

Control de EDPs orientado a la terapia de un tumor cerebral

R. ECHEVARRÍA,¹ A. DOUBOVA¹, E. FERNÁNDEZ-CARA¹
I. GAYTE-DELGADO¹

¹ Dpto. E.D.A.N., Universidad de Sevilla, Apto. 1160, E-41080 Sevilla. E-mails: rel@us.es, doubova@us.es, cara@us.es, gayte@us.es.

Palabras clave: control, EDP, tumor cerebral, terapia de tumores cerebrales

Resumen

Consideramos un sistema de ecuaciones en derivadas parciales que modela los efectos de una terapia sobre un tumor cerebral (glioblastoma). La densidad de células tumorales verifica una EDP parabólica semilineal, que está acoplada con otra EDP similar para un agente citotóxico. El control es distribuido, su soporte es un pequeño subdominio del abierto que representa el cerebro y actúa a través del segundo miembro de la ecuación para la densidad de anticuerpos. Presentamos resultados de control para este modelo, así como algunas experiencias numéricas.

1. El modelo considerado

Sea $\Omega \subset \mathbf{R}^N$ un abierto conexo acotado y sea $T > 0$. Denotamos $Q = \Omega \times (0, T)$ y $\Sigma = \partial\Omega \times (0, T)$. Consideramos el siguiente problema, que describe la evolución en $\Omega \times (0, T)$ de un tumor cerebral (*glioblastoma*):

$$\begin{cases} c_t - \nabla \cdot (D(x)\nabla c) = f(c) - F(c, \beta) & \text{en } Q, \\ \beta_t - \mu\Delta\beta = h(\beta) - H(c, \beta) + v 1_\omega & \text{en } Q, \\ \frac{\partial c}{\partial n} = 0, \quad \frac{\partial \beta}{\partial n} = 0 & \text{sobre } \Sigma, \\ c(0) = c_0, \quad \beta(0) = \beta_0 & \text{en } \Omega. \end{cases} \quad (1)$$

Aquí, se interpreta que Ω es el cerebro; $c = c(x, t)$ y $\beta = \beta(x, t)$ son respectivamente las concentraciones de células tumorales y de anticuerpos (agentes citotóxicos) generados por el organismo; $D = D(x)$ es el coeficiente de difusión de células tumorales, por simplicidad,

se supone que el coeficiente de difusión de anticuerpos es constante e igual a μ ; f y h son funciones que determinan respectivamente los ritmos de producción de c y β ; por otra parte, la manera en que la interacción de células y anticuerpos afecta a sus respectivas evoluciones viene dada por las funciones F y H .

De acuerdo con lo expuesto en [1] y [2] (donde se considera un modelo más simple de crecimiento del tumor cerebral y sin la acción de terapia), supondremos que

$$D(x) = \begin{cases} D_w & \text{si } x \in \Omega_w, \\ D_g & \text{si } x \in \Omega_g, \end{cases} \quad (2)$$

donde $0 < D_w < D_g$ (Ω_w y Ω_g son las zonas del cerebro respectivamente ocupadas por la materia blanca y la materia gris). Denominaremos $\Lambda : D(\Lambda) \subset L^2(\Omega) \mapsto L^2(\Omega)$ el operador de difusión asociado, con

$$D(\Lambda) = \{ w \in H^1(\Omega) : \nabla \cdot (D(x)\nabla w) \in L^2(\Omega) \}, \quad \Lambda w = \nabla \cdot (D(x)\nabla w) \quad \forall w \in D(\Lambda).$$

Supondremos también que las funciones f , h , F y H están dadas por

$$f(c) = a_1 c, \quad h(\beta) = a_2 \beta, \quad F(c, \beta) = b_1 c\beta, \quad H(c, \beta) = b_2 c\beta, \quad (3)$$

donde las constantes a_1 , a_2 , b_1 y b_2 son positivas (en particular, aceptaremos que la interacción de anticuerpos y células tumorales es instantánea y despreciaremos efectos de retardo; tampoco tendremos en cuenta efectos de saturación).

En (1), los datos iniciales deben verificar

$$c_0, \beta_0 \in H^1(\Omega) \cap L^\infty(\Omega), \quad c_0, \beta_0 \geq 0. \quad (4)$$

Por otra parte, $v = v(x, t)$ es un control; en la práctica, supondremos que

$$v \in L^\infty(\omega \times (0, T)). \quad (5)$$

Cada función v describe una terapia que está siendo aplicada a lo largo del intervalo temporal $(0, T)$ ¹. Obviamente, se espera que v determine un correcto incremento de anticuerpos que, a su vez, haga decrecer los valores de c a través del término $-F(c, \beta)$, en el segundo miembro de la primera ecuación de (1).

Para el sistema precedente tenemos el resultado que sigue, cuya demostración usa argumentos bien conocidos:

Teorema 1 *Supongamos que se cumplen las condiciones (2)–(5). Entonces (1) posee exactamente una solución (c, β) , con*

$$\begin{cases} c \in L^2(0, T; D(\Lambda)) \cap L^\infty(\Omega \times (0, T)), & c_t \in L^2(\Omega \times (0, T)), \\ \beta \in L^2(0, T; H^2(\Omega)) \cap L^\infty(\Omega \times (0, T)), & \beta_t \in L^2(\Omega \times (0, T)). \end{cases} \quad (6)$$

Además, $c \geq 0$.

¹En este modelo, la terapia es aplicada exclusivamente en los puntos de ω . De modo análogo, se podría formular un problema en el que la terapia se aplica sobre parte de la frontera.

2. El problema de control óptimo

Consideremos el funcional $J : L^\infty(\omega \times (0, T)) \mapsto \mathbb{R}$ definido por

$$J(v) = \frac{a}{2} \int_{\Omega} |c(T)|^2 dx + \frac{b}{2} \iint_{\omega \times (0, T)} |v|^2 dx dt, \quad (7)$$

donde c es, junto con β , solución del sistema (1) y a y b son dos parámetros positivos, con $a + b = 1$. La función J puede interpretarse como un promedio de la cantidad de células cancerígenas que quedan al final del tratamiento y la intensidad de la medicación empleada. Los pesos a y b determinan la importancia de cada término.

Pretendemos hallar el control v que minimice este promedio. Para ello planteamos el siguiente problema de control óptimo:

$$\begin{cases} \text{Minimizar } J(v) \\ \text{Sujeto a } v \in U_{ad}, \end{cases} \quad (8)$$

donde $U_{ad} \subset L^\infty(\omega \times (0, T))$ es un convexo no vacío, cerrado para la norma habitual en $L^2(\omega \times (0, T))$. Desde el punto de vista médico, es imprescindible restringir la medicación. Por tanto, entre otras elecciones, una limitación natural consiste en tomar

$$U_{ad} = \{ v \in L^\infty(\omega \times (0, T)) : 0 \leq v \leq M \}. \quad (9)$$

Se tiene el resultado siguiente, cuya demostración es estándar:

Teorema 2 *Existe al menos una solución del problema de control óptimo (8).*

3. El sistema de optimalidad

Sea \hat{v} la solución de (8) que proporciona el Teorema 2, y sea $(\hat{c}, \hat{\beta})$ la solución del correspondiente sistema (1), es decir, el estado asociado².

Aplicando un teorema generalizado de multiplicadores de Lagrange³, obtenemos que $(\hat{v}, \hat{c}, \hat{\beta})$, junto con la solución (d, η) del sistema adjunto asociado

$$\begin{cases} -d_t - \nabla \cdot (D(x)\nabla d) = f'(\hat{c})d - \frac{\partial F}{\partial c}(\hat{c}, \hat{\beta})d - \frac{\partial H}{\partial c}(\hat{c}, \hat{\beta})\eta & \text{en } Q, \\ -\eta_t - \mu\Delta\eta = h'(\hat{\beta})\eta - \frac{\partial H}{\partial \beta}(\hat{c}, \hat{\beta})\eta - \frac{\partial F}{\partial \beta}(\hat{c}, \hat{\beta})d & \text{en } Q, \\ \frac{\partial d}{\partial n} = 0, \quad \frac{\partial \eta}{\partial n} = 0 & \text{sobre } \Sigma, \\ d(T) = \hat{c}(T), \quad \eta(T) = 0 & \text{en } \Omega, \end{cases} \quad (10)$$

deben verificar

$$\iint_{\omega \times (0, T)} (a\eta + b\hat{v})(v - \hat{v}) dx dt \geq 0 \quad \forall v \in U_{ad}, \quad \hat{v} \in U_{ad}. \quad (11)$$

²Lo que sigue también se aplicaría a cualquier solución local de (8).

³Por ejemplo, un resultado de este tipo puede ser deducido a a partir del llamado *formalismo de Dubovitskii-Milyutin*, véase [3].

Esto último equivale a decir que

$$\hat{v} = P\left(-\frac{a}{b}\eta\right), \quad (12)$$

donde $P : L^2(\omega \times (0, T)) \mapsto U_{ad}$ es la proyección ortogonal habitual.

En resumen, se tiene el resultado siguiente:

Teorema 3 *Sea $(\hat{v}, \hat{c}, \hat{\beta})$ solución del problema de control óptimo (8). Entonces, existe (d, η) que verifica (10) y la relación de optimalidad (12).*

El sistema de optimalidad (1), (10), (12) tiene solución única para T suficientemente pequeño. Por tanto, para valores pequeños de T , el problema de control óptimo (8) también tiene solución única. Esto justifica y hace interesante un algoritmo numérico basado en la resolución de (1), (10), (12).

Nosotros hemos utilizado el siguiente algoritmo de tipo punto fijo:

- a) Elegir $v_0 \in U_{ad}$.
- b) Dados $k \geq 0$ y $v_k \in U_{ad}$,
 - (b.1) Hallar (c_k, β_k) solución de (1) poniendo $v = v_k$.
 - (b.2) Hallar (d_k, η_k) solución de (10) poniendo en el segundo miembro $\hat{c} = c_k$ y $\hat{\beta} = \beta_k$.
 - (b.3) Calcular $v_{k+1} = P\left(-\frac{a}{b}\eta_k\right)$.

4. Resultados numéricos

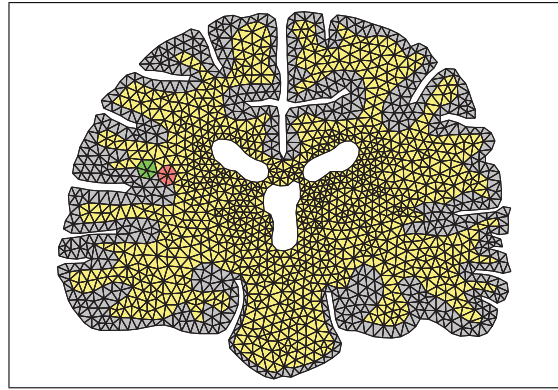
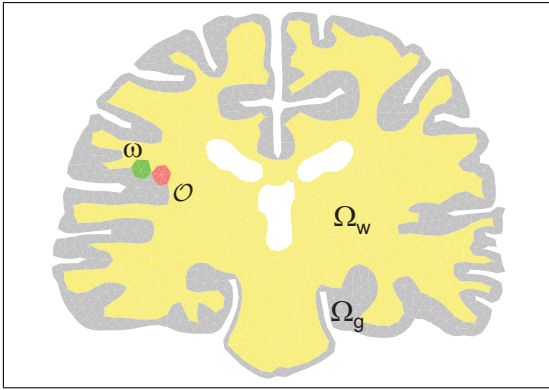


Figura 1: Dominio Ω del problema junto con la distribución de materia blanca (Ω_w) y materia gris (Ω_g). La zona donde comienza a desarrollarse el tumor es \mathcal{O} . La zona donde actúa el control es ω .

Figura 2: La triangulación utilizada, con 3157 triángulos y 1789 vértices.

Presentamos aquí algunas experiencias numéricas, por el momento bidimensionales. Más concretamente, consideramos un dominio Ω que representa una sección coronal del cerebro. Las distribuciones de materia gris y materia blanca se muestran en la Figura 1.

Para la aproximación numérica se ha utilizado un esquema de Euler semi-implícito para la discretización en tiempo y un método estándar de elementos finitos P_1 -Lagrange para la discretización espacial. La triangulación utilizada se presenta en la Figura 2.

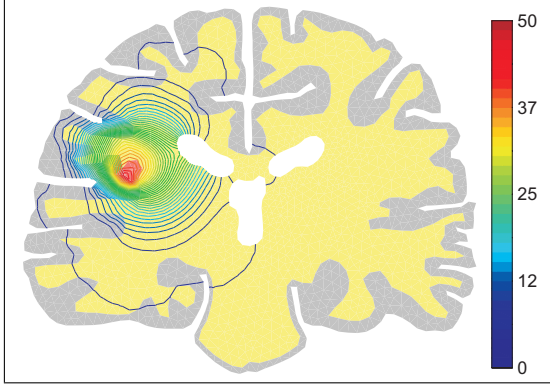


Figura 3: Isovalores de la función c_0 , condición inicial en el problema (1), que representa la concentración de células tumorales cuando se comienza a aplicar la terapia.

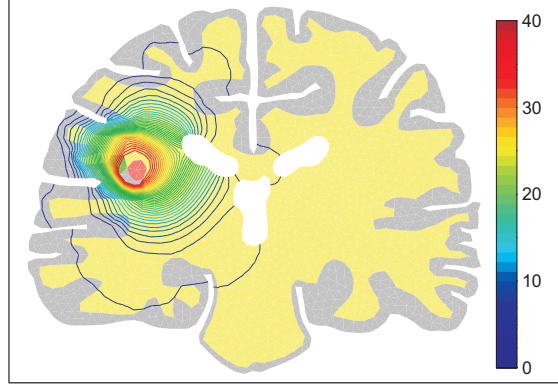


Figura 4: La zona rodeada por las iso-líneas representa la parte del tumor "visible" por las técnicas de detección, al comienzo de la terapia.

Es conocido, véase por ejemplo [1], que las técnicas de detección de tumores (tomografía computerizada y resonancia magnética) presentan un "umbral de detección", es decir, sólo son capaces de detectar un tumor cuando la zona en que se supera una cierta densidad de células tumorales es suficientemente grande. Siguiendo también a [1], hemos supuesto que la parte del tumor "detectable" es aquella con densidad mayor que 40 mil células/cm² y diámetro superior a 3 cm.

Hemos considerado un tumor virtual que inicialmente comienza a desarrollarse en una pequeña zona del dominio, señalada en la Figura 1 con la letra \mathcal{O} , en el centro de la cual el valor inicial es de 16 mil células/cm². Hemos calculado su evolución, resolviendo la ecuación correspondiente a c en (1), junto con sus condiciones de contorno e inicial, en el intervalo de tiempo de 0 a 740 días, que es cuando (según lo dicho antes) empieza a ser detectable. De acuerdo con ello, hemos tomado como condición inicial $c_0 = c(740)$ en el problema de control.

En la Figura 3 aparecen los iso-valores de la función c_0 y en la Figura 4 se puede observar la región en donde c_0 supera el umbral de detección fijado.

Con esta c_0 inicial resolvemos el sistema de optimalidad en el intervalo de tiempo $[0, 360]$. La elección de los parámetros en (1) ha sido llevada a cabo teniendo en cuenta el análisis de los trabajos [1] y [2] (véanse también sus referencias). Las simulaciones numéricas realizadas corresponden a los valores que aparecen en la Tabla 1.

Con objeto de comparar los efectos del control, hemos representado en las Figuras 5 y 6 la función que se obtiene resolviendo (1) con $v \equiv 0$. Esta función nos dice cómo sería la evolución del tumor sin aplicación de terapia alguna 360 días después de la diagnosis.

En las Figuras 7 y 8, se presenta la concentración de células tumorales correspondiente al control óptimo calculado cuando el convexo U_{ad} está dado por (9) con $M = 5$ y, en (7), se toma $a = 0.02$ y $b = 0.98$. En la Figura 11 se representa la evolución en el tiempo del valor medio en ω del control óptimo.

Parámetro	Valor	Unidad	Parámetro	Valor	Unidad
D_g	0.0002	cm ² /día	a_1	0.0007	1/día
D_w	0.001	cm ² /día	b_1	0.004	1/día
μ	0.5	cm ² /día	a_2	0.0001	1/día
			b_2	0.0003	1/día

Tabla 1: Valores de los parámetros usados en las simulaciones.

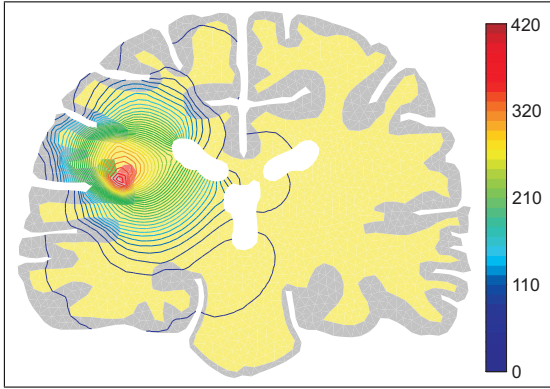


Figura 5: Isovalores de la función concentración de células tumorales 360 días después de la diagnosis, sin aplicación de terapia.

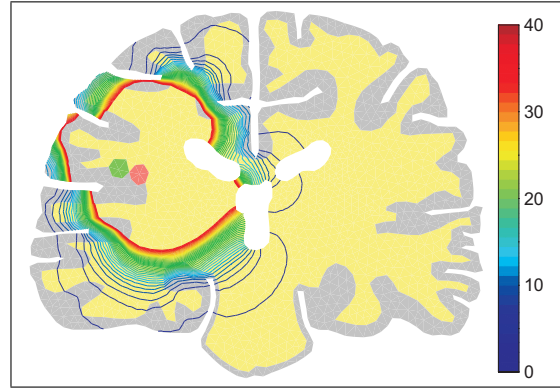


Figura 6: Parte “visible” por las técnicas de detección de la misma función.

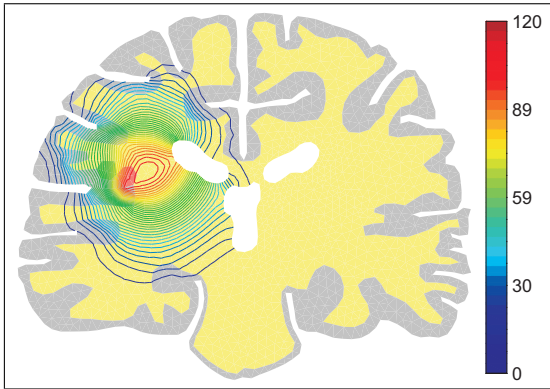


Figura 7: Concentración de células tumorales correspondiente a la aplicación de la terapia solución del problema de control óptimo.

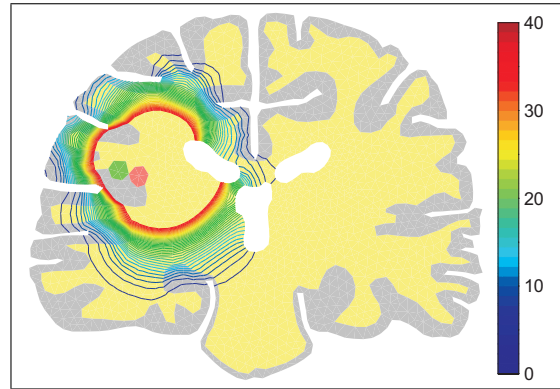


Figura 8: Parte “visible” por las técnicas de detección de la misma función.

De forma análoga, en las Figuras 7, 8 y 11 se muestran los resultados obtenidos para los valores de los parámetros $a = 0.08$ y $b = 0.92$ y para un control soportado por tres subdominios disjuntos.

Por otro lado, desde el punto de vista práctico parece más realista la aplicación de una terapia “intermitente”, es decir, con períodos de medicación alternados con períodos de descanso. Esto corresponde, en nuestro problema de control, a la siguiente elección del

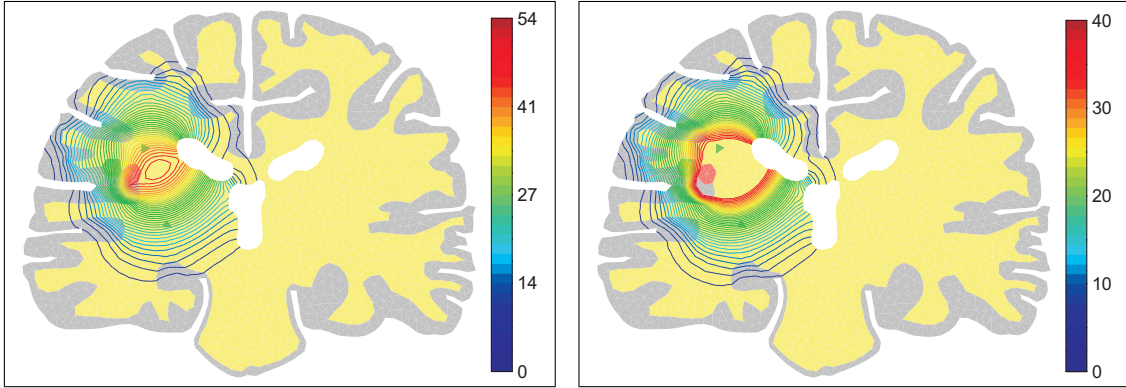


Figura 9: Concentración de células tumorales en el instante final correspondiente a la aplicación de un control óptimo soportado en tres zonas disjuntas. Figura 10: Parte “visible” por las técnicas de detección de la misma función.

convexo de controles admisibles:

$$U_{ad} = \{v \in L^2(\omega \times (0, T)) : 0 \leq v \leq M, v = 0 \text{ en } [\tau_k, \tau_{k+1}], k = 1, 3, \dots\} \quad (13)$$

para una determinada partición $\{\tau_i\}$ del intervalo $[0, T]$. En las Figuras 13 y 14 se muestran el control y la concentración de células tumorales en el instante final correspondientes a una restricción del tipo anterior con $M = 18$. Obsérvese que, aunque la cantidad total de medicación suministrada es similar en ambas experiencias, los valores de c en este caso son más favorables que los que se muestran en la Figura 7, lo cual parece confirmar lo observado en la práctica médica.

5. Comentarios finales

La estrategia utilizada para resolver (8) puede ser distinta. En efecto, en vez de resolver el sistema de optimalidad (1), (10), (12), puede resultar más conveniente aplicar un método de tipo gradiente (con proyección) para la determinación del control óptimo.

Por otra parte, pueden ser más realistas otras elecciones de U_{ad} donde intervengan restricciones adicionales. Por ejemplo, parece razonable tomar

$$U_{ad} = U_{ad}^0 \cap \{v \in L^\infty(\omega \times (0, T)) : \iint_{\omega \times (0, T)} v \, dx \, dt \leq K\}, \quad (14)$$

donde U_{ad}^0 está dado por (13) y $K > 0$.

Obviamente, también es más realista realizar experiencias numéricas tridimensionales en espacio. La metodología es muy parecida, aunque las características geométricas del problema son mucho más complicadas.

Finalmente, indiquemos que se puede intentar ir un poco más allá en la aplicación de la teoría de control a la terapia de tumores. En efecto, un problema más interesante (y

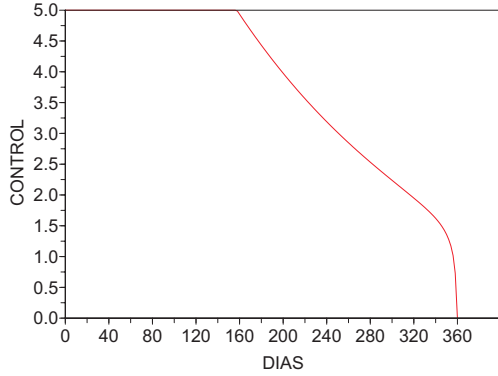


Figura 11: Control óptimo correspondiente a las Figuras 7 y 8.

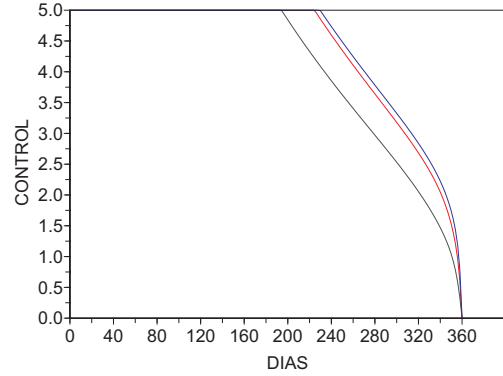


Figura 12: Control óptimo correspondiente a las Figuras 9 y 10, soportado por tres zonas disjuntas. Cada curva corresponde a una de las zonas.

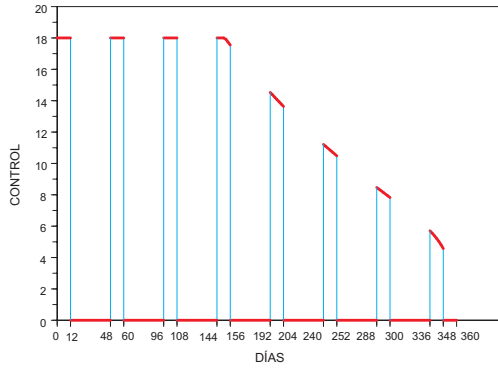


Figura 13: Control intermitente.

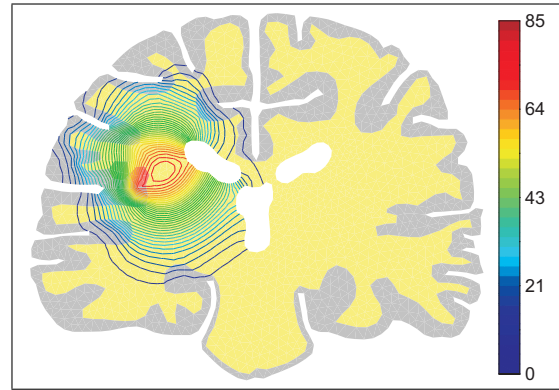


Figura 14: Iso-valores de la función $c(T)$ asociada al control intermitente.

más difícil) aparece cuando el objetivo es, en vez de minimizar J en U_{ad} , elegir v en U_{ad} de manera que la solución de (1) verifique

$$c(T) \in B_d(T), \quad (15)$$

donde $B_d(T)$ es un conjunto de estados finales deseados fijado. Esto es un problema de controlabilidad con restricciones.

Estas cuestiones serán tratadas en varios trabajos de futura aparición.

Agradecimientos

El trabajo de los autores ha sido parcialmente financiado por Ministerio de Educación y Ciencia, Proyecto MTM2006-07932 y por Junta de Andalucía, Proyecto FQM 520.

Para la realización de las gráficas de este trabajo se ha utilizado el software: Scilab (Copyright © 1989-2005. INRIA ENPC) y Medit (Pascal Frey, Laboratoire Jacques Louis

Lions de l'Université Pierre et Marie CURIE).

Referencias

- [1] K. R. Swanson, E. C. Alvord Jr, and J. D. Murray, *A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter*, Cell Prolif., 33, 317–329, 2000.
- [2] K. R. Swanson, E. C. Alvord Jr, and J. D. Murray, *Quantifying Efficacy of Chemotherapy of Brain Tumors (Gliomas) with Homogeneous and Heterogeneous Drug Delivery*, Acta Biotheoretica, 50(4): 223-237, 2002.
- [3] I.V. Girsanov, *Lectures on mathematical theory of extremum problem*, Lectures notes in Economics and Mathematical Systems, 67, Springer-Verlag, Berlín 1972.