

Autômato Celular 3D Aplicado à Simulação Computacional da Evolução de Volumes Tumoriais

Christopher Renkavieski¹, Augusto R. Amaral², Gilmário B. Santos³, Claudio C. Sa⁴

¹Acadêmico do Departamento de Ciência da Computação (DCC)
Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC)
Joinville – SC – Brasil

²Acadêmico do Dep. de Medicina – Univ. da Região de Joinville (UNIVILLE) Joinville
– SC – Brasil

^{3,4}Professor do Departamento de Ciência da Computação (DCC)
Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC)
Joinville – SC – Brasil

{chris.renka, augusto.radunz}@gmail.com

{gilmario.santos, claudio.sa}@udesc.br

***Abstract.** Cancer is the second main cause of death in the world, meaning that the development of computational tools for its better understanding is of great importance for medicine. This article describes the construction of a cellular automaton 3D simulator for tumor growth from a single cell. The model used to build the simulator is described, along with an example of a tumor generated with it. The results shown are coherent with the current knowledge about tumor growth, indicating that the tool can be extended to study specific tumor cases.*

***Resumo.** O câncer é segunda principal causa de mortes no mundo, e por isso o desenvolvimento de ferramentas computacionais para a sua melhor compreensão é de grande importância para a medicina. Este artigo descreve a construção de um simulador 3D para o crescimento de tumores a partir de uma célula única, com base em autômatos celulares. O modelo utilizado para a construção do simulador é apresentado, assim como um exemplo de tumor gerado por meio dele. Os resultados apresentados condizem com o conhecimento atual sobre o crescimento dos tumores, indicando que a ferramenta pode ser estendida ao estudo de tumores específicos.*

1. Introdução

O câncer é, segundo a Organização Mundial da Saúde, a segunda principal causa de mortes no mundo [World Health Organization 2017], sendo responsável por 8,8 milhões de mortes em 2015. Devido a isso, o desenvolvimento de tratamentos contra tumores é de vital importância para a área da saúde.

Compreender as dinâmicas básicas de crescimento dos tumores é essencial para o desenvolvimento de tratamentos para a doença, e assim esse trabalho apresenta uma

proposta de ferramenta para simular computacionalmente o crescimento de uma massa tumoral, a partir de uma única célula.

O modelo utilizado neste trabalho foi baseado no apresentado por Pinheiro et al. (2016), servindo como continuação para esse trabalho. O modelo utiliza-se de autômatos celulares para representar as células do tumor e equações de reação e difusão para representar a difusão e o consumo dos nutrientes dentro do sistema. Há duas diferenças fundamentais entre este modelo e o de Pinheiro et al. (2016). A primeira delas foi a expansão do modelo de duas para três dimensões, o que o confere um maior realismo e permite estudar as dinâmicas de crescimento dos vasos sanguíneos. A segunda foi que o crescimento do tumor foi simulado a partir de uma única célula, diferente do modelo anterior que o fazia a partir de uma imagem de ressonância de um tumor real.

Este trabalho é iniciado mencionando as principais pesquisas relacionadas, e que serviram de inspiração para a ferramenta desenvolvida. Em seguida, na seção 3, faz-se um resumo teórico de dois tópicos importantes para o entendimento deste trabalho: autômatos celulares e equações de reação e difusão. Na seção 4, introduz-se a teoria sobre as equações de reação e difusão, utilizadas para modelar as substâncias químicas presentes na simulação. Já na seção 5, é apresentado o modelo adotado para a simulação desenvolvida, com a introdução dos tipos de células tumorais trabalhadas, além das substâncias químicas presentes. A seção 6 detalha a implementação da simulação, que é dividida em duas partes: a simulação propriamente dita, e a visualização do tumor gerado. Na seção 7, explica-se como as simulações foram executadas, e na seção 8 é apresentado um exemplo de tumor gerado, tanto no fim da execução quanto em etapas intermediárias. Na seção 9, são discutidos os resultados obtidos, enquanto a seção 10 apresenta as considerações finais sobre o trabalho apresentado. Na seção 11, para finalizar, são feitos os agradecimentos.

2. Trabalhos Relacionados

O principal trabalho adotado como referência foi o de Pinheiro et al. (2016). Nele, foi realizada a simulação, em duas dimensões, do tumor Glioblastoma Multiforme, e a sua reação sob o efeito da droga Bevacizumabe. Esta substância possui ação antiangiogênica, impedindo a formação de novos vasos sanguíneos na região do tumor, o que inibe a sua nutrição. Como entrada da simulação, foram utilizadas imagens reais de tomografias do Glioblastoma, antes de passarem por esse tratamento. Ao final, os resultados das simulações foram comparados às imagens dos mesmos tumores pós-tratamento.

Poleszczuk (2014) apresentou um modelo geral para crescimento de tumores, em duas dimensões, que teve como principal objetivo foi discutir técnicas para otimizar a realização de tais simulações. Entre essas técnicas, estão a escolha do melhor tipo de dado para representar as células, a forma de selecionar aleatoriamente um vizinho de uma dada célula, e o uso de uma rede com tamanho dinâmico.

Stéphanou et. al. (2005), apresenta um modelo de fluxo para redes vasculares 2D e 3D, além de um modelo para o crescimento de vasos sanguíneos – angiogênese – em um tumor. O mecanismo biológico básico para a angiogênese em um tumor é: após o tumor atingir um certo tamanho, parte de suas células entram em processo de hipoxia, morrendo devido a falta de nutrientes. Esse processo faz com que elas liberem fatores

angiogênicos, os quais são substâncias químicas que estimulam os vasos sanguíneos para que estes produzam novos vasos. Assim, acontece o crescimento de novos vasos sanguíneos em direção ao tumor, para a sua oxigenação e nutrição, viabilizando o seu crescimento.

3. Autômatos Celulares

Apresentados originalmente por von Neumann e Ulman [Wolfram 1983], Autômatos Celulares (ACs), são modelos matemáticos compostos por um conjunto de células dispostas no espaço, onde o estado de uma dada célula em um dado tempo depende de regras locais e de sua relação com sua vizinhança [Wolfram 1983].

Um autômato celular é composto de quatro elementos: um conjunto de estados, um conjunto de células, um tipo de vizinhança e regras de transição. Cada célula apresenta um estado único em um dado tempo t , por sua vez, as regras de transição determinam qual será o estado da célula no tempo seguinte $t+1$, de acordo com seu estado atual e o estado das suas células vizinhas. O tipo de vizinhança determina quais células são vizinhas de quais outras células. Dois tipos comuns de vizinhança são as de Neumann e de Moore, sendo que, em duas dimensões, a vizinhança de Neumann inclui uma célula e as células acima, abaixo, à esquerda e à direita dela, enquanto a vizinhança de Moore corresponde à vizinhança de Neumann acrescida das células posicionadas diagonalmente em relação à célula central [Kari 2005].

ACs também podem ocorrer nas formas unidimensional e tridimensional, no primeiro caso formam uma linha de células, ao passo que no segundo caso formam um volume sólido de células.

O tempo em um AC avança em passos discretos, e os valores de todas as células são atualizados simultaneamente a cada passo de tempo [Wolfram 1983]. Cada célula apresenta um estado único em um dado tempo.

4. Equações de Reação e Difusão

Equações de reação e difusão descrevem a taxa de variação na concentração de uma ou mais substâncias em relação ao tempo ou ao espaço. Tais equações podem ser aplicadas a ACs de modo a aumentar a complexidade do sistema simulado [Pinheiro et al. 2016].

Tais equações podem ser representadas por meio da seguinte equação diferencial [Ruuth 1995]:

$$\frac{\partial w}{\partial t} = F(w) + D \Delta w$$

sendo $w = w(x, t)$ o vetor de concentração da substância na posição x e no tempo t , F a função de reação, D a matriz com os coeficientes de difusão e Δ o operador de Laplace.

Neste trabalho, estas equações foram utilizadas para modelar as concentrações das substâncias no sistema, e são apresentadas em detalhes na seção 5.

5. Modelo Adotado

Para o presente trabalho, foi utilizado um AC de três dimensões, com uma extensão da vizinhança de Moore [Kari 2005], de modo que cada célula possui 26 vizinhas. Como a

massa tumoral é simulada na região central do AC, sem alcançar as bordas, estas não são tratadas. Imagens da massa tumoral gerada são apresentadas na seção 8.

Baseado no modelo de Pinheiro et al. (2016), cada célula do AC pode representar uma célula proliferativa, quiescente, necrótica, um vaso sanguíneo ou um espaço vazio. O comportamento e as regras de transição de cada célula são os mesmos utilizados por Pinheiro, com exceção das regras relacionadas à criação de novos vasos sanguíneos, que foram reformuladas por causa do acréscimo dimensional ao modelo (2D para 3D). Tais regras de transição são descritas em sequência.

- **Proliferativas:**
São as células capazes de se reproduzir, e elas o farão se possuírem ao menos um vizinho vazio, e o tempo desde a sua última divisão for maior que o tempo médio de divisão T_d . A célula nova é também proliferativa, e é criada em um dos vizinhos vazios da célula original, escolhido aleatoriamente [Al-Husari et al. 2014].
Se a concentração de oxigênio de uma célula proliferativa for menor que um valor mínimo O_p , ela se torna quiescente [Al-Husari et al. 2014; Alarcón et al. 2003].
Se a concentração de glicose de uma célula proliferativa for menor que um valor mínimo G_t , ela morre e se torna necrótica [Patel et al. 2001]. Quando esse processo acontece, a célula libera uma quantidade A_n de fatores angiogênicos em sua posição [Stéphanou et al. 2005].
- **Quiescentes:**
São células vivas mas inativas, sendo incapazes de se reproduzir. Torna-se proliferativa se o nível de oxigênio em sua posição for maior que O_p [Al-Husari et al. 2014; Alarcón et al. 2003].
Uma célula quiescente morre e se torna necrótica se o nível de glicose em sua posição for menor que G_t , ou se o nível de oxigênio for menor que O_q [Al-Husari et al. 2014]. Neste processo, este tipo de célula também libera uma quantidade A_n de fatores angiogênicos [Stéphanou et al. 2005].
- **Necróticas:**
São células mortas. A cada passo de tempo, a célula morta que possuir ao menos um vizinho vazio terá seu contador incrementado. Caso esse contador chegue a um valor T_n , a célula será removida, tornando-se um espaço vazio.
- **Vasos sanguíneos:**
São responsáveis por liberar oxigênio e glicose no AC. Caso a sua concentração de fator angiogênico for maior que A_p , o tempo desde a sua última divisão for maior que A_t , e a quantidade de células de vasos sanguíneos em sua vizinhança for menor que 6, seu vizinho vazio com a maior concentração de fatores angiogênicos se torna um vaso sanguíneo.
- **Espaços vazios:**
Representam a região externa ao tumor, e podem evoluir para células proliferativas ou vasos sanguíneos, de acordo com as regras descritas acima.

Já para modelar a reação e a difusão das substâncias mencionadas, foram utilizadas as equações descritas nas próximas subseções.

5.1. Oxigênio

A equação [Powathil et al. 2012] que descreve a reação e a difusão do oxigênio é descrita a seguir, e inclui a sua produção nos vasos sanguíneos e seu consumo pelas células.

$$\frac{\partial O(x,y,z,t)}{\partial t} = D_o \nabla^2 O(x,y,z,t) + O(x,y,z,t) * (O_v(x,y,z,t) - O_c(x,y,z,t))$$

Nela, $O(x,y,z,t)$ descreve a concentração de oxigênio na posição (x,y,z) e no tempo t . D_o é o coeficiente de difusão do oxigênio, e O_v e O_c são funções que representam a produção de oxigênio, por um vaso sanguíneo, e o seu consumo por uma célula tumoral, respectivamente. Tais funções são definidas como:

$$O_v(x,y,z,t) = \begin{cases} O_v^k, & \text{se a posição } (x,y,z), \text{ em } t, \text{ é ocupada por um vaso sanguíneo,} \\ 0, & \text{caso contrário,} \end{cases}$$

$$O_c(x,y,z,t) = \begin{cases} O_c^p, & \text{se a posição } (x,y,z), \text{ em } t, \text{ é ocupada por célula proliferativa,} \\ O_c^q, & \text{se a posição } (x,y,z), \text{ em } t, \text{ é ocupada por célula quiescente,} \\ 0, & \text{caso contrário,} \end{cases}$$

onde O_v^k é uma constante que representa a taxa de produção de oxigênio em um vaso sanguíneo, enquanto O_c^p e O_c^q representam, respectivamente, as taxas de consumo de oxigênio por células proliferativas e quiescentes.

5.2. Glicose

De forma semelhante ao oxigênio, a glicose é produzida em vasos sanguíneos, consumida por células tumorais, e sofre difusão. Sua equação diferencial de reação e difusão é:

$$\frac{\partial G(x,y,z,t)}{\partial t} = D_G \nabla^2 G(x,y,z,t) + G(x,y,z,t) * (G_v(x,y,z,t) - G_c(x,y,z,t)) ,$$

onde $G(x,y,z,t)$ representa a concentração de glicose na posição (x,y,z) e no tempo t , D_G é o seu coeficiente de difusão, e G_v e G_c são as funções de produção de glicose por um vaso sanguíneo e de seu consumo por uma célula tumoral, respectivamente. A definição destas funções é:

$$G_v(x,y,z,t) = \begin{cases} G_v^k, & \text{se a posição } (x,y,z), \text{ em } t, \text{ é ocupada por um vaso sanguíneo,} \\ 0, & \text{caso contrário,} \end{cases}$$

$$G_c(x,y,z,t) = \begin{cases} G_c^p, & \text{se a posição } (x,y,z), \text{ em } t, \text{ é ocupada por célula proliferativa,} \\ G_c^q, & \text{se a posição } (x,y,z), \text{ em } t, \text{ é ocupada por célula quiescente,} \\ 0, & \text{caso contrário,} \end{cases}$$

onde G_v^k é uma constante que representa a taxa de produção de glicose em um vaso sanguíneo, e G_c^p e G_c^q representam, respectivamente, as taxas de consumo de glicose por células proliferativas e quiescentes.

5.3. Fatores angiogênicos

Os fatores angiogênicos se comportam de forma semelhante à glicose e ao oxigênio, porém com a diferença de que eles não são produzidos por vasos sanguíneos, mas sim

liberados por uma célula no momento em que ela se torna necrótica, e são consumidos por vasos sanguíneos, e não por células tumorais.

Assim, a equação diferencial que modela a sua reação e difusão é a seguinte:

$$\frac{\partial A(x, y, z, t)}{\partial t} = D_A \nabla^2 A(x, y, z, t) + A(x, y, z, t) * A_v(x, y, z, t)$$

onde $A(x, y, z, t)$ representa a concentração de fatores angiogênicos em (x, y, z) e no tempo t . D_A é o coeficiente de difusão dos fatores angiogênicos, e A_v é a função que representa o seu consumo pelos vasos sanguíneos, que é definida como:

$$A_v(x, y, z, t) = \begin{cases} A_v^k, & \text{se a posição } (x, y, z), \text{ em } t, \text{ é ocupada por um vaso sanguíneo,} \\ 0, & \text{caso contrário,} \end{cases}$$

sendo A_v^k uma constante negativa, que representa a taxa de consumo de fatores angiogênicos pelos vasos sanguíneos. Os valores de D_A e A_v^k foram baseados nos valores dos coeficientes equivalentes para as outras substâncias.

Nesta equação, não está modelada a reação dos fatores angiogênicos com as células tumorais pois, neste modelo, eles não reagem entre si. Também não está na equação a produção de fatores angiogênicos, pois, neste modelo, estes são produzidos de forma discreta, quando uma célula sofre necrose. O volume de fatores angiogênicos produzidos desta forma foi determinado experimentalmente.

6. Implementação

A ferramenta de simulação foi implementada em duas partes: a primeira é a simulação propriamente dita, em linguagem de programação C, e a segunda, em linguagem Python, gera uma visualização tridimensional do tumor simulado. Ambas as partes são apresentadas em maiores detalhes nas subseções seguintes.

Todos os códigos para a simulação e visualização dos tumores estão disponíveis em <https://github.com/ChrisRenka/Tumor3D>.

6.1. Simulação

O autômato celular é representado por uma matriz tridimensional de células, onde cada célula possui um tipo, um valor de concentração de cada substância, e informações sobre a sua vizinhança, por questão de desempenho [Poleszczuk 2014].

As equações de reação e difusão, para as concentrações de oxigênio, glicose e fatores angiogênicos em cada célula, foram calculadas numericamente, por meio do método das diferenças finitas. Os valores de todas as constantes referentes ao oxigênio e a glicose foram baseadas no trabalho de Pinheiro et al. (2016). Já as constantes referentes aos fatores angiogênicos foram determinadas empiricamente, e não são finais.

Toda vez que a simulação avança por uma quantidade pré-determinada de passos, as informações sobre as localizações das células de cada tipo são exportadas em formato de arquivo de texto, que poderá então ser lido pela segunda parte da ferramenta, para gerar a visualização do tumor.

6.2. Visualização

A visualização tridimensional do tumor foi feita com uso da biblioteca Matplotlib do Python [Hunter 2007]. Esta biblioteca lê os arquivos com as localizações das células, exportados pela simulação, e os representa em 3D.

A visualização gerada mostra cada célula como um ponto, e pode ser rotacionada e ampliada. Nela, as células proliferativas são mostradas em azul, as células quiescentes em amarelo, as células necróticas em preto, e os vasos sanguíneos em vermelho.

Pode ser feita a visualização do tumor completo, com todos os tipos de células, ou de apenas um tipo de célula, o que permite observar diferentes regiões do tumor de forma individual.

Exemplos da visualização gerada são apresentados na seção Resultados.

7. Testes

As simulações foram realizadas em redes de tamanho 100x100x100, com o estado atual da simulação sendo salvo a cada 100 passos.

A rede foi inicializada com 35 vasos sanguíneos, posicionados aleatoriamente e paralelos a um dos três eixos, e uma célula proliferativa, usada como semente do tumor.

A figura 1 mostra uma condição inicial típica da simulação.

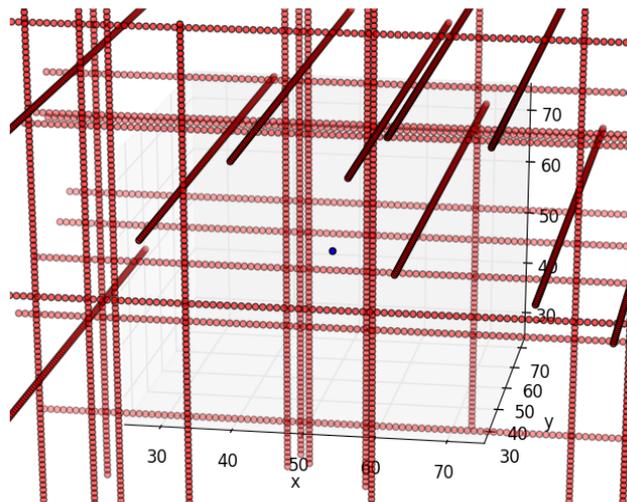


Figura 1: Condição inicial típica da simulação, com uma célula proliferativa e os vasos sanguíneos.

8. Resultados

As figuras 2 e 3 mostram um tumor gerado pela simulação, após 1600 passos, onde cada tipo de célula é mostrada separadamente. Na figura 2A estão as células proliferativas, e, na figura 2B, as quiescentes. Já na figura 3A são mostradas as células necróticas, e na 3B são mostrados os vasos sanguíneos.

A figura 4 apresenta a evolução temporal das células proliferativas do tumor mostrado nas figuras anteriores, onde a figura 4A foi feita após 500 passos, 4B após 800 passos, 4C após 1200 passos, e 4D após 1600 passos.

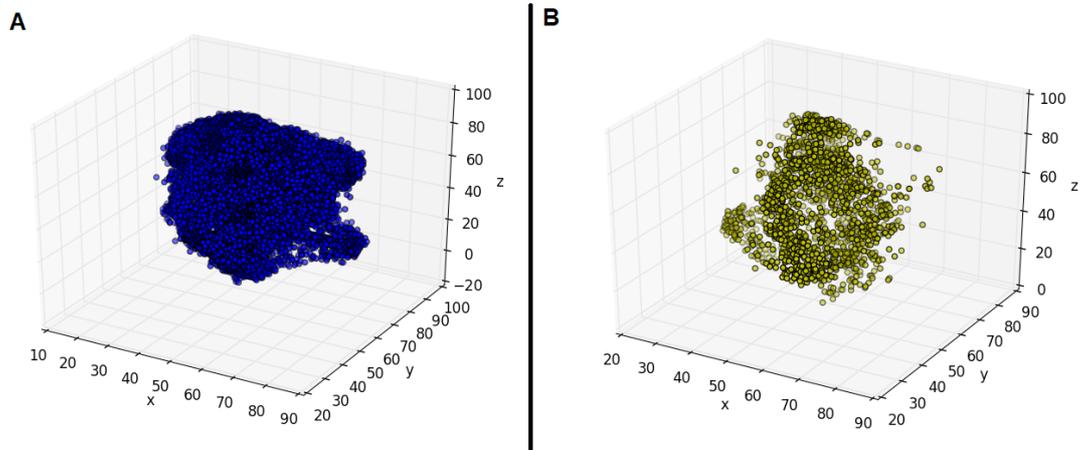


Figura 2: Exemplo de um tumor gerado, com as células proliferativas em A, e as quiescentes em B.

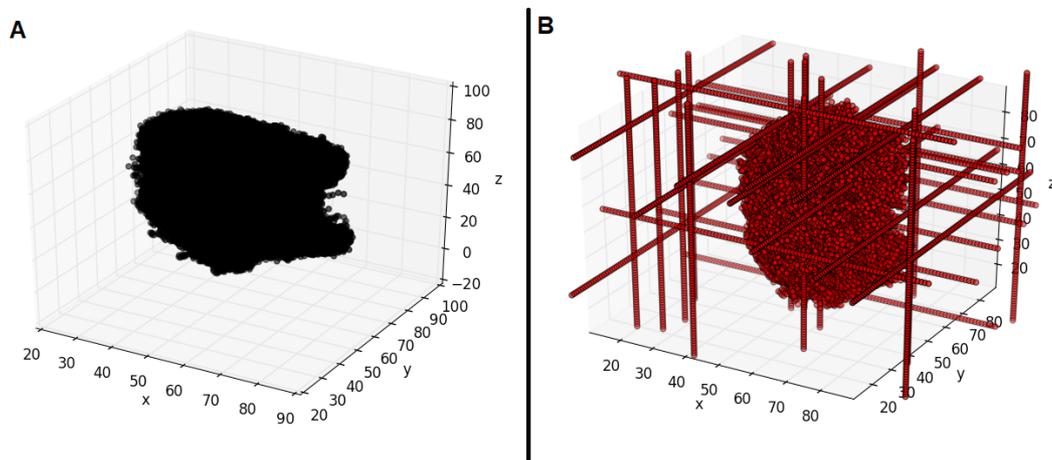


Figura 3: Exemplo de um tumor gerado, com as células necróticas em A, e os vasos sanguíneos em B.

9. Análise

Observou-se que o tumor é gerado com um núcleo de células necróticas, borda de células proliferativas, e uma região intermediária de células quiescentes. Também pode-se observar que células proliferativas podem se concentrar em torno de vasos sanguíneos, mesmo nas regiões internas do tumor, como pode ser observado nas figuras 4B e 4C, devido à alta concentração de nutrientes nessas regiões. Este comportamento está de acordo com a bibliografia analisada [Al-Husari et al. 2014; Kansal et al. 2000].

Pode-se observar, na figura 3B, que a expansão dos vasos sanguíneos segue um padrão aproximadamente igual ao do tumor, o que aumenta a disponibilidade de nutrientes, permitindo que este cresça. Em testes realizados sem este mecanismo, o número de vasos sanguíneos necessários para o tumor crescer foi maior, indicando que o mecanismo angiogênico é importante ao sistema.

Porém, é importante observar que, se não for controlado, este mecanismo pode fazer com que toda a região do tumor seja preenchida por vasos sanguíneos, eliminando o espaço para que este cresça. Devido a isso, os valores e regras exatas utilizadas para a expansão dos vasos continua aberta a aprimoramentos.

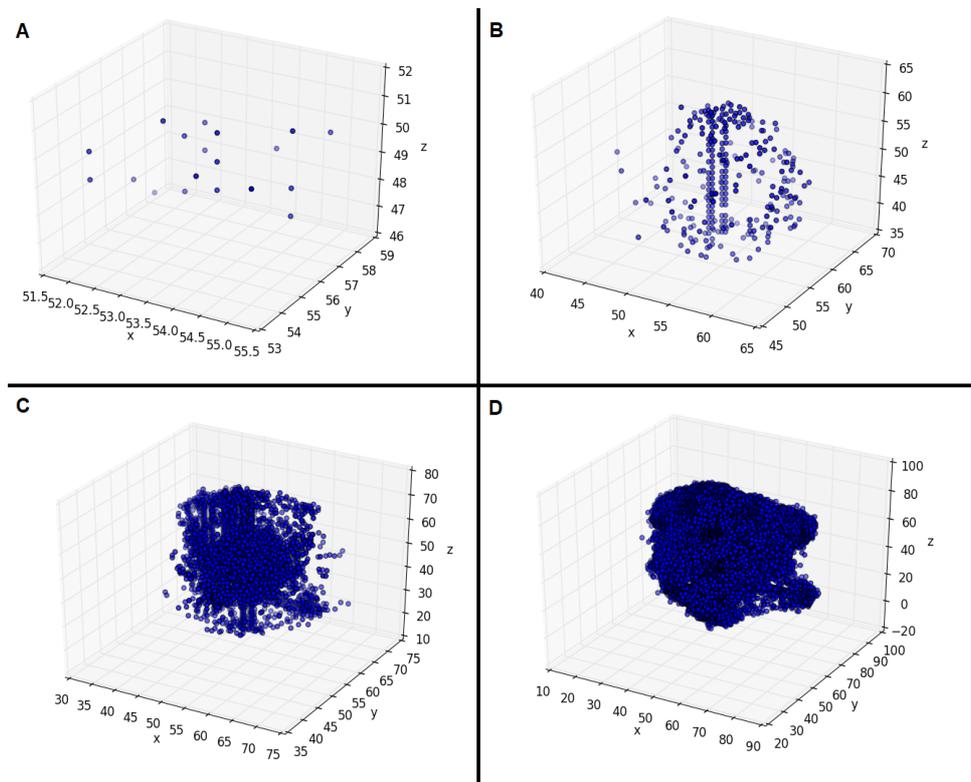


Figura 4: Evolução temporal do crescimento das células proliferativas do tumor, após: A) 500 passos, B) 800 passos, C) 1200 passos, e D) 1600 passos.

10. Conclusão

Este trabalho apresentou uma ferramenta para simulação de tumores de três dimensões, tendo como base um modelo híbrido de autômatos celulares com equações de reação e difusão. A esse modelo foi acrescentado um mecanismo de angiogênese, de modo que os vasos sanguíneos iniciais podem se multiplicar em direção ao tumor.

Esta primeira versão da ferramenta apresentou resultados promissores, em acordo com os trabalhos referenciados. Ela, porém, apresenta margem para aprimoramentos, sendo o principal ponto o mecanismo de angiogênese, cujos parâmetros foram determinados de forma empírica, com base nas outras substâncias. Além disso, também se pretende definir uma métrica para avaliar a malignidade do tumor gerado, que depende, entre outros fatores, da sua forma

Outro ponto em que a ferramenta pode ser expandida é permitir que ela receba como entrada informações de um tumor real, obtidas por meio de tomografia, para que se possa simular a possível evolução desse tumor.

O desenvolvimento de uma ferramenta que permita simular o comportamento de tumores em três dimensões é de grande utilidade tanto para pesquisadores que queiram avaliar o comportamento de algum tipo específico de tumor, quanto para médicos que desejam prever o comportamento de um tumor real, usando-o como entrada para a simulação.

11. Agradecimentos

Os autores agradecem à Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC) por seu apoio na forma de concessão de bolsa de Iniciação Científica ao projeto “Autômato Celular no Estudo de Estruturas Tumerais – Caso Tridimensional”.

Referências

- Al-Husari, M., Murdoch, C. and Webb, S. D. (2014). A cellular automaton model examining the effects of oxygen, hydrogen ions and lactate on early tumour growth. *Journal of mathematical biology*, 69(4):839–873.
- Alarcón, T., Byrne, H. M. and Maini, P. K. (2003). A Cellular Automaton Model for Tumour Growth in Inhomogeneous Environment. *Journal of Theoretical Biology*, 225(2):257–274.
- Hunter, J. D. (2007). Matplotlib: A 2D Graphics Environment. *Computing in Science & Engineering*, 9(3):90–95.
- Kansal, A. R., Torquato, S., Harsh IV, G. R., Chiocca, E. A. and Deisboeck, T. S. (2000). Simulated Brain Tumor Growth Dynamics Using a Three – Dimensional Cellular Automaton. *Journal of Theoretical Biology*, 203:367–382.
- Kari, J. (2005). Theory of cellular automata: A survey. *Theoretical Computer Science*, Elsevier, 334(1):3–33.
- Patel, A. A., Gawlinski, E. T., Lemieux, S. K. and Gatenby, R. A. (2001). A Cellular Automaton Model of Early Tumor Growth and Invasion: the Effects of Native Tissue Vascularity and Increased Anaerobic Tumor Metabolism. *Journal of Theoretical Biology*, 213(3):315–331.
- Pinheiro, L. P., Zuchi, V. B., Amaral, A. R., Neto, A. G., Sá, C. C. and Santos, G. B. (2016). Aplicando Autômatos Celulares na Simulação da Evolução do Glioblastoma Multiforme (GBM) sob Tratamento com Bevacizumabe. *Computer on the Beach*, 2016.
- Poleszczuk, J. and Enderling, H. (2014). A High – Performance Cellular Automaton Model of Tumor Growth with Dynamically Growing Damains. *Applied Mathematics*, 5:144–152.
- Powathil, G. G., Gordon, K. E., Hill, L. A. and Chaplain, M. A. (2012). Modelling the Effects of Cell – Cycle Heterogeneity on the Response of a Solid Tumour to Chemotherapy: Biological Insights from a Hybrid Multiscale Cellular Automaton Model. *Journal of theoretical biology*, 308:1–19.
- Ruuth, S. J. (1995). Implicit-Explicit Methods for Reaction-Diffusion Problems in Pattern Formation. *Journal of Mathematical Biology*, 34(2):148–176.
- Stéphanou, A., McDougall, S. R., Anderson, A. R. A. and Chaplain, M. A. J. (2005). Mathematical Modelling of Flow in 2D and 3D Vascular Networks: Applications to Anti-Angiogenic and Chemotherapeutic Drug Strategies. *Mathematical and Computer Modelling*, 41:1137–1156.
- Wolfram, S. (1983). Statistical Mechanics of Cellular Automata. *Reviews of Modern Physics*, 55(3):601–644.
- World Health Organization (2017). “Cancer: fact sheet”. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. Acesso em 04/07/2017.