

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

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

<sup>1</sup> Facultad de Tecnologías de Información, Universidad De La Salle Bajío, León, Guanajuato, México

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

\* mvp61774@udelasalle.edu.mx

**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 acertada 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 permite recrear un fenómeno a través de programas de cómputo, permitiendo conocer las diferentes fases de su desarrollo a distintas escalas, que en el mundo real sería complejo su análisis [1]. Por lo tanto, la simulación se ha utilizado en diferentes áreas, tales como aeronáutica, automotriz, industrial, y en los últimos años en la biomedicina y biomédica.

La simulación de modelos matemáticos fisiológicos nos permite entender mejor el comportamiento de variables del cuerpo humano para hacer pronósticos, mejorar la práctica clínica y tomar mejores decisiones en cuanto al tratamiento.

En este sentido, se desarrolló el simulador SERVOGLU [2] que permite simular modelos fisiológicos. Para ampliar la utilidad de SERVOGLU, se generó código que traduce las ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) para su ejecución en la plataforma SERVOGLU donde se mostrará visualmente el modelo fisiológico a través de gráficas. El objetivo de esta simulación es el de mejorar el entendimiento del crecimiento tumoral con fines didácticos o asistenciales en el proceso de toma de decisiones.

### II. METODOLOGÍA

Para llevar a cabo el presente proyecto, se utilizó una metodología de cinco fases: 1) se realizó una búsqueda en la literatura sobre modelos matemáticos fisiológicos, que

cumpliera las condiciones necesarias para poderse implementar utilizando SERVOGLU; 2) se eligió un modelo y a partir de este, se obtuvieron las variables y funciones; 3) se programó el modelo considerando las variables y funciones identificadas en MathML; 4) se realizó una serie de pruebas en SERVOGLU; 5) se validó el modelo a través de los resultados obtenidos.

En la fase 1, la búsqueda se realizó en bases de datos especializadas con criterios interdisciplinarios, utilizando las siguientes palabras claves: *ODE model*, *mathematical model*, *physiological model*, obteniendo 24 publicaciones. A partir de los 24 artículos descargados, se procedió a analizar cada uno en base a su contenido, explicación del modelo, y resultados, descartando 18 artículos. Los 6 artículos seleccionados fueron [3], [4], [5], [6], [7], [8].

En la fase 2, se analizaron los modelos buscando identificar las variables y funciones, y como resultado se decidió utilizar el modelo propuesto en el artículo [5].

Los siguientes pasos son descritos a detalle en las siguientes secciones.

### III. MODELO

El modelo elegido [5] 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 [5]:

$$\dot{T} = r_1 T \left(1 - \frac{T}{K_1}\right) - a_{12} HT - D(E, T)T - k_1(C)T \quad (1)$$

$$\dot{H} = r_2 H \left(1 - \frac{H}{K_2}\right) - a_{21} TH - k_2(C)H \quad (2)$$

$$\dot{E} = \sigma - d_3 E + g \frac{D^2(E, T)T^2}{h + D^2(E, T)T^2} E - a_{31} TE - k_3(C)E \quad (3)$$

$$\dot{C} = I(t) - k_e C \quad (4)$$

Donde T (1) es el tamaño del tumor, H (2) la cantidad de células sanas, E (3) el efecto del sistema inmunológico, y C (4) la concentración de droga en el tumor.

Aunado a esto, el modelo[5] implementa también las funciones  $k_i$  (5): Ley de muerte celular fraccional, D (6): Efecto de saturación en esta ley y C (7): Concentración con retraso del fármaco, mostradas en la Tabla I. También se obtuvieron valores de las constantes necesarias para las funciones y ecuaciones.

$$k_i(C) = b_i \left(1 - e^{-\rho t^C}\right) \quad (5)$$

$$D(E, T) = d \frac{E^\lambda}{h(T) + E^\lambda} \quad (6)$$

$$C(t - \tau) \quad (7)$$

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

Para ajustar el modelo fue necesario identificar los parámetros, constantes, funciones y ecuaciones con la finalidad de codificarlo, obteniendo el resultado que se muestra en la Figura 1.

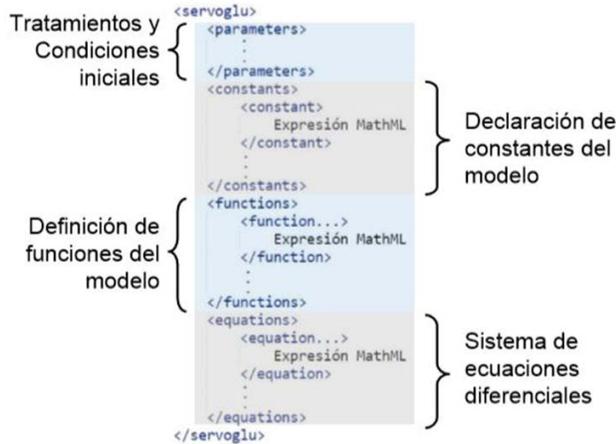


Fig. 1. Sintaxis del código que implementa ecuaciones diferenciales para SERVOGLU, en lenguaje MathML. Tomado de Ashby et al. [2]

En base a la Figura 1 en la parte de tratamientos y condiciones iniciales, se ingresaron los parámetros con los que va a interactuar el usuario, es decir, la dosis del tratamiento que el médico quiera administrar. En la parte de declaración de constantes del modelo se agregaron todas las constantes y valores de la Tabla I ya que estas son utilizadas posteriormente en las ecuaciones. En la definición de funciones del modelo se incorporaron las funciones (5), (6), (7). Finalmente en la parte de sistema de ecuaciones diferenciales, se ingresaron las ecuaciones (1), (2), (3), (4).

TABLA I  
CONSTANTES CON VALORES Y NOMBRES PROPUESTOS EN EL PROGRAMA

Símbolo	Descripción	Valor
$r_1$	Tasa de crecimiento del tumor	0.514
$r_2$	Tasa de crecimiento de células sanas	0.18
$K_1$	Capacidad de crecimiento del tumor	$9.8 \times 10^8$
$K_2$	Capacidad de crecimiento de células sanas	$1 \times 10^9$
$a_{12}$	Competencia de las células sanas con las células tumorales	$1.1 \times 10^{-10}$
$a_{21}$	Competencia de células tumorales con células huésped	$4.8 \times 10^{-10}$
$\delta$	Fuente constante de las células efectoras	$75 \times 10^3$
$d_3$	Muerte de las células efectoras	$6.12 \times 10^{-2}$
$a_{31}$	Competencia del sistema inmunológico con el tumor	$2.8 \times 10^{-9}$
$h$	Coefficiente de precipitación para el reclutamiento relacionado a la ley PWR	$2.02 \times 10^7$
$b$	muerte de las células efectoras	5.79
$\lambda$	Exponentes de la ley PWR	$1.2 \times 10^{-1}$
$d$	Nivel de saturación de la muerte celular en el tumor de la ley PRW	2.6
$\rho$	Resistencia a la droga	$4.04 \times 10^3$
$g$	Tasa de reclutamiento máxima relacionada con la ley PRW	$3.75 \times 10^{-2}$
$k_e$	Ley de muerte celular fraccional	6.5
$t$	Tiempo inicial	0

#### V. RESULTADOS DE SIMULACIÓN

Para llevar a cabo la simulación se utilizó un equipo HP con procesador Intel Core i5 a 2.20 GHz, y memoria RAM de 8 Gb. Las condiciones iniciales en la simulación fueron de una célula cancerígena, 100 células sanas, 100 células efectoras del sistema inmunológico y variación de 1 en la concentración de droga en el tumor. A partir de dichas condiciones se realizaron simulaciones en donde se verificó que los resultados fueran similares a los esperados. Al tener estos resultados, se incrementó el número de células cancerígenas y se ejecutaron posteriores simulaciones en las que se pudo observar lo siguiente.

En la Figura 2 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 3 se simuló una quimioterapia exitosa donde en el momento en que el tumor se manifiesta, se le aplica 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.

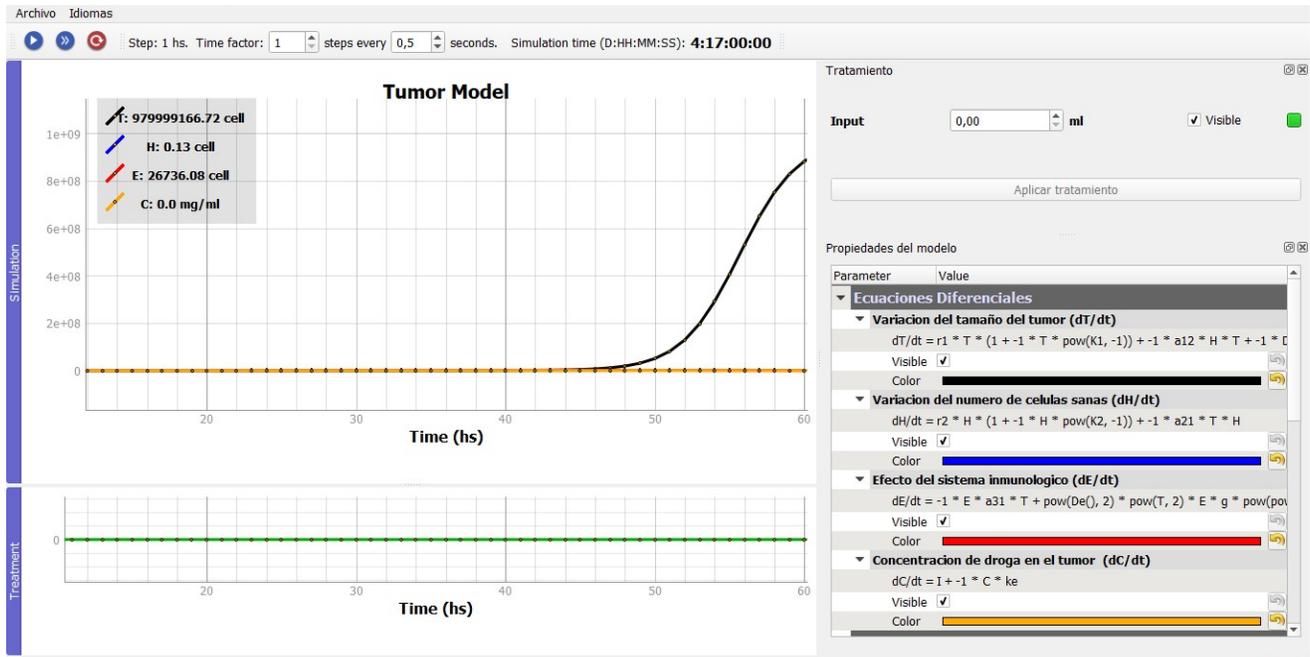


Fig. 2. Simulación del crecimiento del tumor sobre 4 días cuando no se le administra ningún fármaco. La curva empinada representa las células tumorales.

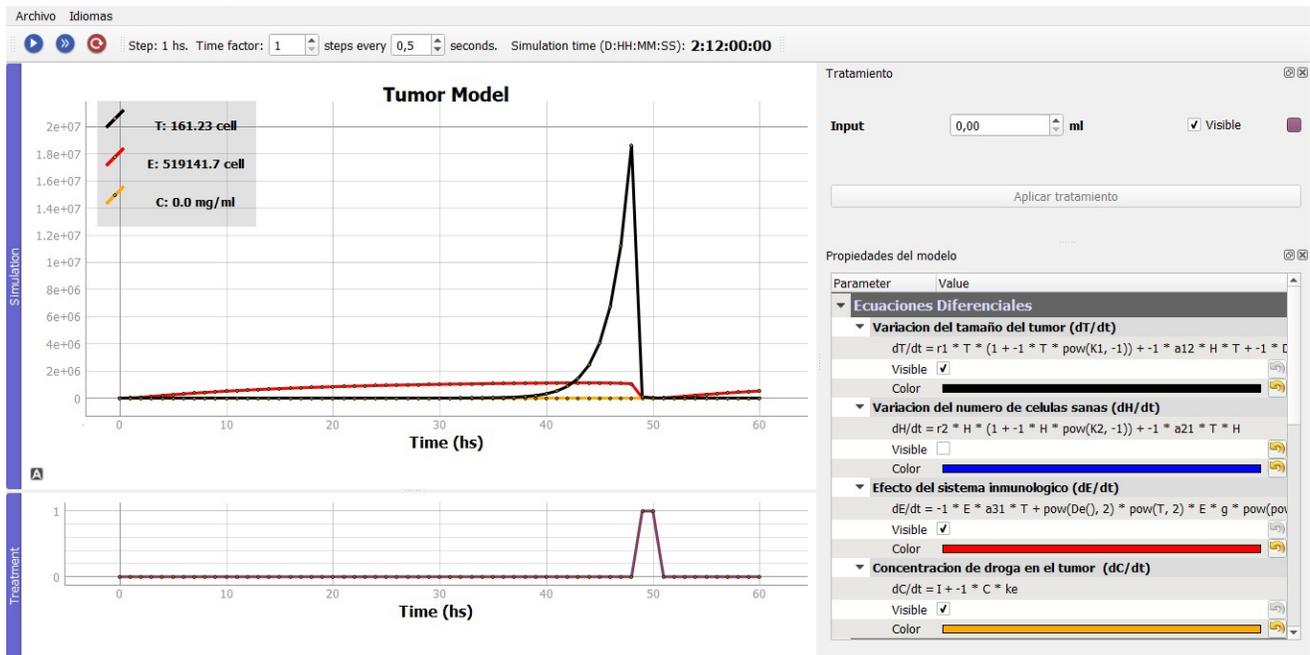


Fig. 3. Simulación del crecimiento del tumor cuando se le administra quimioterapia (gráfica inferior) cuando empieza a crecer el tumor.

## VI. DISCUSION Y CONCLUSION

El uso de un simulador como SERVOGLU permite demostrar el avance de una enfermedad de manera visual expresado en tiempo y de manera gráfica. A partir de la simulación se pueden manipular los valores de las variables iniciales para comprender su efecto en el paciente así como ver su reacción a los fármacos suministrados. Todo esto es posible sin afectar a un ser vivo y los resultados obtenidos se comportan de manera muy similar a lo real.

En la medida que se generalice el uso de simuladores computacionales en el área de la biomedicina, el campo se puede expandir exponencialmente gracias a todos los experimentos que se pueden hacer sin dañar a los seres vivos, el bajo costo que representa una simulación y la facilidad de poder mejorar los equipos y fármacos utilizados. Además los simuladores pueden ser empleados en procesos de enseñanza-aprendizaje en el campo de la biomédica.

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.

## RECONOCIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo recibido de la Universidad De La Salle Bajío, en particular a la Facultad de Tecnologías de Información por el apoyo recibido para realizar la estancia de investigación en la Universidad de la República de Uruguay en el núcleo de ingeniería biomédica, de donde se deriva este documento. A EDUCAFIN por la beca recibida dentro del Programa Interinstitucional para el Fortalecimiento de la Investigación y el Posgrado del Pacífico a fin de lograr una pasantía en el Uruguay. Se agradece especialmente al Dr. Rafael Martínez Peláez por su invaluable guía y apoyo en mejorar la calidad del presente trabajo que ofreció desinteresadamente.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] L. Rodríguez Zoya and P. Roggero, "La modelización y simulación computacional como metodología de investigación social," *P. Rev. Latinoam.*, no. 39, 2014.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Á. Norton *et al.*, "Mathematical Modelling of Chronic Drug Infusion for Toxicity Assessment.," no. 1, 2013.
- [5] 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.
- [6] M. Stefan, "ODE models of cellular processes –," 2011.
- [7] Y. Yu and H. Liang, "Parameter estimation for HIV ODE models incorporating longitudinal structure," *Stat. Interface*, vol. 6, no. 1, pp. 9–18, 2013.
- [8] J. Moore, "An ODE Model of Biochemotherapy Treatment for Cancer," *Tech. Rep.*, 2007.