

GEOMETRÍA DEL CRECIMIENTO DE LESIONES TUMORALES EN CEREBRO

MIGUEL MARTÍN-LANDROVE ^{1,2} Y FRANCISCO TORRES-HOYOS ³

¹ Centro de Física Molecular y Médica. Escuela de Física. Facultad de Ciencias. Universidad Central de Venezuela.
e-mail: mmartin@fisica.ciens.ucv.ve

² Centro de Diagnóstico Docente Las Mercedes. e-mail: mmartin@cddlasmercedes.com

³ Universidad de Córdoba. Colombia. e-mail: franciscotorreshoyos@gmail.com

Recibido: febrero 2013

Recibido en forma final revisado: octubre 2013

RESUMEN

El crecimiento tumoral puede ser caracterizado a través del análisis por escalamiento de la interfaz tumoral, el cual proporciona parámetros clave para definir la geometría de su crecimiento de acuerdo con diferentes clases de universalidad. En el presente trabajo se muestran resultados obtenidos mediante un análisis para lesiones tumorales en cerebro bien sean de carácter primario, de naturaleza maligna o benigna y metástasis. Para evaluar los diferentes modelos propuestos para el crecimiento tumoral, se realizaron diversas simulaciones del crecimiento de tumores primarios del cerebro o gliomas mediante la suposición de un modelo descrito por una ecuación diferencial de reacción-difusión o, en este contexto, proliferación-invasión. El término de proliferación fue del tipo logístico para considerar la limitación de nutrientes y oxígeno sobre las células tumorales. Las simulaciones corrieron sobre una base de datos del cerebro humano proporcionada por BrainWeb, y así tomar en cuenta las diferencias de difusión (invasión) entre materia gris y blanca. Las simulaciones fueron realizadas para diferentes relaciones entre los parámetros de difusión (invasión) y reacción (proliferación) cubriendo situaciones desde gliomas de bajo grado hasta gliomas de alto grado (glioblastoma multiforme). Los resultados del análisis por escalamiento de las simulaciones muestran una elevada concordancia con resultados previamente obtenidos en imágenes de resonancia magnética, lo cual sugiere que este simple modelo puede usarse para describir en forma apropiada el crecimiento tumoral de gliomas en el cerebro y potencialmente su extensión a metástasis cerebrales.

Palabras Clave: Crecimiento tumoral, Análisis por escalamiento, Gliomas, Ecuación de proliferación-invasión, Crecimiento logístico.

GEOMETRY OF TUMOR GROWTH IN BRAIN

ABSTRACT

The tumor growth can be characterized by using scaling analysis methods performed on the tumor interface, a procedure which yields key parameters that define growth geometry according to different universality classes. In the present work, results obtained through a scaling analysis are shown for tumor lesions in brain, of primary origin, either malignant or benign and metastases. To evaluate different proposed models for tumor growth in brain, several growth simulations for primary brain tumors or gliomas were performed assuming a simple growth model, described through a reaction-diffusion differential equation or in this context, a proliferation-invasion equation. The term associated to the proliferation is from logistic type, to take into account the limitation of nutrients and oxygen resources imposed on tumor cells. In order to consider the differences between grey and white matter in the diffusion parameters, the simulations used the brain tissue's database provided by BrainWeb. Simulations were performed for different relations between the diffusion parameters (invasion) and the reaction parameters (proliferation) covering growth conditions from low grade gliomas up to high grade gliomas (glioblastoma multiforme). The scaling analysis results show a close correspondence with previously results revealed in tumor magnetic resonance images, which suggest that the simple model used for the computer simulations describes in an appropriate manner tumor growth of glioma in the brain and that its use could be extended for describing the brain metastases.

Keywords: Tumor growth, Scaling analysis, Gliomas, Proliferation-invasion equation, Logistic growth.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 20 años se han venido realizando estudios de modelos de crecimiento tumoral basados en la ecuación de reacción - difusión, con el objetivo de modelar el crecimiento de gliomas cerebrales. Estos trabajos, como el propuesto por Tracqui *et al.*, resulta uno de los primeros modelos en integrar la información proveniente de las imágenes médicas (Tracqui *et al.* 1995), tales como la geometría del cerebro y el tamaño del tumor. En su modelo, la proliferación de las células tumorales es supuesta isotrópicamente con una tasa constante en el cerebro, igualmente incluyó dos términos de reacción los cuales tienen en cuenta la proliferación y la muerte celular. Su metodología fue aplicada en imágenes de tomografía computarizada (TC) en 2D, ejecutando una simulación diferente para cada corte. Swanson *et al.* (Swanson *et al.* 2000) incluyeron la movilidad diferencial de células tumorales en modelos de reacción - difusión, basados en la observación de que las células emigran más rápidamente a lo largo de vainas de mielina. Este nuevo modelo, utilizando la segmentación de los tejidos anatómicos procedentes de las imágenes (Swanson *et al.* 2000), formula una mayor movilidad de las células tumorales en materia blanca que en materia gris, lo cual se toma en cuenta en la variación espacial del tensor de difusión suponiéndolo isotrópico, con dos valores diferentes: uno en materia gris y otro mucho más alto en materia blanca. Extendiendo esta idea de movilidad diferencial, Jbabdi *et al.* (Jbabdi *et al.* 2005) han incluido direcciones de la fibra (anisotropía del tensor difusión) para introducir la dirección preferencial en el mecanismo de difusión de las células tumorales. Ambos estudios se basan en modelos anatómicos obtenidos a partir de las imágenes de resonancia magnética (IRM) y tensor de difusión (TD) de las mismas tomando en cuenta la geometría y las direcciones de la fibra. Los modelos de reacción-difusión proporcionan un marco general que permite la integración de la información que proviene de las imágenes médicas como también describe la evolución temporal de la distribución de la densidad celular del tumor. El objetivo de este trabajo es simular el crecimiento de tumores cerebrales de alto y bajo grado de malignidad, mediante el modelo de reacción - difusión utilizando imágenes tridimensionales de resonancia magnética, basadas en atlas anatómicos disponibles (Cocosco *et al.* 1997). Una vez que la simulación ha progresado hasta un período de crecimiento determinado, los tumores simulados, serán sometidos al proceso de análisis de escalamiento (Brú *et al.* 1998; Barabasi & Stanley, 1995; Torres Hoyos & Martín Landrove, 2012), para así determinar el ancho de la interfaz del tumor, el exponente de rugosidad local y la dimensión fractal.

MATERIALES Y MÉTODOS

El modelo matemático propuesto para el crecimiento de gliomas de alto y bajo grado, teniendo en cuenta su proliferación celular neta e infiltración o movilidad en materia gris y blanca, corresponde a la ecuación diferencial en derivadas parciales del tipo reacción - difusión (Tracqui *et al.* 1995; Swanson *et al.* 2000):

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\vec{r})\nabla c) + \rho c \frac{c_m - c}{c_m} \quad (1)$$

con la condición de borde $D\nabla c \cdot \hat{n}\partial\Omega = 0$, c denota la concentración celular del glioma, D es el coeficiente de difusión que describe la movilidad de las células tumorales; con valores D_g y D_w en materia gris y blanca, respectivamente, c_m es el máximo valor que puede alcanzar la concentración y ρ es la tasa de proliferación celular. La proliferación es modelada por la ley de Verhulst, Ω es el dominio del cerebro y $\partial\Omega$ representa los contornos del cerebro.

Para resolver la ecuación (1) y estimar la densidad celular c , se utilizó el método de diferencias finitas en 3D (Raviart & Thomas, 1988), que consiste en aproximar las derivadas temporales y espaciales por sus expresiones discretas, para ello se establece la siguiente condición inicial $c(0, \vec{r}) = c_0(\vec{r})$, donde: c_0 es la concentración de las células tumorales a $t = 0$. Cada parte de la ecuación diferencial parcial es discretizada usando ΔT como un paso de tiempo y ΔX , ΔY , ΔZ como pasos espaciales. Para la solución, se usa la combinación de los métodos de Backward-Euler y Crank-Nicolson (Raviart & Thomas, 1988) con el fin de aumentar la estabilidad numérica:

$$\frac{c^{(n+1)} - c^{(n)}}{\Delta T} = (1 - \theta)\tilde{A}c^{(n)} + \theta\tilde{A}c^{(n+1)} \quad (2)$$

con $\frac{1}{2} \leq \theta \leq 1$; $c^{(n)}$ es un vector que representa la densidad celular en el tiempo $n\Delta T$ y \tilde{A} es la matriz que representa a los operadores de la ecuación (1) en su forma discreta y en general es una matriz de alta cardinalidad y poco densa. Haciendo $\delta^{(n)} = c^{(n+1)} - c^{(n)}$ la ecuación (2) puede reescribirse como:

$$(\tilde{I} - \theta\Delta T\tilde{A})\delta^{(n)} = \Delta T\tilde{A}c^{(n)} \quad (3)$$

siendo: \tilde{I} la matriz identidad. La solución de la ecuación (3) se obtiene mediante el método iterativo de gradiente conjugado. Como tejido de base se utilizó la información proporcionada por la base de datos de tejidos cerebrales Brainweb (Cocosco *et al.* 1997).

Los parámetros de proliferación celular para ρ se fijaron a valores constantes para alto y bajo grado de malignidad, donde el valor de bajo grado es del orden de un 10% del valor de alto grado, dando resultados satisfactorios (Swanson, 1999; Woodward *et al.* 1996; Burgess *et al.* 1997). Para el tensor D , de la difusión celular, mantenemos una diferencia de cinco veces entre la difusión promedio en materias gris y blanca esto es: $D_w \approx 5D_g$ (Swanson, 1999). Estos parámetros son estimados usando la difusión media observada empíricamente para tumores típicos que contienen ambas materias, gris y blanca. La difusión media total se estima basada en dos hechos fundamentales. Primero Mandonnet *et al.* (Mandonnet *et al.* 2003) en un estudio con pacientes que sufrían de gliomas de bajo grado, reportaron que el diámetro de la parte detectable del tumor se expande alrededor de 4 mm por año. Segundo, se puede demostrar que el diámetro detectable d obedece a la siguiente ley asintótica (Tracqui *et al.* 1995)

$$d(t) \sim 4\sqrt{D\rho t} \quad (4)$$

donde: t está referido a tiempos largos, D es la difusión promedio de las células y ρ , que se asume constante, corresponde a la tasa neta de proliferación celular. Los parámetros utilizados en las simulaciones se muestran en la Tabla 1. Se realizaron simulaciones variando el parámetro de proliferación entre los límites indicados en la Tabla 1, manteniendo los parámetros de invasión fijos.

Tabla 1. Parámetros propuestos para el modelo de reacción-difusión

Parámetros	Valor	Referencia
c_m	10^5 células/mm ³	Jbabdi <i>et al.</i> 2005
ρ_{bajo}	$1,2 \times 10^{-3}$ días ⁻¹	Swanson, 1999
ρ_{alto}	$1,2 \times 10^{-2}$ días ⁻¹	Swanson, 1999
D_g	$2,0 \times 10^{-3}$ mm ² /día	Tracqui <i>et al.</i> 1995
D_w	10^{-2} mm ² /día	Tracqui <i>et al.</i> 1995
c_0	200 células/mm ³	Jbabdi <i>et al.</i> 2005

Como fue mencionado con anterioridad, la ecuación (1) se resuelve sobre una distribución de tejidos, establecida por la base de datos de Brainweb. Teniendo en consideración un modelo isotrópico para la difusión (invasión) tumoral, con coeficientes D_w y D_g en materia blanca y gris respectivamente, la ecuación (1) se resuelve usando un término de difusión basado en un mapa construido a partir de las distribuciones de materia blanca y materia gris, en el cual la función $D(\vec{r})$ viene dada por un promedio ponderado:

$$D(\vec{r}) = C_g(\vec{r})D_g + C_w(\vec{r})D_w \quad (5)$$

donde: $C_g(\vec{r})$ y $C_w(\vec{r})$ representan las concentraciones normalizadas de materia gris y blanca respectivamente y cumplen $C_g + C_w = 1$ para todo \vec{r} que posea alguno de estos dos tejidos. En este modelo no se supone que exista invasión a tejidos diferentes a los considerados y en consecuencia $D(\vec{r}) = 0$ para esos tejidos. En la Figura 1 se muestra el mapa de difusión utilizado en este trabajo.

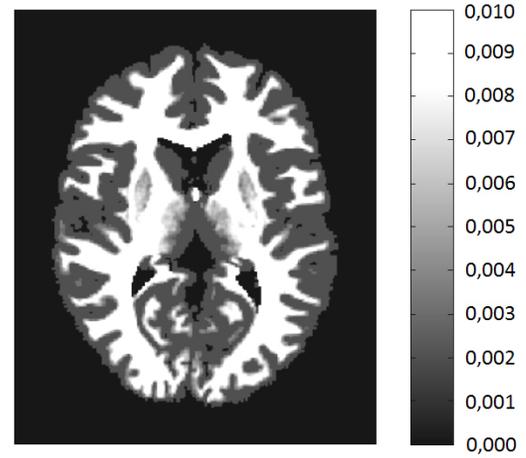


Figura 1. Mapa de coeficiente de difusión (invasión) obtenido de las distribuciones de tejidos de Brainweb (Cocosco *et al.* 1997) y uso de la ecuación (5). La escala indica el valor del coeficiente de difusión expresado en mm³/día según de los parámetros usados en este trabajo según la Tabla 1

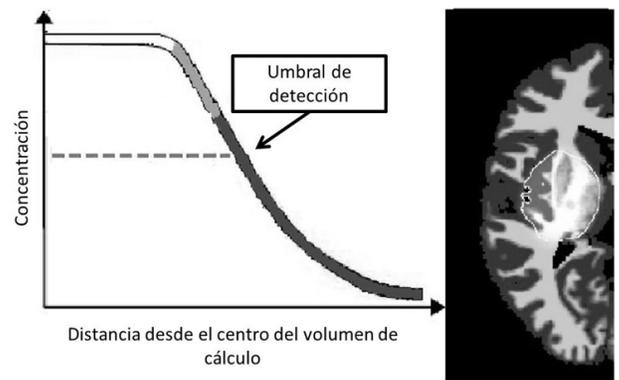


Figura 2. Esquema de selección de umbral para determinación de la interfaz del tumor. A la derecha se muestra el corte axial con la frontera obtenida

Las simulaciones son realizadas utilizando como unidad para el paso temporal el día y se obtienen representaciones del crecimiento para cada año. La ecuación (1) se puede expresar en términos de c/cm sin alterar los parámetros de difusión y proliferación. Para un tiempo específico de la

evolución de la simulación t , se escoge como concentración umbral la mitad de la concentración máxima, definiendo así la interfaz del tumor (Figura 2).

El resultado de este esquema de segmentación es el de generar una nube de puntos de muestra en la interfaz de la lesión tumoral con la finalidad de evaluar las propiedades geométricas de dicha interfaz. En la Figura 3 se muestran las interfaces obtenidas en el caso de gliomas de bajo y alto grado.

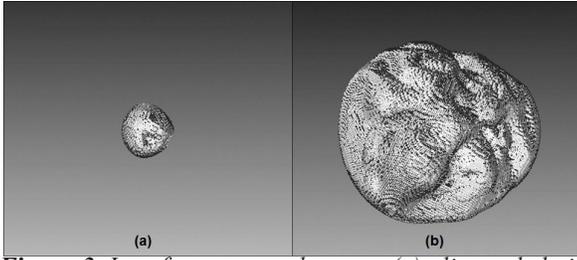


Figura 3. Interfaces tumorales para (a) glioma de bajo grado (20 años de evolución) y (b) glioma de alto grado (7 años de evolución). Los parámetros de crecimiento están dados de acuerdo con la Tabla 1

La interfaz luego es evaluada mediante análisis por escalamiento, definiendo (Brú *et al.* 1998, 2003, Torres Hoyos & Martín Landrove, 2012):

$$W(s, t) = \left\{ \frac{1}{s} \sum_{r_i \in s} [r_i(t) - \langle r_i \rangle_s]^2 \right\}_{\Sigma} \quad (6)$$

donde: Σ representa la interfaz total, $\langle \cdot \rangle_s$ es la medida del promedio local tomando todos los subconjuntos de la interfaz de tamaño s y $\{ \cdot \}_{\Sigma}$ es el promedio sobre Σ . Esta cantidad define el ancho de la interfaz, a través de un promedio de varianzas y proporciona una medida de las fluctuaciones locales de la interfaz alrededor de la posición promedio.

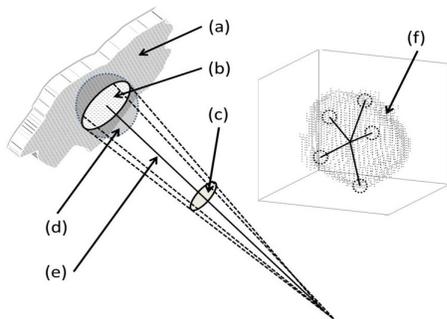


Figura 4. (a) Interfaz, (b) puntos de la interfaz muestreada en un casquete esférico de superficie de área s (c) ángulo sólido, subtendido por la superficie del casquete esférico s , (d) esfera de muestreo con la cual se analiza toda la interfaz, (e) radio promedio de la región muestreada, (f) cálculo de la interfaz total utilizando la ecuación (6). (Torres Hoyos & Martín Landrove, 2012)

Los conjuntos Σ y s están asociados con el área de la superficie total y al área de la superficie del casquete esférico respectivamente, en tres dimensiones. La evaluación de la ecuación (6) se realiza de acuerdo a un muestreo sobre Σ , como se muestra en la Figura 4.

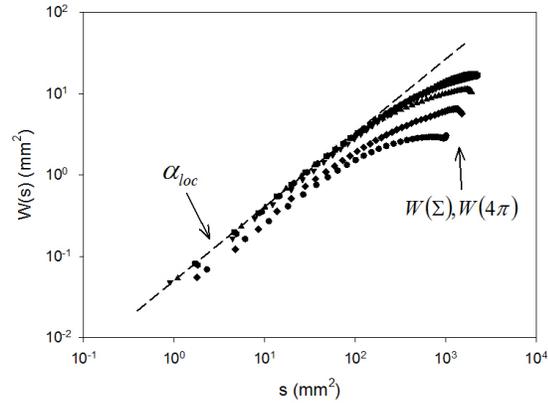


Figura 5. Comportamiento de la función $W(s)$ para tumores de cerebro del tipo glioblastoma multiforme. (Torres Hoyos & Martín Landrove, 2012)

Ha sido demostrado en el análisis de imágenes de resonancia magnética de lesiones tumorales en cerebro (Torres Hoyos & Martín Landrove, 2012) que el comportamiento de la función definida en la ecuación (6) es como el representado en la Figura 5, en la cual se observa un comportamiento de ley de potencia a pequeños valores de s (comparando con el área de la superficie asociada con la interfaz Σ), en consecuencia la ecuación (6) se comporta a escala local como:

$$W(s) \sim s^{\alpha_{loc}} \quad (7)$$

donde: α_{loc} es el exponente de rugosidad local (Brú *et al.* 1998, 2003).

Como parte del análisis de escalamiento también se calcula la dimensión fractal de capacidad o dimensión de Hausdorff, d_f , la cual se encuentra asociada con el exponente de rugosidad local α_{loc} mediante la relación (Barabasi & Stanley, 1995):

$$d_f + \alpha_{loc} = d_E \quad (8)$$

donde: d_E es la dimensión Euclídea del espacio que contiene la interfaz del tumor. La evaluación de la dimensión fractal se realizó mediante el algoritmo de conteo de cajas (Russel *et al.* 1980), mediante el cual el espacio Euclídeo que contiene la estructura a evaluar se divide en cajas (volúmenes) para una escala o tamaño específico y se cuenta el número de cajas que contiene a la estructura, la dimensión fractal en este caso viene dada por:

$$d_f = -\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{\log(N(\varepsilon))}{\log(\varepsilon)} \quad (9)$$

donde: $N(\varepsilon)$ y ε son el número de cajas y el tamaño respectivamente. En la Figura 6 se muestra como ejemplo el comportamiento obtenido por los datos en el cálculo de la dimensión fractal, d_f , para el caso de glioblastoma multiforme.

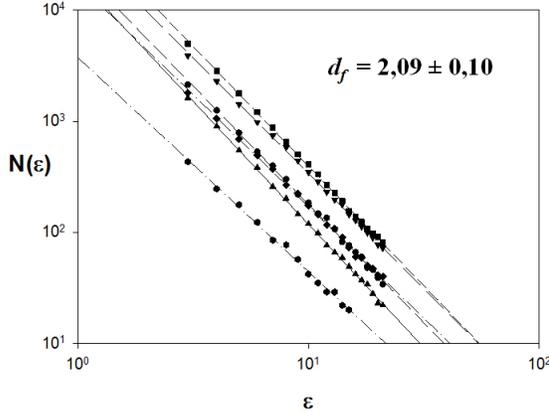


Figura 6. Cálculo de la dimensión fractal para glioblastoma multiforme mediante el algoritmo de conteo por cajas. (Torres Hoyos & Martín Landrove, 2012)

Dada la discretización del espacio de imagen y de simulación, las cantidades α_{loc} y d_f sólo pueden ser calculadas simultáneamente bajo ciertas condiciones (Torres Hoyos & Martín Landrove, 2012):

1. Se deben excluir escalas para s de orden inferior o igual a la escala del voxel de la imagen, a fin de eliminar la rugosidad intrínseca de la discretización.
2. Sólo se utilizan interfaces con número de puntos superiores a 1000.
3. Sólo se utilizan interfaces con distribuciones de puntos cercanas a la esférica, con anisotropías inferiores a 0,8.

Los criterios antes mencionados se obtienen del análisis del comportamiento de la data para interfaces sintéticas del tipo elipsoide de revolución con diferentes tamaños, evaluando $W(4\pi)$ que es el valor límite de la ecuación (6) cuando ésta se evalúa a la escala de tamaño de toda la interfaz. Con el criterio 2 se busca la estabilidad del cálculo de $W(4\pi)$ de manera que no se encuentre afectado por fluctuaciones de la interfaz de más importancia cuando el número de puntos de ella es pequeño. Este comportamiento se muestra en la Figura 7.

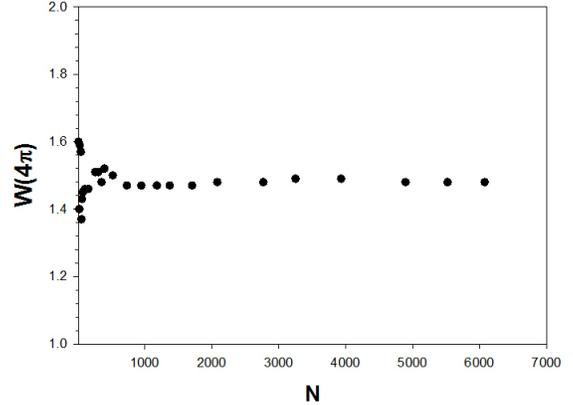


Figura 7. Evaluación de $W(4\pi)$ para establecer el criterio 2 utilizando interfaces sintéticas de esferas de diferente diámetro (Torres Hoyos & Martín Landrove, 2012).

Para el criterio establecido en el punto 3, se utilizó una definición de anisotropía de la distribución de puntos en la interfaz (Torres Hoyos & Martín Landrove, 2012):

$$\alpha = \left(\frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (10)$$

donde: λ_1 , λ_2 y λ_3 son los valores propios del tensor de inercia asociado con la distribución de puntos de la interfaz. El comportamiento de la ecuación (10) para diferentes distribuciones de puntos utilizando interfaces sintéticas de elipsoide de revolución se muestra en la Figura 8.

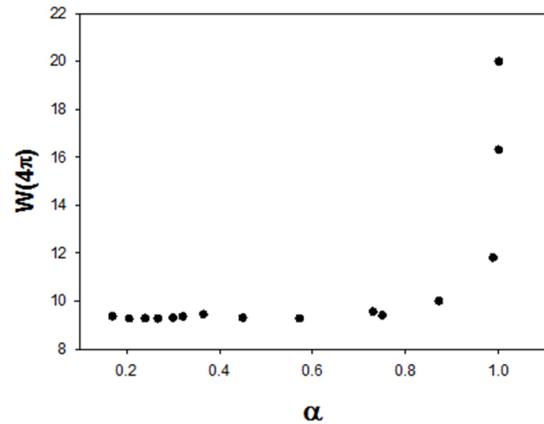


Figura 8. Comportamiento de $W(4\pi)$ para establecer criterio 3. (Torres Hoyos & Martín Landrove, 2012)

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para los efectos de comparación de los resultados de las simulaciones con situaciones de tumores reales se muestran los resultados del análisis de escalamiento sobre la base de datos de imágenes contrastadas de resonancia magnética en la Tabla 2.

Tabla 2. Tumores reales. Interfaz del tumor caracterizada por el exponente de rugosidad local, α_{loc} , con su respectivo error y coeficiente cuadrático de correlación

Tipo	Casos	α_{loc}	$r^2(\alpha_{loc})$
Glioblastoma	6	$0,919 \pm 0,013$	0,999
Glioma Grado I	18	$0,803 \pm 0,082$	0,998
Glioma Grado II	5	$0,811 \pm 0,045$	0,998
Glioma Grado III	5	$0,897 \pm 0,073$	0,998
Metástasis	22	$0,751 \pm 0,130$	0,998
Neurinoma Acústico	34	$0,714 \pm 0,108$	0,997
Meningioma	62	$0,765 \pm 0,099$	0,998
Craniofaringioma	1	0,714	0,997
Adenoma Pituitario	4	$0,696 \pm 0,068$	0,998

Se realizaron dos tipos de simulaciones: la primera para dos tipos de gliomas con valores del parámetro de proliferación como se indica en la Tabla 1 y la segunda para variaciones intermedias del parámetro de proliferación en el rango entre $0,0024 \text{ días}^{-1}$ a $0,0060 \text{ días}^{-1}$. En el primer caso las simulaciones para la evolución celular de los tumores cerebrales de alto grado de malignidad se extendieron hasta un tiempo máximo de 7 (siete) años, mientras que para los tumores de bajo grado hasta por 20 años.

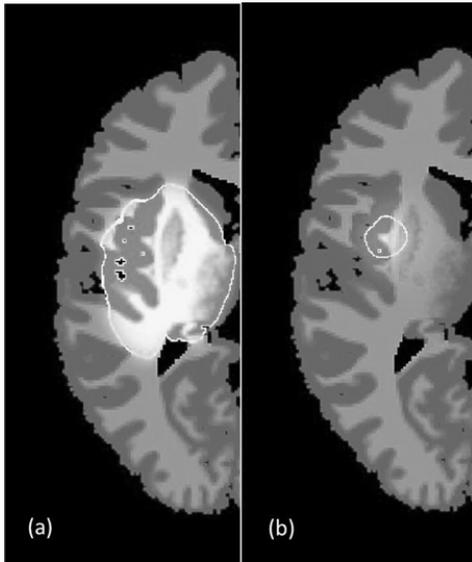


Figura 9. Vista en corte axial de la simulación del crecimiento tumoral cerebral para (a) Alto grado de malignidad, 7 años (b) Bajo grado de malignidad, 20 años, usando la base de datos Brainweb (Cocosco et al. 1997)

En la Figura 9 se muestran los dos tipos de crecimiento para tumorales cerebrales para estos límites de tiempo establecidos, en la Figura 10 el comportamiento en ley de potencias de $W(s)$ para los dos grupos de simulaciones (alto y bajo grado) y en la Tabla 3 el resumen de los resultados para este tipo de simulaciones. En todos los casos se observó que la interfaz exhibe geometría fractal, con dimensión comprendida en el intervalo $[2,04 - 2,28]$, lo que connota una alta consistencia con el valor esperado de la interfaz inmersa en un espacio Euclideo tridimensional (Barabasi et al. 1995).

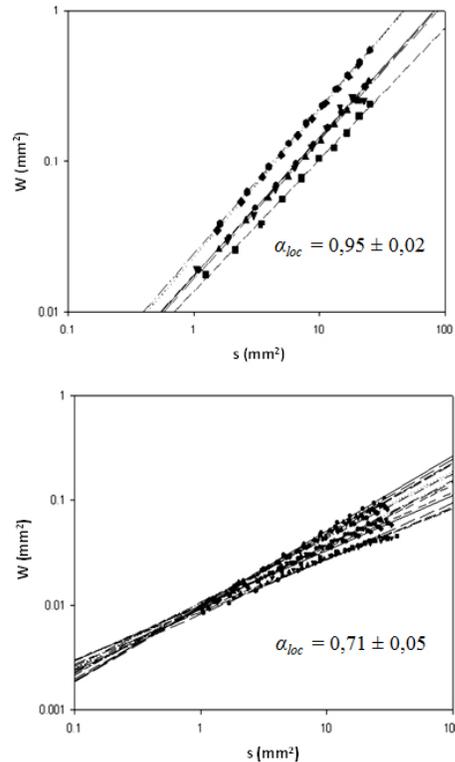


Figura 10. Evaluación del exponente de rugosidad local α_{loc} para simulaciones de gliomas de alto grado (parte superior) y bajo grado (parte inferior)

El exponente de rugosidad local α_{loc} fue calculado en todas las simulaciones y evaluado en cada etapa de la simulación (intervalo de 1 año). En la Figura 11 se muestra la evolución temporal de este exponente para dos simulaciones en particular (alto grado y bajo grado).

Tabla 3. Tumores Simulados. Interfaz del tumor caracterizada por la dimensión fractal d_f , determinada por el método de conteo por cajas, y el exponente de rugosidad local, α_{loc} , con sus respectivos errores y coeficientes cuadráticos de correlación

Grado	N	d_f	α_{loc}	$r^2(d_f)$	$r^2(\alpha_{loc})$
Alto	7	$2,04 \pm 0,08$	$0,95 \pm 0,02$	0,998	0,999
Bajo	17	$2,28 \pm 0,04$	$0,71 \pm 0,05$	0,997	0,998

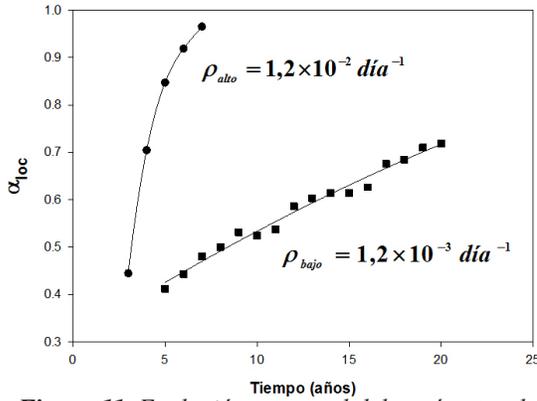


Figura 11. Evolución temporal del parámetro de rugosidad local de la interfaz, α_{loc} , para una simulación de crecimiento de gliomas de alto y bajo grado.

La comparación de las Tablas 2 y 3 demuestran que en el caso de glioma de alto grado el valor del exponente de rugosidad α_{loc} al cabo de 7 años de evolución es consistente con resultados obtenidos para gliomas de Grado IV o glioblastomas multiformes de acuerdo a la Tabla 2, mientras que los resultados de simulación para los gliomas de bajo grado al cabo de 20 años se corresponden muy bien con los resultados de tumores benignos incluyendo neurinoma del acústico y meningiomas principalmente. También la comparación de la Figura 11 con resultados de la Tabla 2, particularmente para el caso de gliomas de alto grado sostiene la interpretación de una variación del exponente de rugosidad local α_{loc} según el grado de malignidad (y el tiempo de evolución) de la lesión tumoral que resulta evidente de la Tabla 2 y la Figura 12, lo cual ha sido previamente reportado (Quintana *et al.* 2007, Martín Landrove & Pereira, 2008, Yáñez *et al.* 2010).

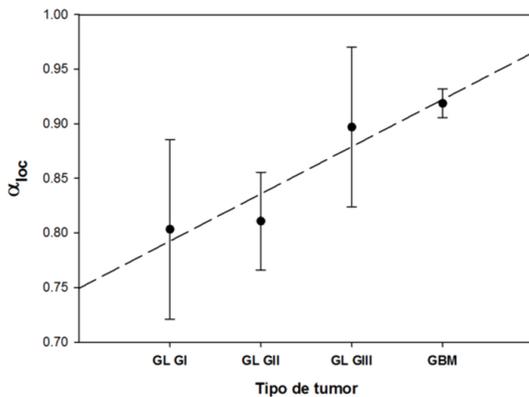


Figura 12. Cambio del exponente de rugosidad local α_{loc} para gliomas según su grado de malignidad

En el segundo grupo de simulaciones, se tomó en consideración el hecho de que las células entran en un estado de latencia cuando se dan las siguientes condiciones:

1. Se ha alcanzado la concentración máxima celular, es decir, c_m .
2. El elemento de volumen que contiene dicha concentración máxima se encuentra respecto a la interfaz tumoral a una distancia mayor o igual que una longitud característica para la cual la concentración de nutrientes y oxígeno es insuficiente para mantener la actividad celular, r_L .

Una vez alcanzado el estado de latencia, la célula tumoral no se encuentra en capacidad de reproducirse ni de invadir. Aún es posible refinar más aún el modelo introduciendo otra distancia característica, r_D , para la cual las concentraciones de oxígeno y nutrientes no son ni siquiera suficientes para mantener el estado de latencia y en consecuencia hay muerte celular o necrosis en el tejido. En las simulaciones utilizadas en este trabajo no se tomó en consideración esta posibilidad ya que una vez alcanzado el estado latente (o de muerte celular) el volumen no contribuye más a la solución de la ecuación (1) y la evolución de la interfaz, principal interés en este trabajo, no se ve afectada, sin embargo, en futuras aplicaciones de este modelo, como por ejemplo en radioterapia, es muy importante hacer la distinción entre estado latente y necrosis, puesto que las células en estado latente son más resistentes a la radiación y se pueden activar como consecuencia de la muerte radio inducida de las células tumorales activas conduciendo a la aparición de recidivas. En este trabajo se utilizó un solo valor para r_L , que fue de 2,5 mm.

En la Figura 13 se muestra el resultado de las simulaciones dependiendo del parámetro de proliferación celular, ρ . En la parte superior de esa figura se muestra la situación a un mismo tiempo de corte de 11 años, mientras que en la inferior lo que acontece en las etapas terminales de la enfermedad. Nótese la aparición de espacios internos en la lesión donde no se evidencia actividad celular y que son correspondientes a volúmenes en el estado latente (o necrótico).

Este tipo de simulación aporta un comportamiento más realista a la evolución temporal de la lesión si se compara con lo comúnmente observado en imágenes de resonancia magnética con contraste.

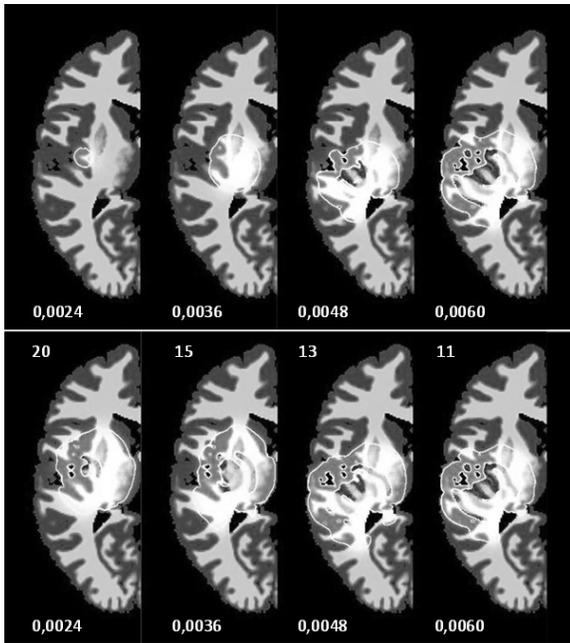


Figura 13. Evolución tumoral tomando en cuenta el estado de latencia. Las imágenes de la parte superior representan la evolución de la lesión hasta el tiempo de 11 años, mientras que las imágenes de la parte inferior reflejan situaciones terminales a diferente número de años, indicado en la parte superior. Los números indicados en la parte inferior dan la tasa de proliferación celular a la cual se realizó la simulación de acuerdo a la ecuación (1), expresada en días⁻¹

Para una mejor evaluación del modelo se determinaron el radio promedio de la lesión, el cual fue calculado utilizando la interfaz tumoral obtenida de acuerdo con el criterio de segmentación $c/c_m = 0.5$, y el volumen grueso tumoral que incluye volúmenes activos, latentes y necróticos. La evolución temporal de estos parámetros se muestra en las Figuras 14 y 15 respectivamente, para diferentes valores de la tasa de proliferación, ρ .

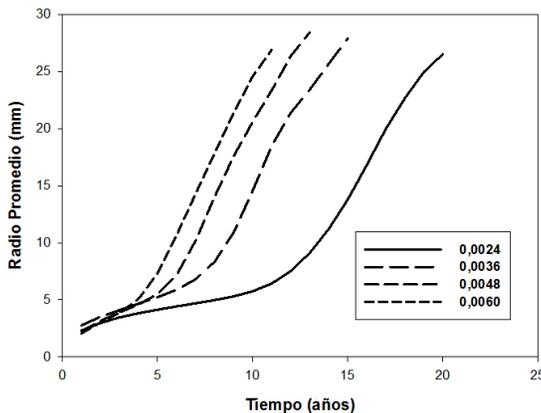


Figura 14. Crecimiento del volumen grueso de la lesión tumoral para diferentes valores de la tasa de proliferación expresada en días⁻¹

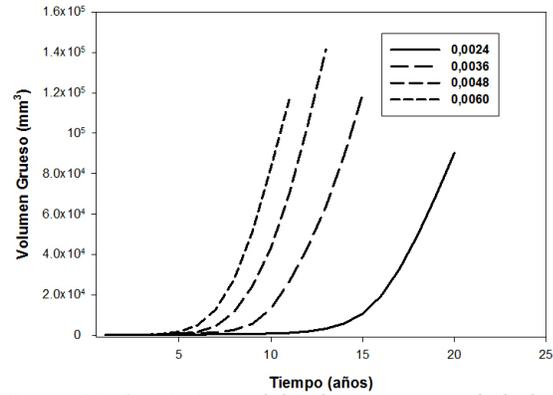


Figura 15. Crecimiento del volumen grueso de la lesión tumoral para diferentes valores de la tasa de proliferación expresada en días⁻¹

Tanto en el caso del radio promedio de la lesión (Figura 14) o el volumen grueso (Figura 15), el comportamiento podría suponerse del tipo Gompertz (Laird 1964; Steel, 1977; Wheldon, 1988) o Gomp-ex (Wheldon, 1988), sin embargo, el comportamiento observado a tiempos cortos (pocos años) revela un comportamiento del tipo ley de potencias:

$$\begin{aligned} R &\sim t^{\beta_R} \\ V &\sim t^{\beta_V} \end{aligned} \quad (11)$$

con $\beta_V/\beta_R = 2.744 \pm 0.026$ para todos los valores del parámetro de proliferación utilizados y que no caracteriza un crecimiento tipo Gompertz. Este comportamiento de ley de potencias ha sido previamente observado (Brú *et al.* 2003; Drasdo & Hoehme, 2003; D'Onofrio, 2008). La inspección de las Figuras 14 y 15 también revela que existe un súbito cambio de régimen a partir de un cierto tiempo, que sucede en forma más temprana para los crecimientos con el mayor valor del parámetro de proliferación; es decir, el comportamiento de ley de potencias observado a tiempos de evolución cortos, ecuación (11), se modifica notablemente. Esto podría corresponderse con un comportamiento temprano de tipo benigno, con un crecimiento pausado tanto del radio promedio de la lesión como de su volumen y dependiendo del valor del parámetro de proliferación se establece un crecimiento más acelerado característico de una lesión maligna.

También debe hacerse notar de la Figura 16 que el exponente β tiene una dependencia no lineal con el parámetro de proliferación ρ . Esto mismo es observado en la dependencia del exponente de rugosidad local con ese mismo parámetro, según se evidencia en la Figura 17, lo que parece indicar una transición del régimen de crecimiento del tumor de la condición benigna, ρ bajo, a condición maligna, ρ alto.

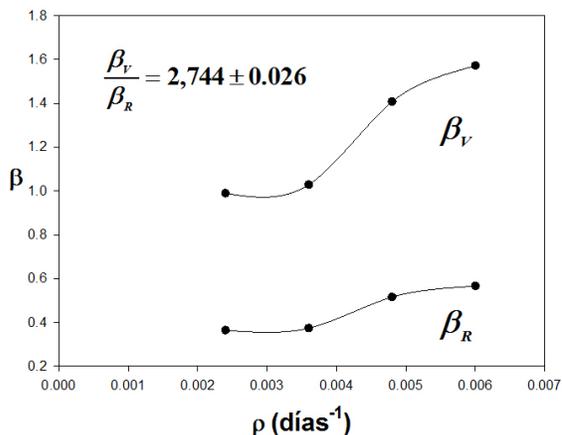


Figura 16. Exponente de crecimiento y su dependencia en el parámetro de proliferación, ρ

CONCLUSIONES

Los resultados que se encontraron para el exponente de rugosidad local (α_{loc}) de alto y bajo grado de malignidad de tumores cerebrales crecidos con el modelo de reacción - difusión, con simulaciones computarizadas son muy parecidos a los obtenidos en 2-D in vitro (Brú *et al.* 1998, 2003) e in vivo (Brú *et al.* 2003; Quintana *et al.* 2007) y en 3D in vivo (Torres Hoyos & Martín Landrove, 2012). Estos resultados corroboran lo expuesto por el método de análisis in vivo de la dinámica del crecimiento tumoral cerebral mediante el uso de técnicas de escalamiento. Las diferencias detectadas en los exponentes de rugosidad de los tumores cerebrales malignos y benignos o alto grado y bajo grado de malignidad nos permiten hacer una clasificación clara de ellos en los diferentes estadios de evolución de la enfermedad, tal y como es observado en la dependencia de estos exponentes con el grado de malignidad determinado en imágenes reales de resonancia magnética con contraste cómo en lo observado como resultado de las simulaciones.

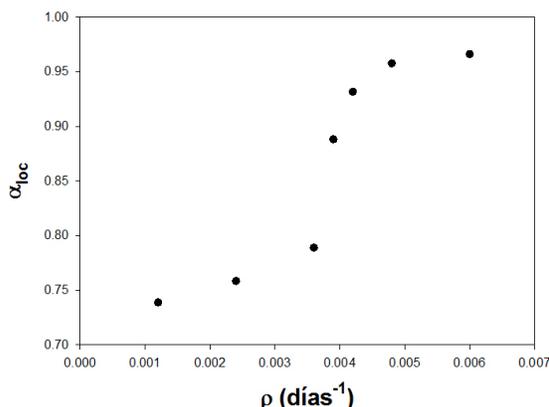


Figura 17. Variación del exponente de rugosidad local α_{loc} con el parámetro de proliferación ρ . La simulación se realizó hasta 11 años

En el caso de simulaciones tomando en cuenta el ingreso al estado de latencia de las células, se pudo constatar comportamientos en leyes de potencia tanto para el radio promedio de crecimiento de la lesión como para el volumen grueso, encontrándose una dependencia no lineal para el exponente de crecimiento β y el exponente de rugosidad local α_{loc} asociado con la interfaz tumoral, en el parámetro de proliferación ρ asociado con el término logístico, sugiriendo la posibilidad de una transición entre un régimen de naturaleza benigna a otro de naturaleza maligna al variar este parámetro. En principio el modelo propuesto de crecimiento utilizando solamente la ecuación (1) y la suposición de radios efectivos de transporte de nutrientes y oxígeno simplifica de manera notable el computo de las simulaciones e introduce de manera fenomenológica estos parámetros, permitiendo una rápida aplicación en la evaluación y simulación de procesos terapéuticos en pacientes. Como trabajo futuro se plantea la posibilidad de incluir la necrosis del tejido y evaluar los comportamientos de las simulaciones variando los radios efectivos de transporte de nutrientes para latencia y necrosis; incluyendo términos de simulación de las terapias correspondientes.

AGRADECIMIENTOS

Hemos de expresar nuestro mayor agradecimiento a la colaboración prestada por el Centro de Diagnóstico Docente Las Mercedes en cuanto a la clasificación de las imágenes y a la Universidad de Córdoba, Montería, Colombia por el financiamiento otorgado a F. Torres Hoyos para la realización de su Trabajo Doctoral.

REFERENCIAS

- BARABASI, A. L., STANLEY, H. E. (1995). Fractal Concepts in Surface Growth. Cambridge: Cambridge University Press. USA.
- BRÚ, A., PASTOR, J., FERNAUD, I., BRÚ, I., MELLE, S., BERENQUER, C. (1998). Super-rough dynamics on tumor growth. *Physical Review Letters*, 81(18); pp. 4008-4011.
- BRÚ, A., ALBERTOS, S., LÓPEZ, J.M., BRÚ, I. (2003). The universal dynamics of tumor growth. *Biophysical Journal*, 85(5); pp. 2948-2961.
- BURGESS, P.K., KULESA, P.M., MURRAY, J.D., ALVORD JR., E.C. (1997). The interaction of growth rates and diffusion coefficients in a three-dimensional mathematical model of gliomas. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 56(6); pp. 704- 713.

- COCOSCO, C., KOLLOKIAN, V., KWAN, R., EVANS, A. (1997). Brainweb : On line interface to a 3d mri simulated brain database, in: Neuroimage, Proceedings of the Third International Conference on the Functional Mapping of the Human Brain, 5(4); part 2/4, S425, Copenhagen.
- D'ONOFRIO, A. (2008). Fractal growth of tumors and other cellular populations: Linking the mechanistic to the phenomenological modeling and vice versa. *Chaos, Solitons & Fractals*, 41(2); pp. 875-880.
- DRASDO, D. & HOEHME, S. (2003). Individual-based approaches to birth and death in avascular tumors. *Mathematical and Computer Modelling*, 37; pp. 1163–1175.
- JBABDI, S., MANDONNET, E., DUFFAU, H., CAPELLE, L., SWANSON, K., PELIGRINI-ISSAC, M., GUILLEVIN, R., BENNALI, H. (2005). Simulation of anisotropic growth of low-grade gliomas using diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 54; pp. 616-624.
- LAIRD, A. K. (1964). Dynamics of tumor growth. *British Journal of Cancer*, 18 (3); pp. 490–502.
- MANDONNET, E., DELATTRE, J.Y., TANGUY, M.L., SWANSON, K.R., CARPENTIER, A.F., DUFFAU, H., VAN EFFERENTERRE, R., ALVORD JR., E.C. (2003). Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of WHO grade II gliomas. *Annals of Neurology*, 53(4); pp. 524–528.
- MARTÍN-LANDROVE, M. & PEREIRA, D. (2008). Fractal properties and critical exponents in tumor. *Ciencia*, 16(2); pp. 203-207.
- QUINTANA, A., MARTÍN-LANDROVE, M., PEREIRA, D. (2007). Fractal properties and critical exponents for tumor staging and classification, in: Proceedings of III International Congress on Computational Bioengineering, Cerrolaza M, Rodrigues H, Doblaré M, Ambrosio J, Viceconti M (eds) Instituto Nacional de Bioingeniería, pp. 385-390, Caracas.
- RAVIART, P.A. & THOMAS, J.M. (1988). Introduction a l'analyse des equations aux derivees partielles. Paris: Masson. France.
- RUSSEL, A., HANSON, D., OTT, E. (1980). Dimension of Strange Attractors. *Physical Review Letters*, 45; pp. 1175–1178.
- STEEL, G.G. (1977). Growth Kinetics of Tumors. Oxford: Clarendon Press. United Kingdom.
- SWANSON, K. (1999). Mathematical modeling of the growth and control of tumors. PhD Dissertation, University of Washington, USA.
- SWANSON, K., ALVORD, E., MURRAY, J. (2000). A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter. *Cell Proliferation*, 33; pp. 317-329.
- TORRES HOYOS, F. & MARTÍN-LANDROVE, M. (2012). 3-D in vivo brain tumor geometry study by scaling analysis. *Physica A*, 391(4); pp. 1195-1206.
- TRACQUI, P., CRUYWAGEN, G.C., WOODWARD, D.E., BARTOO, G.T., MURRAY, J.D., ALVORD JR., E.C. (1995). A mathematical model of glioma growth: the effect of chemotherapy on spatio-temporal growth. *Cell Proliferation*, 28(1); pp. 17-31.
- WHELDON, T.E. (1988). *Mathematical Models in Cancer Research*. Bristol: Adam Hilger. United Kingdom.
- WOODWARD, D.E., COOK, J., TRACQUI, P., CRUYWAGEN, G.C., MURRAY, J.D., ALVORD JR., E.C. (1996). A mathematical model of glioma growth: the effect of extent of surgical resection. *Cell Proliferation*, 29; pp. 269–288.
- YÁNEZ, M., LÓPEZ, B., MARTÍN-LANDROVE, M. (2010). Brain tumor staging and classification by analysis of contour critical exponents, in: Modelos Computacionales en Ingeniería: Desarrollos Novedosos y Aplicaciones, Chacón R, León F, Duarte V, Verastegui O (eds) Sociedad Venezolana de Métodos Numéricos en Ingeniería, pp. PS115-PS120, Caracas.