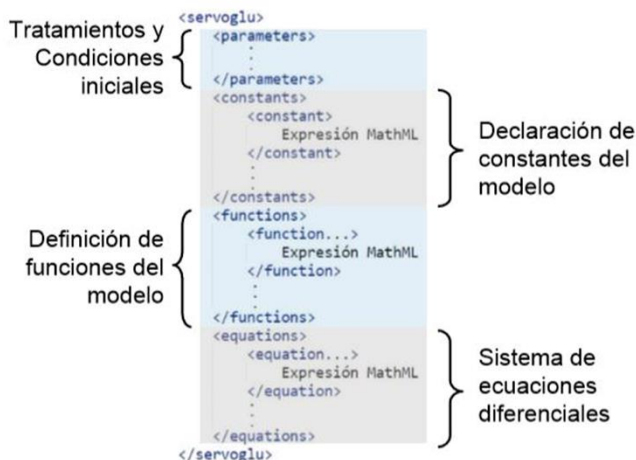


Fig. 5. Sintaxis del código que implementa ecuaciones diferenciales para SERVOGLU, en lenguaje MathML. Tomado de Ashby et al. [7]

#### V. RESULTADOS DE SIMULACIÓN

A continuación se muestran los resultados obtenidos de la simulación con los valores iniciales mostrados en la Tabla I.

En la figura 6 se muestra el crecimiento del tumor cuando no se le suministra ningún fármaco. Es perceptible que el número de células sanas baja cuando el tamaño del tumor comienza a ser muy grande al mismo tiempo que el efecto del sistema inmunológico baja también, mientras la concentración de droga en el tumor se mantiene en cero debido a que en esta simulación no se le administró droga.

En la figura 7 se simuló una quimioterapia exitosa donde en el momento en que el tumor se manifiesta, se le aplica

TABLA I  
CONSTANTES CON VALORES Y NOMBRES PROPUESTOS EN EL PROGRAMA

Nombre	Valor
r 1	0.514
r 2	0.18
K1	$9.8 \times 10^8$
K2	$1 \times 10^9$
$a_{12}$	$1.1 \times 10^{-10}$
$a_{21}$	$4.8 \times 10^{-10}$
$\delta$	$75 \times 10^3$
d 3	$6.12 \times 10^{-2}$
$a_{31}$	$2.8 \times 10^{-9}$
h	$2.02 \times 10^7$
b	5.79
$\lambda$	$1.2 \times 10^{-1}$
d	2.6
$\rho$	$4.04 \times 10^3$
g	$3.75 \times 10^{-2}$
ke	6.5
t	0

oportunamente el fármaco, con lo cual se nota el descenso rápido del número de células tumorales. Al aplicar el fármaco desciende también rápidamente el efecto del sistema inmunológico y aumenta el valor de la concentración de droga en el tumor el cual se mantiene constante.

#### IX. DISCUSION Y CONCLUSION

El uso de un simulador como SERVOGLU permite tener un conocimiento acabado de la dinámica de un proceso biológico complejo, descrito por ecuaciones diferenciales. La diversidad de comportamientos, derivados de los valores de las condiciones iniciales asignadas y de las decisiones de "terapia" del estudiante o del clínico que desea ensayar su proyecto de terapia, constituye la riqueza de un simulador. En la medida que se generalice el uso de SERVOGLU, la enseñanza de la Medicina podrá captar el interés del estudiantado que podrá explorar sin límites de tiempo los detalles del comportamiento de la biología de un fenómeno y sus reacciones a terapias conocidas en cuanto a sus efectos. De manera análoga, el uso de simuladores antes de la prescripción de terapias, usando SERVOGLU u otros simuladores clínicos, permitirá afinar estrategias, dosis y momentos de ataque del crecimiento tumoral en base al ensayo y error con los valores iniciales y las características de dosis y frecuencia de las terapias, antes de aplicarlas en la realidad.

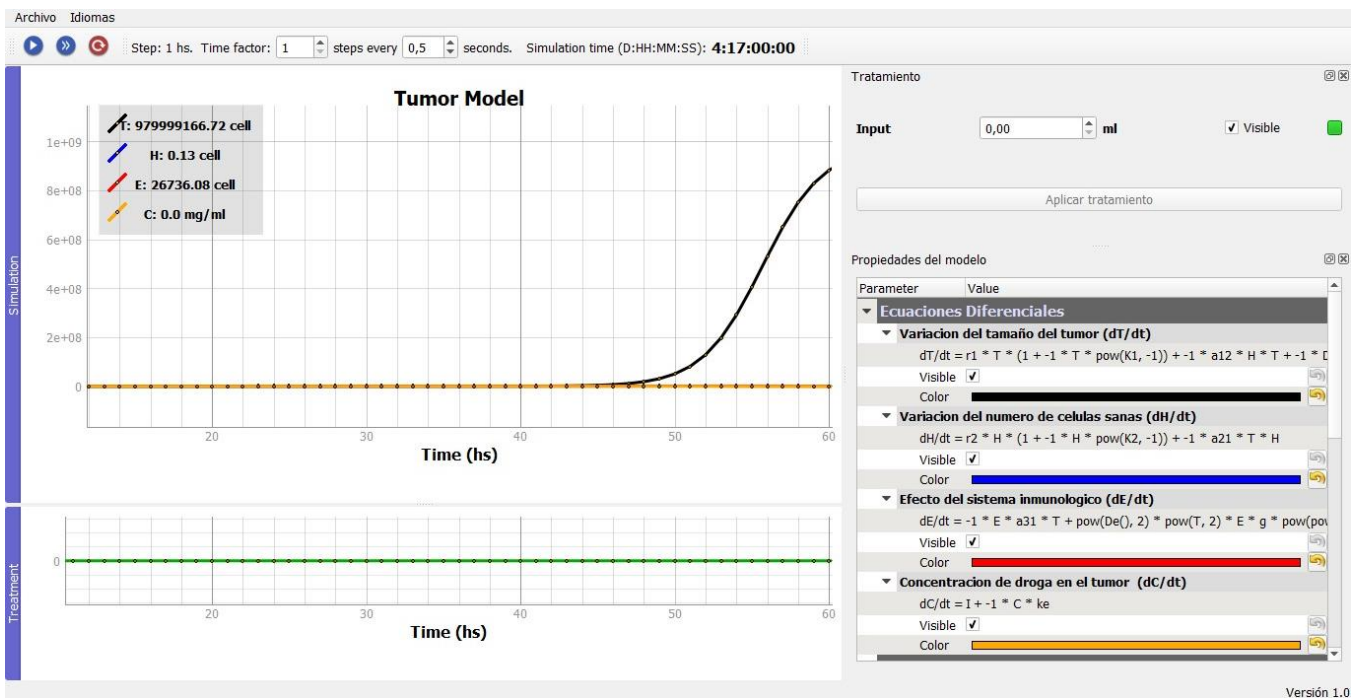


Fig. 6. Simulación del crecimiento del tumor sobre 4 días cuando no se le administra ningún fármaco. La curva empinada representa las células tumorales.

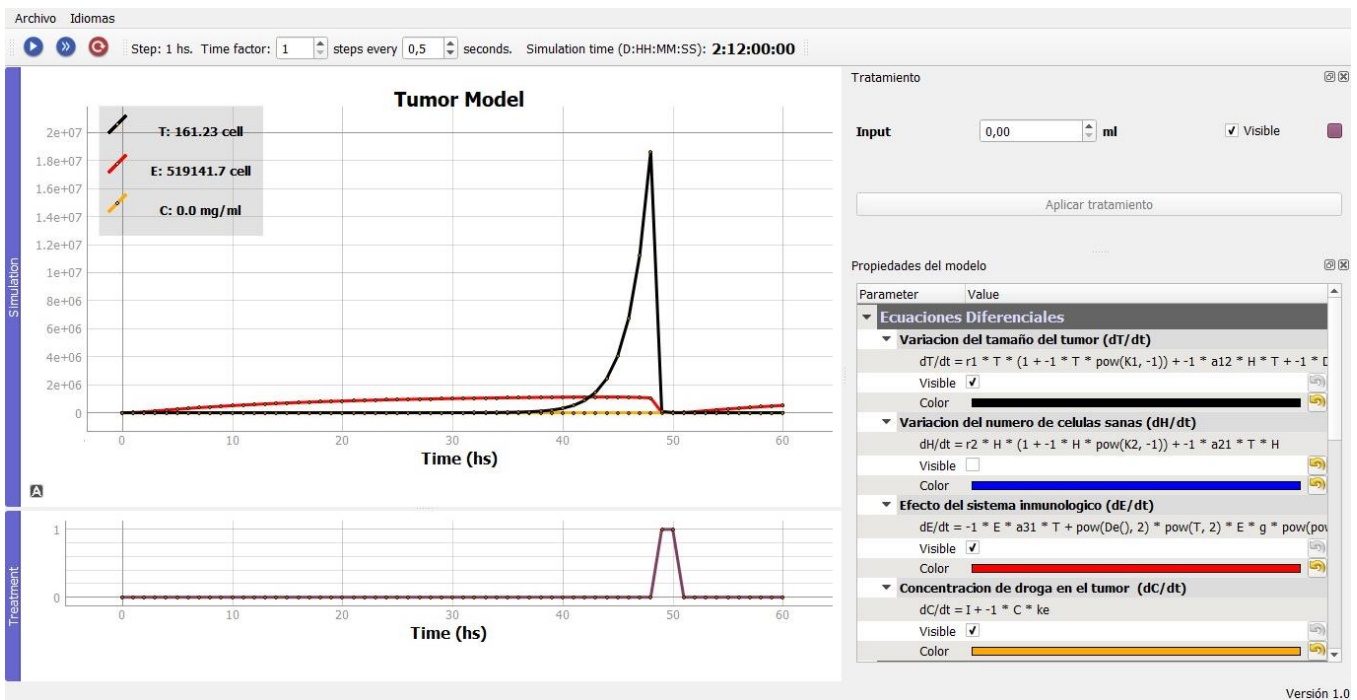


Fig. 7. Simulación del crecimiento del tumor cuando se le administra quimioterapia (gráfica inferior) cuando empieza a crecer el tumor.

## RECONOCIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo recibido de sus respectivas Universidades que permitieron la realización de una pasantía en el Uruguay en el marco del Programa Delfín. El resultado de tal cooperación es tangible, no solamente en la formación de estudiantes sino también en la posibilidad de estrechar vínculos de colaboración científica en líneas de investigación afines y complementarias.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] H. T. Milhorn, R. Benton, R. Ross, and a C. Guyton, “a Mathematical Model of the Human Respiratory Control System.,” *Biophys. J.*, vol. 5, pp. 27–46, 1965.
- [2] Á. Norton *et al.*, “Mathematical Modelling of Chronic Drug Infusion for Toxicity Assessment .,” no. 1, 2013.
- [3] Á. G. López, J. M. Seoane, and M. A. F. Sanjuán, “A Validated Mathematical Model of Tumor Growth Including Tumor-Host Interaction, Cell-Mediated Immune Response and Chemotherapy,” *Bull. Math. Biol.*, vol. 76, pp. 2884–2906, 2014.
- [4] M. Stefan, “ODE models of cellular processes –,” 2011.
- [5] Y. Yu and H. Liang, “Parameter estimation for HIV ODE models incorporating longitudinal structure,” *Stat. Interface*, vol. 6, no. 1, pp. 9–18, 2013.
- [6] J. Moore, “An ODE Model of Biochemotherapy Treatment for Cancer,” *Tech. Rep.*, 2007.
- [7] G. Ashby, I. Ferrer, and F. Simini, “SERVOGLU: simulador gráfico de sistemas fisiológicos basados en ecuaciones diferenciales para enseñanza y ensayo de conductas clínicas,” in *XXI Congreso Argentino de Bioingeniería X Jornada de Ingeniería Clínica*, 2017.