

Modelagem e Simulação de Problemas de Crescimento Tumoral

Anna Claudia Resende

Regina C. Almeida

Laboratório Nacional de Computação Científica – LNCC

25651-075, Petrópolis, RJ

E-mails: annacmr@lncc.br, rcca@lncc.br.

Resumo: *O modelo utilizado neste trabalho segue a abordagem da mecânica de meios contínuos e visa simular o crescimento tumoral em meios heterogêneos através da representação das células tumorais, normais e capacidade suporte das células endoteliais. A solução numérica do sistema de equações diferenciais parciais, baseado em equações de reação-difusão, é obtida utilizando o Método de Diferenças Finitas para aproximação temporal e o Método de Elementos Finitos de Galerkin para a aproximação espacial. Experimentos numéricos são realizados de forma a demonstrar e destacar as principais características do modelo.*

Palavras-chave: *crescimento tumoral, modelagem físico-matemática, métodos numéricos.*

1 Introdução

Como indicado em [3], as últimas décadas presenciaram avanços substanciais no entendimento dos mecanismos físicos e biológicos envolvidos no crescimento de tumores. Entretanto, tais avanços na ciência médica ainda não foram suficientes para impactar os tratamentos e as taxas de mortalidade associadas, o que ocorre em grande parte devido à limitações da pesquisa experimental. De acordo com [1], para que um tratamento efetivo seja desenvolvido, é importante identificar os mecanismos que controlam o crescimento cancerígeno, como tais mecanismos interagem entre si e como podem ser manipulados para administrar ou possivelmente erradicar a doença. Num contexto mais amplo, a modelagem matemática e computacional pode auxiliar pesquisas acerca dessa fenomenologia: diante do desenvolvimento de modelos matemáticos e computacionais que descrevem os diferentes aspectos do crescimento tumoral, tornam-se disponíveis novos tipos de experimentação que passam a ser conteúdo indispensável para os novos desenvolvimentos na área.

De forma simplificada, o aparecimento de tumores é um fenômeno estocástico de proliferação e diferenciação celular que advém, na maior parte dos casos de câncer em humanos, da acumulação de múltiplas alterações genéticas e epigenéticas de uma única célula [2]. É possível identificar duas fases de crescimento distintas correspondentes à biologia tumoral: a fase relativamente benigna de crescimento avascular na qual o tumor começa a invadir tecidos adjacentes, e outra mais agressiva e que apresenta riscos de vida, denominada fase de crescimento vascular. A principal diferença entre ambas é o surgimento de uma nova rede de vasos sanguíneos, típica dos tumores vasculares. No crescimento avascular, o tumor começa a invadir os tecidos adjacentes até que o fornecimento de nutrientes pelos vasos sanguíneos pré-existentes deixa de ser suficiente para manter o ritmo desgovernado de crescimento, fazendo com que as células entrem em estado de hipóxia. Células neste estado apresentam reduzida atividade metabólica e não se proliferam, o que resulta na brusca redução da velocidade de crescimento do tumor. Para contornar esta barreira de crescimento, as células hipóxicas secretam uma variedade de substâncias químicas, denominadas fatores angiogênicos – *Vascular Endothelial Growth Factors* (VEGFs), que estimulam o crescimento de novos vasos sanguíneos. Este processo de criação de uma nova rede vascular a partir da pré-existente é denominado angiogênese e propicia a retomada do crescimento tumoral. O crescimento nesta fase possui velocidade superior ao experimentado na fase

avascular devido à presença de uma fonte praticamente ilimitada de nutrientes. Tal crescimento pode prejudicar o funcionamento de órgãos vizinhos e permitir que fragmentos do tumor entrem na corrente sanguínea ou nos vasos linfáticos e sejam transportados para outras partes do corpo onde, se as condições ambientais forem favoráveis, irão estabelecer tumores secundários ou metástases [1].

Embora os modelos atuais propiciem avanço no entendimento do crescimento de tumores, ainda há inúmeras questões em aberto que podem ser exploradas através da modelagem matemática em câncer. Particularmente, neste trabalho, modela-se o crescimento do tumor na fase vascular levando em consideração heterogeneidades espaciais.

2 Modelo Matemático

O modelo com heterogeneidade espacial aqui desenvolvido tem como base o modelo homogêneo fundamentado no princípio básico de conservação de massa apresentado em [6]. As variáveis de interesse modeladas são as populações de células tumorais (N_1), normais (N_2) e a capacidade suporte devido a angiogênese (L_1) que, implicitamente considerada, influencia a taxa de variação do número de células endoteliais que propiciam alteração dos recursos disponíveis para o crescimento de N_1 .

Neste modelo, as células normais competem por recursos com as células tumorais (competição interespecífica) e na ausência desta competição, as células tumorais e normais crescem até certos limiares especificados por capacidades suporte intrínsecas de cada tipo celular. Como mencionado, a angiogênese propicia um aporte adicional de nutrientes que contribui para a retomada de crescimento das células tumorais (fase vascular) sendo este efeito representado pelo aumento da capacidade suporte das células tumorais. Assume-se que as células tumorais, saudáveis e endoteliais possuem mobilidade espacial randômica representada por termos de difusão isotrópica, assumidos constantes por simplicidade. Considera-se aqui que o domínio físico denotado por Ω é unidimensional, sendo o domínio computacional definido em $\Omega \times (0, T_{\max}]$, onde T_{\max} representa o tempo máximo de evolução. O modelo pode ser escrito na forma adimensional, a partir de valores característicos do tamanho do tumor em seu estágio inicial L , do período típico do ciclo celular T e da capacidade suporte do tecido K , segundo sugerido em [4], para os quais adota-se $T = 16$ h, $L = 1$ cm e $K = 10^{12}$ células. O processo de adimensionalização é apresentado detalhadamente em [5] e resulta no seguinte sistema de equações diferenciais parciais:

$$\begin{cases} \frac{\partial N_1}{\partial t} = \tau_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{(k/K) + L_1} - \frac{\alpha_1 N_2}{(k/K) + L_1} \right) + D_1 \frac{\partial^2 N_1}{\partial x^2}; \\ \frac{\partial N_2}{\partial t} = \tau_2 N_2 (1 - N_2 - \alpha_2 N_1) + D_2 \frac{\partial^2 N_2}{\partial x^2}; \\ \frac{\partial L_1}{\partial t} = \sigma L_1 + \phi N_1 - \omega N_1 L_1 + D_L \frac{\partial^2 L_1}{\partial x^2}, \end{cases} \quad (1)$$

onde τ_1 e τ_2 denotam as taxas de crescimento das células tumorais e normais, respectivamente; α_1 e α_2 são os coeficientes de competição interespecífica referentes à ação de N_2 sobre N_1 e de N_1 sobre N_2 , respectivamente; k é a capacidade suporte tumoral na fase avascular; σ é a taxa de proliferação das células endoteliais; ϕ está relacionado ao crescimento de L_1 devido à liberação dos fatores de crescimento do tumor (TAFs – *tumor angiogenesis factors*) e ω modela a inibição da neovascularização através da liberação de fatores inibidores de crescimento do tumor (TIFs – *tumor inhibitor factors*). Finalmente, os termos de alta ordem modelam a dispersão por difusão molecular caracterizada pela Lei de Fick, o que significa que a dispersão ocorre por diferença de concentração, na direção da maior para a menor concentração de células. Os parâmetros D_1 , D_2 e D_L são os coeficientes de difusão, assumidos constantes, associados à N_1 , N_2 e L_1 , respectivamente.

Em todas as simulações computacionais mais adiante apresentadas, assume-se que o sistema encontra-se isolado, não havendo fluxo celular de N_1 , N_2 e L_1 através do contorno. Considera-se um domínio computacional adimensional simétrico definido em $\bar{\Omega} = [-1, 1]$ com uma massa tumoral simétrica em seu interior, sendo necessário simular apenas a metade do domínio. Assim, para $x \in (0, 1)$, são definidas as condições iniciais: $N_1(x, 0) = 0.93 \times 10^{-4} e^{-200x^2}$, $N_2(x, 0) = 1.0 - N_1(x, 0)$ e $L_1(x, 0) = 0.0$.

O modelo anterior pode ser particularizado para representar o crescimento tumoral na fase avascular (sem angiogênese), resultando no seguinte sistema:

$$\begin{cases} \frac{\partial N_1}{\partial t} = \tau_1 N_1 (1 - N_1 - \alpha_1 N_2) + D_1 \frac{\partial^2 N_1}{\partial x^2}; \\ \frac{\partial N_2}{\partial t} = \tau_2 N_2 (1 - N_2 - \alpha_2 N_1) + D_2 \frac{\partial^2 N_2}{\partial x^2}, \end{cases} \quad (2)$$

cujos detalhes da adimensionalização também podem ser encontrados em [5].

3 Metodologia Numérica

A solução aproximada para o sistema (1) é obtida com a utilização do Método de Galerkin. Para isso define-se $\mathcal{V} \equiv H^1(\Omega)$, espaço das funções diferenciáveis e integráveis, e o produto interno usual em $H^1 \equiv H^1(\Omega)$ como $(u, v) = \int_{\Omega} uv d\Omega$. Para a definição da aproximação temporal utilizando o Método de Diferenças Finitas, o domínio temporal $(0, \mathcal{T})$ é dividido em subintervalos $I_n = (t_{n-1}, t_n)$, $n = 1, \dots, M$, onde M é o número total de subintervalos. Define-se o passo de tempo de integração por $\Delta t = t_n - t_{n-1}$, o qual é assumido constante, por simplicidade. A utilização do Método de Euler Implícito na forma variacional resultante da aplicação do Método de Galerkin resulta no seguinte problema: dadas as condições iniciais, obter $(N_{1n}, N_{2n}, L_{1n}) \in \mathcal{V} \times \mathcal{V} \times \mathcal{V}$, $\forall (\hat{N}_1, \hat{N}_2, \hat{L}_1) \in \mathcal{V} \times \mathcal{V} \times \mathcal{V} \forall n, n = 1, \dots, M$, tal que:

$$\begin{aligned} (N_{1n}, \hat{N}_1) + \Delta t D_1 \left(\frac{\partial N_{1n}}{\partial x}, \frac{\partial \hat{N}_1}{\partial x} \right) - \Delta t \tau_1 (N_{1n}, \hat{N}_1) \\ + \Delta t \tau_1 \left(\frac{N_{1n} N_{1n}}{k/K + L_{1n}}, \hat{N}_1 \right) + \Delta t \alpha_1 \tau_1 \left(\frac{N_{1n} N_{2n}}{k/K + L_{1n}}, \hat{N}_1 \right) = (N_{1n-1}, \hat{N}_1); \end{aligned} \quad (3)$$

$$\begin{aligned} (N_{2n}, \hat{N}_2) + \Delta t D_2 \left(\frac{\partial N_{2n}}{\partial x}, \frac{\partial \hat{N}_2}{\partial x} \right) - \Delta t \tau_2 (N_{2n}, \hat{N}_2) \\ + \Delta t \tau_2 (N_{2n} N_{2n}, \hat{N}_2) + \Delta t \alpha_2 \tau_2 (N_{1n} N_{2n}, \hat{N}_2) = (N_{2n-1}, \hat{N}_2); \end{aligned} \quad (4)$$

$$\begin{aligned} (L_{1n}, \hat{L}_1) + \Delta t D_L \left(\frac{\partial L_{1n}}{\partial x}, \frac{\partial \hat{L}_1}{\partial x} \right) - \Delta t \sigma (L_{1n}, \hat{L}_1) \\ - \Delta t \phi (N_{1n}, \hat{L}_1) + \Delta t \omega (N_{1n} L_{1n}, \hat{L}_1) = (L_{1n-1}, \hat{L}_1). \end{aligned} \quad (5)$$

Finalmente, a aproximação espacial é obtida utilizando o Método dos Elementos Finitos. O domínio espacial $\Omega = (0, 1)$ é particionado uniformemente em Ne elementos de comprimento $h = 1/Ne$ e denota-se por $Np = Ne + 1$ o número total de pontos da malha criada. Define-se $\{\psi_i\}_{i=1}^{Np}$ como uma base para $\mathcal{V}^h \subset \mathcal{V} \subset H^1$ de tal forma que:

$$\mathcal{V}^h = \{v \in C^0(\bar{\Omega}) \cap \mathcal{V} : v|_{\Omega_e} \in \mathcal{Q}_1\}, \quad (6)$$

onde Q_1 refere-se ao espaço dos polinômios de grau ≤ 1 . As soluções discretas são obtidas como:

$$N_{1h} = \sum_{i=1}^{Np} N_{1i} \psi_i, \quad N_{2h} = \sum_{i=1}^{Np} N_{2i} \psi_i \quad \text{e} \quad L_{1h} = \sum_{i=1}^{Np} L_{1i} \psi_i.$$

A substituição das relações acima no sistema anterior resulta em um sistema de equações algébricas acoplado e não-linear. Neste trabalho, este sistema algébrico é resolvido de forma desacoplada utilizando uma estrutura do tipo Gauss-Seidel, sendo que cada equação não-linear é linearizada através do Método de Picard. Maiores detalhes estão disponíveis em [5].

4 Resultados

Os parâmetros utilizados na simulação do modelo espacialmente heterogêneo foram adimensionados segundo os critérios estabelecidos anteriormente e são indicados na tabela (1). A programação foi feita utilizando a linguagem de programação FORTRAN 95 e os sistemas algébricos lineares resultantes dos processos de aproximação apresentados foram resolvidos com a rotina *dgesv* presente no “Pacote de Álgebra Linear” LAPACK. Em todas as simulações computacionais aqui realizadas utilizou-se uma malha de 100 Elementos Finitos para a discretização do domínio Ω , uma tolerância de 10^{-5} e um máximo estipulado de 20 iterações.

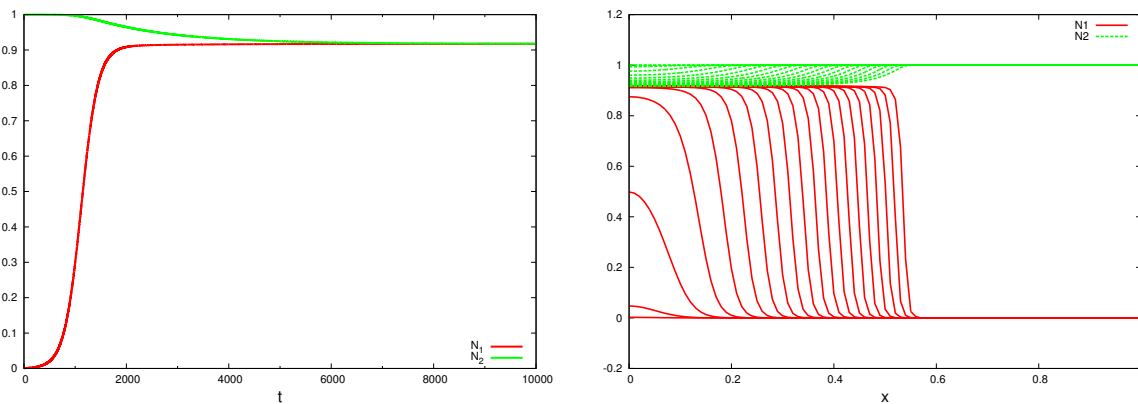
| Parâmetro | Significado | Valor Adimensional |
|------------|---|--|
| τ_1 | taxa de crescimento de N_1 | 0.67×10^{-2} |
| τ_2 | taxa de crescimento de N_2 | 0.67×10^{-3} |
| k | capacidade suporte de N_1 | 10^{-4} |
| α_1 | coeficiente de competição de N_1 | 9×10^{-5} ou 9×10^{-2} |
| α_2 | coeficiente de competição de N_2 | 9×10^{-2} |
| σ | taxa de proliferação | 0.67×10^{-3} |
| ϕ | indução de vascularização – TAFs | 0.67 |
| ω | inibição de vascularização – TIFs | 0.67 |
| D_i | coeficiente de difusão de $N_i, i = 1, 2$ | 10^{-8} |
| D_L | coeficiente de difusão de L_1 | $10^{-1}, 10^{-4}$ ou 10^{-8} |

Tabela 1: Parâmetros adimensionais utilizados nas simulações numéricas.

O primeiro experimento realizada objetiva comparar a evolução avascular do tumor segundo o modelo heterogêneo descrito em (2) e o modelo homogêneo apresentado em [6], adimensionado apropriadamente. Na figura 1(a) apresenta-se a evolução referente ao modelo homogêneo, para o qual o tumor cresce até a capacidade suporte e observa-se o decaimento das células normais. Para o caso heterogêneo análogo, mostrado na figura 1(b), observa-se comportamento semelhante, sendo que a heterogeneidade contemplada no modelo resulta no espalhamento espacial do tumor na direção da região do domínio onde ainda há recurso disponível. Nestas simulações, cada par de curvas referentes às evoluções de N_1 e N_2 é tomado em um tempo de simulação específico, sendo a solução retratada a cada 50 passos de tempo.

Avalia-se em seguida o comportamento do modelo heterogêneo vascular para diferentes valores do coeficiente de difusão das células endoteliais. Como referência, a figura 2(a) apresenta a evolução do tumor para o caso homogêneo vascular. As figuras 2(b), 2(c) e 2(d) referem se à evolução do tumor em meios heterogêneos utilizando $D_L = 10^{-1}$, $D_L = 10^{-4}$ e $D_L = 10^{-8}$, respectivamente. O modelo heterogêneo apresenta comportamento correlato àquele apresentado pelo caso homogêneo, com o espalhamento das células ao longo do domínio. Independentemente do valor de D_L , observa-se que L_1 atinge valores (não previstos) acima da capacidade suporte do tecido. Além disso, quanto menor o valor adotado para o coeficiente de difusão D_L , maiores são

as instabilidades nos valores de L_1 . Devido às não linearidades intrínsecas do modelo, tais instabilidades se propagam ao longo do tempo e do espaço e comprometem completamente a solução, conforme ilustrado na figura 2(d). Pode-se observar que valores de L_1 acima de 1 também ocorrem nas soluções do modelo homogêneo, conforme ilustrado na figura 2(a). Isto acontece porque o modelo homogêneo não prevê limitação no crescimento das células endoteliais. Visando contornar tal comportamento não biológico, uma alteração no modelo de proliferação de L_1 foi proposta neste trabalho: o termo de proliferação expresso pelo modelo exponencial σL_1 , que caracteriza uma capacidade de crescimento ilimitada, foi substituído pelo logístico (adimensional) $\sigma L_1(1 - L_1)$, que caracteriza crescimento limitado pela capacidade suporte K . Esta alteração foi introduzida tanto no modelo homogêneo vascular quanto no modelo heterogêneo vascular, cujas simulações são apresentadas nas figuras 3(a) e 3(b). Observa-se que a modificação no termo de proliferação de L_1 foi efetiva para o caso homogêneo, eliminando completamente os valores acima de 1. A comparação entre as figuras 2(b) e 3(b), entretanto, indica que ligeiras instabilidades ainda permanecem no modelo heterogêneo. A análise da estabilidade do modelo numérico, realizada mais recentemente, demonstrou que tais instabilidades são resultantes do uso do método de Galerkin para a equação de difusão-reação de L_1 , para a qual os efeitos reativos tornam-se mais preponderantes sobre os difusivos à medida que D_L decresce.



(a) Modelo homogêneo avascular ($\alpha_1 = 9 \times 10^{-2}$). (b) Modelo heterogêneo avascular ($\alpha_1 = 9 \times 10^{-2}$).

Figura 1: Modelos homogêneo e heterogêneo avasculares adimensionais. A figura 1(a) mostra a solução obtida após a adimensionalização do modelo avascular espacialmente homogêneo apresentado em [6] para o caso limite sem angiogênese. É possível observar que o tumor cresce até a capacidade suporte quando o paciente não é submetido a tratamento. A figura 1(b) apresenta o crescimento do tumor até que seja atingido k : o tumor espalha-se espacialmente onde ainda há disponibilidade de recurso.

Observação: A ação antiangiogênica da quimioterapia metronômica também foi avaliada neste trabalho. Diferentes protocolos de tratamento da doença por meio da quimioterapia neoadjuvante com a administração de drogas antiangiogênicas ciclo-inespecíficas foram simulados para o modelo computacional homogêneo (ver [5]).

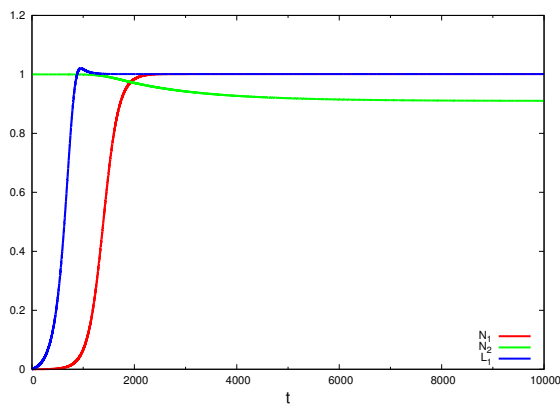
5 Conclusão

O modelo espacialmente homogêneo originalmente proposto por [6] foi estendido neste trabalho de forma a considerar heterogeneidades espaciais representadas por mecanismos de difusão molecular presentes nas dinâmicas celulares. A representação destes mecanismos resultou em um sistema de equações diferenciais parciais para o qual a modelagem numérica variacionalmente consistente foi desenvolvida fundamentada no Método de Diferenças Finitas para aproximação temporal e no Método dos Elementos Finitos para aproximação espacial. Foram observadas instabilidades numéricas na evolução temporal decorrentes do crescimento ilimitado das células endoteliais, também presentes no modelo homogêneo apresentado em [6] mas agravadas pela

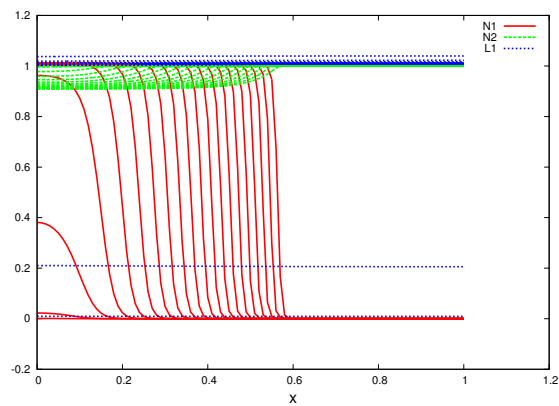
consideração da heterogeneidade espacial. Foi proposta a limitação do modelo de proliferação das células endoteliais através de um modelo logístico. Tal alteração mostrou-se efetiva no modelo homogêneo mas não foi capaz de eliminar completamente as instabilidades observadas no modelo heterogêneo. Como os parâmetros adotados neste estudo foram obtidos de várias fontes distintas, alguns deles resultantes de estimativas *ad hoc*, uma melhor compreensão e investigação crítica dos modelos computacionais desenvolvidos devem ser acompanhadas da análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo com relação à alguma quantidade de interesse, tal como o volume do tumor, por exemplo, e de procedimentos sistemáticos para a calibração dos parâmetros mais relevantes. Este é o tema das investigações em curso. Finalmente, o modelo computacional desenvolvido permite facilmente a incorporação de agentes quimioterápicos, tornando possível investigar a interrelação entre a dispersão dos agentes em ambientes heterogêneos. Este é também tema de investigações futuras.

Agradecimentos

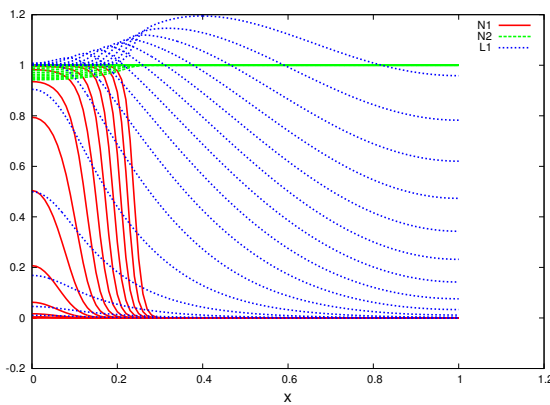
ACR agradece o apoio do PIBIC/LNCC através do projeto 800296/2012-5.



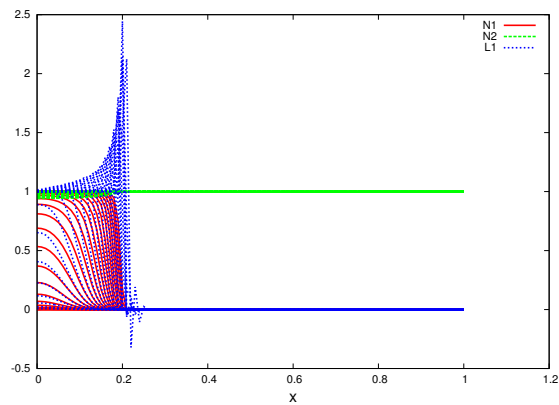
(a) Modelo homogêneo vascular.



(b) Modelo heterogêneo vascular ($D_L = 10^{-1}$).

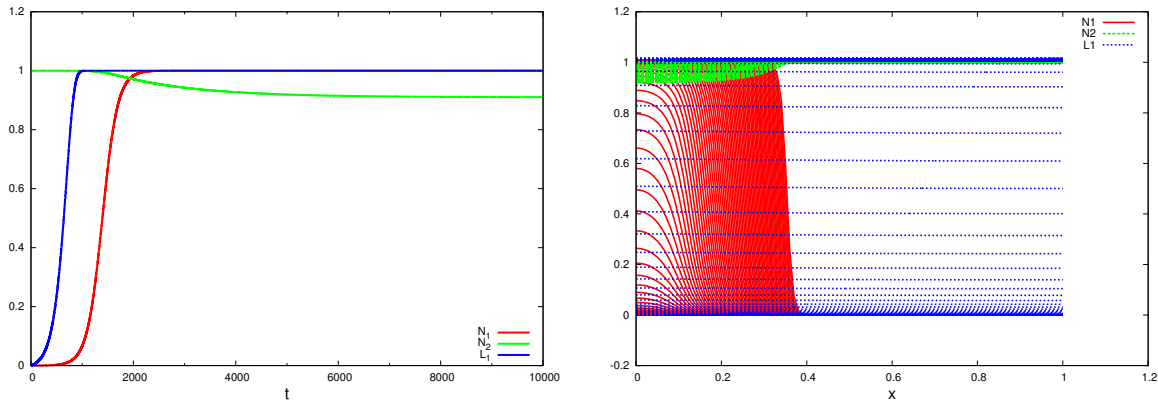


(c) Modelo heterogêneo vascular ($D_L = 10^{-4}$).



(d) Modelo heterogêneo vascular ($D_L = 10^{-8}$).

Figura 2: Modelos homogêneo e heterogêneo vasculares adimensionais. A Figura 2(a) apresenta a solução obtida após a adimensionalização do modelo vascular espacialmente homogêneo. O tumor cresce mais rapidamente no tempo à medida que o aporte vascular aumenta. As figuras 2(b), 2(c) e 2(d) mostram comportamentos similares ao caso homogêneo mas com o tumor se espalhando ao longo do domínio. É possível observar que L_1 atinge valores acima da capacidade suporte do tecido que comprometem a qualidade da solução à medida que o tempo evolui. Este comportamento é agravado quanto menor for o coeficiente de difusão D_L .



(a) Modelo homogêneo vascular modificado.

(b) Modelo heterogêneo vascular mod. ($D_L = 10^{-1}$).

Figura 3: Modelos homogêneo e heterogêneo vasculares adimensionais modificados. Os valores de L_1 acima de 1 observados na figura 2(a) foram eliminados na solução apresentada na figura 3(a), obtida com a alteração do termo de proliferação de L_1 de σL_1 para $\sigma L_1(1 - L_1)$. A modificação neste termo não possui o mesmo efeito sobre o modelo heterogêneo. Observa-se na figura 3(b) que o crescimento de L_1 acima de 1 foi reduzido mas não limitado.

Referências

- [1] H. Byrne. “Using mathematics to study solid tumor growth”. *The 9th General Meetings of European Women in Mathematics*, pages 81–107, 1999.
- [2] J. Foo, K. Leder, and Michor F. “Stochastic dynamics of cancer initiation”. *Physical Biology*, 8, 2011.
- [3] D. Hanahan and R. A. Weinberg. “Hallmarks of Cancer: The Next Generation”. *Cell*, 144(5):646–674, 2011.
- [4] P. Hinow et al. “A spatial model of tumor-host interaction: application of chemotherapy”. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 6(3):521–546, 2009.
- [5] A. C. M. Resende. “Modelagem e Simulação de Problemas de Crescimento Tumoral”. Monografia, ICE – UFJF, 2014.
- [6] D. S. Rodrigues. “Modelagem matemática em câncer: dinâmica angiogênica e quimioterapia anti-neoplásica”. Dissertação de Mestrado, IBB - UNESP, 2011.