

Modelagem Computacional do Crescimento de Glioma via Diferenças Finitas em Resposta à Radioterapia

Júnior José da Silva¹

Modelagem Computacional da Ciência e Tecnologia, UFF, Volta Redonda, RJ

Gustavo Benitez Alvarez²

Modelagem Computacional da Ciência e Tecnologia, UFF, Volta Redonda, RJ

Vanessa da Silva Garcia³

Modelagem Computacional da Ciência e Tecnologia, UFF, Volta Redonda, RJ

Diomar César Lobão⁴

Modelagem Computacional da Ciência e Tecnologia, UFF, Volta Redonda, RJ

Resumo. Simulações computacionais tem se tornado uma ferramenta poderosa para a compreensão da evolução do tumor em resposta às terapias existentes, por ser uma técnica não invasiva, sem a necessidade de expor a vida dos pacientes em riscos. O propósito deste trabalho é simular o modelo de evolução de células tumorais, em específico glioma, descrito em [4], em resposta à radioterapia para 5 esquemas de tratamentos de dose. Este modelo foi resolvido numericamente pelo método de diferenças finitas e foi feita a análise de estabilidade do mesmo, chegando a resultados também encontrados em [4], porém com uma metodologia diferente.

Palavras-chave. Crescimento de Células Tumorais, Método de Crank-Nicolson, Método Implícito de Euler, Equação da Difusão Reacção, Glioma.

1 Introdução

Recentemente tem aumentado o interesse da comunidade científica por modelar a dinâmica do crescimento das células cancerígenas, no caso deste trabalho, gliomas, tumores cerebrais primários, agressivos e invasivos que geralmente crescem e se proliferam nos tecidos adjacentes antes que o paciente apresente qualquer sintoma [1].

O objetivo deste artigo é estudar a dinâmica de crescimento das células de gliomas em resposta ao tratamento de radioterapia através do modelo contínuo, baseado numa equação diferencial parcial (EDP), proposto em [4]. Foram obtidas soluções numéricas deste modelo utilizando o método de diferenças finitas e realizada a análise de estabilidade do método implícito de Euler (MIE) e do método de Crank-Nicolson (MCN).

¹juniorjds2015@gmail.com

²benitez.gustavo@gmail.com

³vanessa.sgarcia@gmail.com

⁴lobaodiomarcasar@yahoo.ca

2 Modelo Matemático para Evolução de Gliomas via Radioterapia

O modelo proposto em [4] teve origem na década de 90 com as idéias de Murray [1], após conclusões de que gliomas praticamente nunca fazem metástase para fora do cérebro e de que a proliferação do tumor assume a lei de crescimento logístico, exponencial ou de Gompertz. Esta constatação motivou modificações na definição clássica do câncer: “proliferação descontrolada de células com a capacidade de invadir e metastaziar-se”. O modelo consiste numa EDP de segunda ordem com condições de contorno de Neumann, junto de um termo reativo que descreve os efeitos da radioterapia na dinâmica de crescimento do tumor:

$$\begin{cases} \frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla c) + \rho c - R(\alpha, d(x, t))c, & \text{em } \Omega, \\ c(x, 0) = c_0; \quad \hat{n} \cdot \nabla c = 0 & \text{em } \partial\Omega, \end{cases} \quad (1)$$

onde $c = c(x, t)$ é a concentração de células tumorais no ponto $x \in \mathbb{R}^3$ do domínio Ω (cérebro) e tempo t ; o coeficiente de difusão D representa a mobilidade (velocidade) da célula em mm^2/dia ; ρ é a taxa de proliferação em unidades por dia; c_0 é a concentração inicial de células cancerígenas e \hat{n} o vetor unitário normal ao contorno $\partial\Omega$. O coeficiente reativo $R(\alpha, d(x, t))$ representa o efeito da radioterapia que será definido pela equação (3). A função $d = d(x, t)$ representa a dose fracionada definida no espaço e tempo. Esta função é definida pelo modelo linear quadrático, que estima os efeitos causados pelo fracionamento da dose, para relacionar a probabilidade de sobrevivência das células S com a dose biológica efetiva (BED), como segue:

$$S(\alpha, d(x, t)) = e^{-\alpha BED}, \quad BED = N \left(d + \frac{d^2}{\alpha/\beta} \right), \quad (2)$$

onde N é o número de frações da dose. Os parâmetros ajustáveis α e β representam, respectivamente, os coeficientes do termo linear e quadrático do modelo. A razão α/β representa a sensibilidade do tecido ao fracionamento da dose [1,2]. Desta forma, o coeficiente reativo referente aos efeitos da radioterapia é descrito como:

$$R(\alpha, d(x, t)) = \begin{cases} 0, & \text{para } t \notin \text{terapia} \\ 1 - S(\alpha, d(x, t)), & \text{para } t \in \text{terapia} \end{cases} \quad (3)$$

A condição de contorno com fluxo zero na equação (1) modela o fato de não haver metástase para fora do cérebro e os parâmetros D e ρ podem ser estimados experimentalmente para cada paciente através de duas imagens de ressonância magnética nuclear, permitindo individualizar o modelo para cada paciente. Os dois primeiros termos no lado direito da equação (1) representam a migração e a proliferação de células, respectivamente.

2.1 Modelo matemático adimensionalizado

Este trabalho é restringido a um domínio espacial unidimensional $x \in [0, L]$, onde L é o comprimento do cérebro. A equação (1) é escrita em sua forma adimensional introduzindo

as variáveis adimensionais $\bar{x} = x/L$, $\bar{t} = t\rho$ e $\bar{c} = (cL^3)/c_0$. Desta forma, $\bar{x} \in [0, 1]$, o domínio temporal $t \in [0, t_f]$ será transformado em $\bar{t} \in [0, \rho t_f]$ e a equação (1) se transforma em:

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \frac{D}{\rho L^2} \frac{\partial^2 \bar{c}}{\partial \bar{x}^2} + \left(1 - R(\alpha, d(\bar{x}, \bar{t}))\right) \bar{c}. \quad (4)$$

Finalmente, o modelo adimensional de [4] pode ser escrito como:

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = D^* \frac{\partial^2 \bar{c}}{\partial \bar{x}^2} - R^*(\alpha, d(\bar{x}, \bar{t})) \bar{c}, \quad (5)$$

$$R^*(\alpha, d(\bar{x}, \bar{t})) = \begin{cases} -1, & \text{para } \bar{t} \notin \text{terapia} \\ -1 + \frac{1 - S(\alpha, d(\bar{x}, \bar{t}))}{\rho}, & \text{para } \bar{t} \in \text{terapia} \end{cases} \quad (6)$$

com $D^* = \frac{D}{\rho L^2}$. A condição inicial será assumida como em [4] $\bar{c}(\bar{x}, 0) = L^3 e^{-100\bar{x}^2}$ e a condição de contorno sem metástase $\hat{n} \cdot \nabla \bar{c} = 0$.

3 Soluções Numéricas por Diferenças Finitas

O problema adimensional é resolvido utilizando o MIE e o MCN. A derivada espacial de segunda ordem é aproximada por diferenças finitas centrada de segunda ordem. A derivada espacial de primeira ordem é aproximada por diferenças finitas avançada e retrasada de segunda ordem. A derivada temporal é aproximada por diferenças finitas avançada de primeira ordem [6]. Maiores detalhes podem ser encontrados em [5].

3.1 Método implícito de Euler e método de Crank-Nicolson

O problema adimensional discretizado para cada método pode ser escrito em forma compacta [3] como:

- EDP adimensional

$$\frac{\bar{C}_i^{k+1} - \bar{C}_i^k}{\Delta \bar{t}} = \frac{D^*}{\Delta \bar{x}^2} \left[\xi \delta^2 \bar{C}_i^{k+1} + (1 - \xi) \delta^2 \bar{C}_i^k \right] - \xi R^*(\alpha, d(\bar{x}, \bar{t})) \bar{C}_i^{k+1} - (1 - \xi) R^*(\alpha, d(\bar{x}, \bar{t})) \bar{C}_i^k, \quad (7)$$

- Condição de contorno

$$\frac{1}{2\Delta \bar{x}} \left[\xi \delta \bar{C}_i^{k+1} + (1 - \xi) \delta \bar{C}_i^k \right] = 0, \quad (8)$$

onde $\delta^2 \bar{C}_i = \bar{C}_{i+1} - 2\bar{C}_i + \bar{C}_{i-1}$; $\delta \bar{C}_i = -3\bar{C}_i + 4\bar{C}_{i+1} - \bar{C}_{i+2}$ para aproximação adiantada ($\bar{x} = 0$) e $\delta \bar{C}_i = 3\bar{C}_i - 4\bar{C}_{i-1} + \bar{C}_{i-2}$ para aproximação atrasada ($\bar{x} = 1$). O parâmetro $\xi = 1$ corresponde ao MIE e $\frac{1}{2}$ ao MCN.

Estas equações representam um sistema linear $AX^{k+1} = b^k$, onde a matriz A é tridiagonal, X o vetor solução no passo de tempo $k + 1$ e b um vetor dependente da solução no passo de tempo k e da condição de contorno. Resolvendo este sistema chegaremos à solução numérica do problema.

3.2 Análise da estabilidade numérica

O método de von Neumann permite analisar a estabilidade dos métodos numéricos utilizados neste trabalho. O método consiste em exigir que o fator de crescimento do erro (G) seja $|G| \leq 1$ no tempo. Para o MIE e o MCN obtemos, respetivamente:

$$G = \frac{1}{1 + [2\lambda(1 - \cos\theta) + R^* \Delta \bar{t}]}, \quad (9)$$

$$G = \frac{1 - \left[\lambda(1 - \cos\theta) + \frac{\Delta \bar{t} R^*}{2} \right]}{1 + \left[\lambda(1 - \cos\theta) + \frac{\Delta \bar{t} R^*}{2} \right]}, \quad (10)$$

onde $\lambda = \frac{\Delta \bar{t} D^*}{\Delta \bar{x}^2}$, $\theta = \kappa \Delta \bar{x}$ e κ é o número de onda. A condição de estabilidade será satisfeita para ambos métodos caso o denominador das equações (9) e (10) seja maior do que o numerador, ou seja, o termo entre colchetes maior que zero. O pior caso para que seja satisfeita esta condição de estabilidade corresponde a $\cos\theta = 1$ e $R^* = -1$ na desigualdade, assim teremos

$$\frac{\Delta \bar{t} R^*}{2\lambda} \geq 0. \quad (11)$$

Como $\Delta \bar{t} \geq 0$, a condição (11) será satisfeita caso tenhamos $\Delta \bar{t} = 0$. Para que isso ocorra, deve haver K partições temporais de modo que quando $K \rightarrow \infty$, $\Delta \bar{t} \rightarrow 0$. Portanto, só alcançaremos estabilidade caso $\Delta \bar{t} = 0$ ou se $\frac{(\Delta \bar{x})^2 R^*}{2D^*} \geq 0$, que nos leva a exigir $(\Delta \bar{x})^2 = 0$. Logo, o MIE e o MCN são instáveis para este problema, podendo haver oscilações no decorrer do tempo, quando há aplicação de terapia. Estes resultados sobre estabilidade correspondem com os obtidos em [3], sendo importante ressaltar que para o caso puramente difusivo ($R^* = 0$) a análise de estabilidade de von Neumann nos mostra que ambos os métodos são incondicionalmente estáveis.

4 Efeito da Radioterapia no Crescimento do Glioma

As simulações deste trabalho foram produzidas pelo MIE e o MCN, considerando os mesmos parâmetros descritos em [4], $D = 0.0039 \text{ mm}^2/\text{dia}$, $\rho = 0.0264/\text{dia}$, $\alpha = 0.0036$,

$\alpha/\beta = 10$ e $L = 200$ mm, e os seguintes esquemas de fracionamento de dose, de acordo com os dias de tratamento (DOT):

- DOT = 1 dia - Dose de 60 Gy adiministrada em um único dia e 4.2 Gy de reforço adiministrada no dia seguinte,
- DOT = 5 dias - 5 frações de 12.2 Gy adiministrada diariamente e 3.2 Gy adiministrado no sexto dia como reforço,
- DOT = 15 dias (3 semanas de tratamento) - Primeira semana, doses diárias de 2.8 Gy; segunda semana, doses diárias de 3.5 Gy; terceira semana, doses diárias de 6.5 Gy,
- DOT = 25 dias (5 semanas de tratamento) - Primeira semana, doses diárias de 2.0 Gy; segunda e terceira semana, doses diárias de 2.9 Gy; quarta semana, doses diárias de 3.0 Gy e quinta semana, doses de 1.0 Gy,
- DOT = 35 dias (7 semanas de tratamento) - Adiministrando 1.8 Gy durante todos os cinco dias de cada semana.

Nestas simulações é considerada a prescrição de doses únicas, diárias, totalizando no máximo 61.2 Gy +5%, adiministradas durante os dias da semana, deixando o fim de semana para descanso. Além disso, para facilitar a comparação é feito um gráfico do raio do tumor \times tempo, considerando como margem detectável do tumor $\bar{c}(\bar{x}, \bar{t}) \geq 0.6126\bar{c}_0$ (61.26% da concentração inicial).

4.1 Comparação dos resultados obtidos pelo MIE e o MCN

Na Figura 1 são apresentados resultados no passo de tempo final, para ambos métodos, num gráfico de concentração \times espaço, obtidos para o esquema de tratamento “DOT = 1 dia” com $\Delta\bar{t} = 0.0132$ e $\Delta\bar{x} = 0.00025$. Observa-se diferença entre as soluções do MIE e do MCN, justificada pela precisão menor do MIE.

Já a Figura 2 apresenta os resultados da evolução do raio do tumor para os esquemas de tratamento “DOT = 1 dia” e “DOT = 35 dias”, utilizando os mesmos valores de $\Delta\bar{t}$ e $\Delta\bar{x}$. Observa-se a existência de pequenas oscilações espúrias para ambos os tratamentos, devido a não garantia da estabilidade numérica. Para o MIE estas oscilações ocorrem justamente no momento em que há terapia, tanto para o caso “DOT = 1 dia” quanto para o caso “DOT = 35 dias”. Para o MCN os resultados são mais suaves e precisos, produzindo oscilações quase que imperceptíveis.

4.2 Resultados do MCN para 5 tipos de fracionamento de dose

Os resultados apresentados na Figura 3 foram simulados com o MCN, por ser mais preciso, para os 5 tipos de fracionamento e parâmetros, como já descrito. Pode ser observado que o caso de tratamento “DOT = 5 dias” reduz por maior período de tempo o raio do glioma e apresenta o menor raio no dia 80. Resultados semelhantes foram reportados

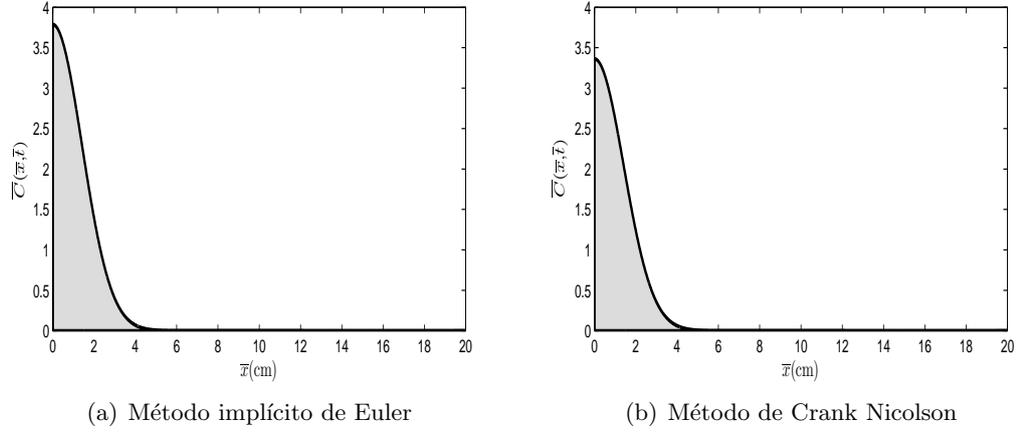


Figura 1: Solução $\bar{c}(\bar{x}, \bar{t})$ no passo de tempo final.

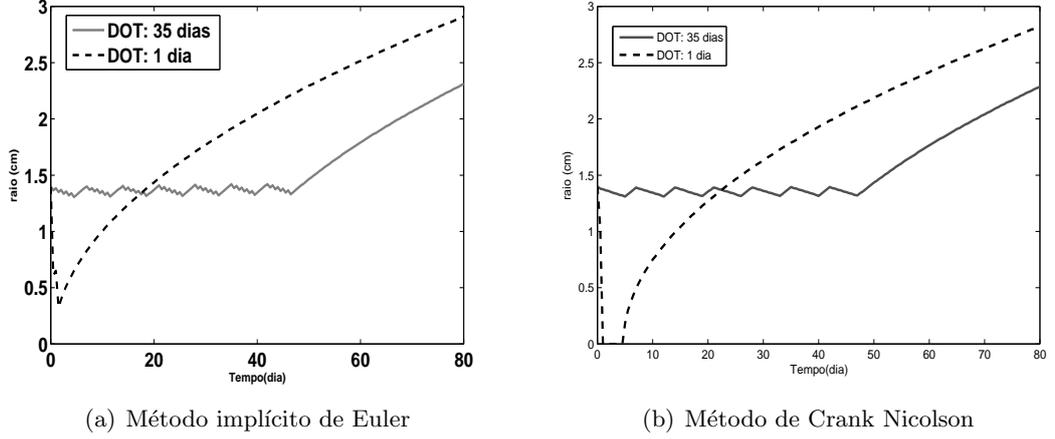


Figura 2: Simulação do raio do glioma para DOT=1 e DOT=35 com $K = 160$.

em [4]. Entretanto, os resultados obtidos neste trabalho possuem oscilações quase que imperceptíveis quando comparados com os resultados em [4], pois a malha utilizada neste trabalho é mais refinada. Os resultados obtidos em [4] foram obtidos com um método de elementos finitos e discretizações com $\Delta t = 1 \text{ dia}$ e $\Delta x = 1 \text{ mm}$.

5 Conclusões

Foi apresentado o modelo proposto em [4], que permite estimar o crescimento de células tumorais em resposta a radioterapia para cada indivíduo. Este modelo foi resolvido utilizando o MIE e o MCN. A análise de estabilidade de von Neumann mostrou que ambos métodos são instáveis para este problema quando há aplicação de terapia. Entretanto, o MCN é mais preciso que o MIE.

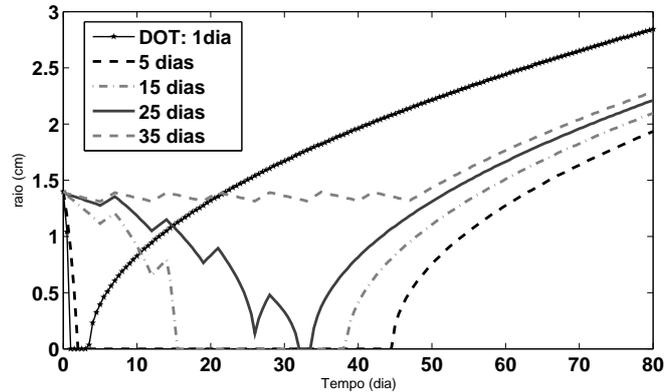


Figura 3: Crescimento do glioma em resposta à radioterapia.

Em trabalhos futuros pretende-se adequar este modelo e o ferramental de códigos desenvolvidos para o estudo da terapia de captura de nêutrons pelo boro (BNCT), visto que a BNCT mostra-se mais promissora no tratamento de gliomas.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio financeiro da CAPES e da FAPERJ.

Referências

- [1] N. Bellomo, M. Chaplain, E. Angelis, *Selected Topics in Cancer Modeling: Genesis, Evolution, Immune Competition and Therapy*. Birkhäuser, 2008.
- [2] R. Dale, Use of the linear-quadratic radiobiological model for quantifying kidney response in targeted radiotherapy, *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 19:363–370, 2004.
- [3] J. I. Ramos, Modified equation techniques for reactive-diffusive systems. Part 1: explicit, implicit and quasilinear methods, *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 64:195–219, 1987.
- [4] R. Rockne, E. C. Alvord Jr, J. K. Rockhill, K. R. Swanson, A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy, *Journal of Mathematical Biology*, 58:561–578, 2008.
- [5] J. J. da Silva. Modelagem Computacional Aplicada ao Tratamento do Câncer via Medicina Nuclear. Dissertação de Mestrado, PPG-MCCT/UFF, 2014.
- [6] W. Y. Yang, W. Cao, T. S. Chung, J. Morris, *Applied Numerical Methods Using MATLAB*. Wiley-Interscience, 2005.