

Resolución numérica de un modelo de frontera libre para el crecimiento tumoral

CARMEN CALZADA¹, GEMA CAMACHO², ENRIQUE
FERNÁNDEZ-CARA², MERCEDES MARÍN¹

¹ Dpto. de Informática y Análisis Numérico, Universidad Córdoba, Campus de Rabanales, Ed. C2-3, E-14071 Córdoba. E-mail: carmen.calzada@uco.es, merche@uco.es.

² Dpto. E.D.A.N., Universidad de Sevilla, Aptdo. 1160, E-41080 Sevilla. E-mails: gemacv@us.es, cara@us.es.

Palabras clave: Crecimiento tumoral, frontera libre, dominios ficticios, level set, elementos finitos

Resumen

En este trabajo presentamos un esquema de resolución numérica de un modelo de frontera libre que simula el crecimiento de un tumor entre la fase avascular y vascular. Para la resolución se ha utilizado un esquema que permite desacoplar las diferentes incógnitas en cada etapa de tiempo. Los problemas de Dirichlet que aparecen se resuelven mediante un método de dominios ficticios para no tener que remallar el dominio en cada etapa. Los nuevos dominios se calculan utilizando un método de tipo “level set”. La ecuación asociada se resuelve utilizando técnicas de estabilización de tipo GLS. Para la discretización espacial se emplean elementos finitos P2, a fin de poder calcular la curvatura de la frontera de forma más precisa.

1. Introducción

Uno de los retos más grandes de la ciencia moderna es entender la dinámica del crecimiento de tumores cancerosos. En las últimas décadas, se ha desarrollado una gran variedad de modelos, basados en EDP's, que intentan simular el crecimiento de este tipo de tumores [1]. Estos modelos están basados en leyes de conservación de la masa y en procesos de reacción-difusión que tienen lugar dentro del tumor. En principio, según la fase que se quiera estudiar (avascular, angiogénesis, vascular), el modelo será diferente, ya que los procesos biológicos que tienen lugar y las variables que intervienen en cada una de ellas son de naturaleza distinta. Dada la complejidad de estos modelos, aún son pocos los trabajos dedicados a su resolución numérica, sobre todo cuando se trata con problemas

tridimensionales en geometrías arbitrarias. Más escasos aún son los trabajos que utilizan elementos finitos para la discretización espacial.

En general, los modelos que simulan la fase avascular vienen descritos por problemas de frontera libre en los que interesa estudiar cómo cambia la forma del tumor con el tiempo. En este trabajo presentamos un esquema de resolución numérica de un modelo de frontera libre propuesto en [4] (ver también [6] y [8]) que simula el crecimiento de un tumor sólido (carcinoma) entre la fase avascular y vascular, sin tener en cuenta el proceso de angiogénesis intermedio.

El tumor es tratado como un fluido incompresible, no teniéndose en cuenta la elasticidad del tejido. Las fuerzas de adhesión célula-célula se modelan mediante una tensión superficial en el tejido tumoral exterior. El crecimiento de la masa del tumor viene gobernado por un equilibrio entre la mitosis celular y la apoptosis (muerte programada de las células). La velocidad de la mitosis depende de la concentración de nutrientes dentro del tumor, donde se supone que la concentración de capilares sanguíneos es uniforme. Se considera que el tumor no tiene zona necrótica formada por células muertas y que no existen inhibidores químicos en los tejidos externos. Estas condiciones se dan en el caso de tumores de pequeño tamaño o cuando la concentración de nutrientes en la sangre o en los tejidos exteriores es alta. No obstante, el modelo que utilizamos puede también servir para predecir el comportamiento en otras situaciones [6].

2. Descripción del modelo

Denotamos $\omega(t)$ el dominio ocupado por el tumor en un instante t y $\gamma(t)$ la frontera que lo separa de los tejidos sanos. Denotamos $\sigma = \sigma(\mathbf{x}, t)$ la concentración de nutrientes dentro del tumor (por ejemplo, oxígeno o glucosa). Ésta viene gobernada por una ecuación de reacción-difusión y, puesto que la velocidad con la que se difunden los nutrientes es del orden de minutos mientras que la velocidad con la que proliferan las células es del orden de días, podemos considerar que se parte de un estado estacionario. Suponemos que los vasos sanguíneos existentes aportan nutrientes con una velocidad lineal y que las células tumorales los absorben de igual forma. Esto da lugar a la ecuación para σ en $\omega(t)$:

$$D_\sigma \Delta \sigma - \gamma_s(\sigma - \sigma_s) - \delta_\sigma \sigma = 0, \quad (1)$$

con D_σ, γ_s y δ_σ constantes positivas y $\sigma_s > \sigma$ la concentración de nutrientes en sangre.

El tumor se modela como un fluido incompresible. El correspondiente campo de velocidades $\mathbf{u} = \mathbf{u}(\mathbf{x}, t)$ verifica la ecuación de continuidad en $\omega(t)$:

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = \gamma_T \sigma - \delta_T, \quad (2)$$

donde el término $\gamma_T \sigma$ ($\gamma_T > 0$) se debe a la proliferación (mitosis) de las células tumorales y $\delta_T > 0$ determina la muerte (apoptosis) de las mismas. El campo de velocidades en $\omega(t)$ está relacionado con el gradiente de la presión por la ley de Darcy

$$\mathbf{u} = -w_T \nabla p, \quad (3)$$

siendo $w_T > 0$ el coeficiente de movilidad de las células tumorales (que suponemos constante) y $p = p(\mathbf{x}, t)$ la presión dentro del tumor. Combinando las ecuaciones (2) y (3), se

llega a que

$$\Delta p = -\frac{\gamma_T}{w_T}\sigma + \frac{\delta_T}{w_T} \quad \text{en } \omega(t). \quad (4)$$

Se supone que la concentración de nutrientes sobre la frontera del tumor coincide con la de los tejidos que lo rodean, que consideraremos uniforme:

$$\sigma = \sigma_{\gamma(t)} \quad \text{sobre } \gamma(t). \quad (5)$$

La presión sobre la frontera satisface la relación de Young-Laplace:

$$p = a\kappa \quad \text{sobre } \gamma(t), \quad (6)$$

donde a es la tensión superficial (correspondiente a las fuerzas de adherencia célula-célula) y κ es la curvatura local de $\gamma(t)$. La velocidad normal con la que se mueve la frontera del tumor viene dada por

$$V_n = \mathbf{u} \cdot \mathbf{n} = -w_T \nabla p \cdot \mathbf{n} \quad \text{sobre } \gamma(t), \quad (7)$$

siendo \mathbf{n} el vector normal exterior unitario a $\gamma(t)$.

Una vez adimensionalizadas las ecuaciones (ver [8]), llegamos al siguiente problema a resolver:

$$\sigma - \Delta\sigma = 0 \quad \text{en } \omega(t), \quad (8)$$

$$\sigma = 1 \quad \text{sobre } \gamma(t), \quad (9)$$

$$-\Delta p = \mu(\sigma - \tilde{\sigma}) \quad \text{en } \omega(t), \quad (10)$$

$$p = \kappa \quad \text{sobre } \gamma(t), \quad (11)$$

$$\frac{\partial p}{\partial n} = -V_n \quad \text{sobre } \gamma(t), \quad (12)$$

para $t \in (0, T)$. Por simplicidad, hemos denotado las nuevas variables adimensionalizadas y los nuevos dominios de la misma forma que los antiguos.

La formulación utilizada permite describir la evolución del tumor mediante dos parámetros: μ , que representa la razón entre la mitosis y los mecanismos de relajación (movilidad celular y adhesión célula-célula) y $\tilde{\sigma}$, que describe el equilibrio entre la apoptosis y la mitosis. Ambos parámetros incluyen también los efectos de la vascularización. Así, hay tres grados de vascularización que pueden identificarse en términos de μ y $\tilde{\sigma}$: baja vascularización ($\mu \geq 0$, $\tilde{\sigma} > 0$), en el cual domina la difusión como ocurre en experimentos *in vitro*, vascularización moderada ($\mu \geq 0$, $\tilde{\sigma} \leq 0$) y alta vascularización ($\mu < 0$, $\tilde{\sigma} < 0$ ó $\tilde{\sigma} > 0$), que corresponden a regímenes observados en experimentos *in vivo* (para más detalles, ver [6]).

3. Resolución numérica

Para la resolución de (8)–(12) se ha utilizado un esquema que permite desacoplar las diferentes incógnitas en cada etapa de tiempo. Se divide el intervalo temporal $[0, T]$ en M subintervalos de amplitud k y se parte del dominio inicial $\omega^0 = \omega(0)$ y de su frontera $\gamma^0 = \partial\omega^0$. Supuesto conocido el dominio ω^m en un instante mk para $m \geq 0$, se calculan σ^m , p^m y ω^{m+1} (aproximaciones de $\sigma(\cdot, mk)$, $p(\cdot, mk)$ y $\omega((m+1)k)$) como sigue:

- **Nutrientes.** Se resuelve el problema de Dirichlet

$$\begin{aligned}\sigma^m - \Delta\sigma^m &= 0 & \text{en } \omega^m, \\ \sigma^m &= 1 & \text{sobre } \gamma^m.\end{aligned}\tag{13}$$

- **Presión.** Se resuelve el problema de Dirichlet

$$\begin{aligned}-\Delta p^m &= \mu(\sigma^m - \tilde{\sigma}) & \text{en } \omega^m, \\ p^m &= \kappa^m & \text{sobre } \gamma^m,\end{aligned}\tag{14}$$

donde κ^m es la curvatura de γ^m .

- **Nuevo dominio.** Se calcula la velocidad normal V_n^m en el instante mk :

$$V_n^m = -\nabla p^m \cdot \mathbf{n}.\tag{15}$$

A partir de ella se obtiene el nuevo dominio ω^{m+1} , se hace $m = m + 1$ y se repite el proceso.

3.1. El método de dominios ficticios

Los problemas (13) y (14) se resuelven utilizando un método de dominios ficticios con multiplicadores de Lagrange distribuidos en volumen (ver [7]). Ambos problemas se pueden escribir en la forma siguiente: dado $\omega \subset \mathbb{R}^d$ ($d \geq 1$) de frontera γ , hallar $u \in H^1(\omega)$ tal que

$$\begin{aligned}\alpha u - \beta \Delta u &= f & \text{en } \omega, \\ u &= g & \text{sobre } \gamma,\end{aligned}\tag{16}$$

con $f \in H^{-1}(\omega)$, $g \in H^{1/2}(\gamma)$, $\alpha \geq 0$ y $\beta > 0$. Necesitamos resolver muchos problemas de este tipo en dominios ω que van cambiando. Interesa un método que permita resolverlos sin necesidad de modificar el mallado. Para ello, buscamos un nuevo dominio Ω de frontera Γ que incluya a todos los anteriores y formulamos en él un problema variacional equivalente a (16).

Denotamos $\omega^c = (\Omega \setminus \bar{\omega})$ y suponemos definidas $\tilde{g} \in H^1(\omega^c)$ y $\tilde{f} \in L^2(\Omega)$, tales que

$$\tilde{g}|_{\Gamma} = 0, \quad \tilde{g}|_{\gamma} = g \quad \text{y} \quad \tilde{f}|_{\omega} = f.$$

Definimos los espacios

$$V_0 = \{v \in H_0^1(\Omega) : v = 0 \text{ en } \omega^c\}, \quad V_g = \{v \in H_0^1(\Omega) : v = \tilde{g} \text{ en } \omega^c\}.$$

El problema (16) es equivalente a encontrar $\tilde{u} \in V_g$ tal que

$$\int_{\Omega} (\alpha \tilde{u} v + \beta \nabla \tilde{u} \cdot \nabla v) dx = \int_{\Omega} \tilde{f} v dx \quad \forall v \in V_0,\tag{17}$$

en el sentido de que la solución u de (16) es la restricción a ω de la solución \tilde{u} de (17). La relación $\tilde{u} = \tilde{g}$ en ω^c se impone mediante un multiplicador de Lagrange $\lambda \in \Lambda$, con

$$\Lambda = \{v \in H^1(\omega^c) : v|_{\Gamma} = 0\},$$

dotado del producto escalar

$$s(\mu, \mu') = \alpha \int_{\omega^c} \mu \mu' dx + \beta \int_{\omega^c} \nabla \mu \cdot \nabla \mu' dx \quad \forall \mu, \mu' \in \Lambda. \quad (18)$$

De esta forma, se sustituye el problema (17) por el de buscar el punto de silla del Lagrangiano $\mathcal{L} : H_0^1(\Omega) \times \Lambda \mapsto \mathbb{R}$ definido como

$$\mathcal{L}(v, \mu) = \frac{1}{2} \int_{\Omega} (\alpha v^2 + \beta |\nabla v|^2) dx - \int_{\Omega} \tilde{f} v dx + s(\mu, v|_{\omega^c} - \tilde{g}). \quad (19)$$

Este punto de silla se aproxima utilizando un método de Uzawa con paso óptimo que resulta ser bastante efectivo. Para la discretización espacial se utilizan elementos finitos P2-Lagrange, a fin de poder calcular la curvatura de la frontera de forma más precisa.

Una ventaja de utilizar dominios ficticios es que disponemos de la presión p en todo el dominio Ω y, por tanto, la velocidad normal V_n también se tiene ampliada. Esto es muy conveniente para calcular el dominio ocupado por el tumor en la siguiente etapa temporal.

3.2. El método “level set”

Para calcular el nuevo dominio $\omega(t)$ en cada paso de tiempo, se utiliza un método de tipo “level set”. Estas técnicas fueron introducidas por Osher y Sethian en un contexto general en [10] y permiten seguir la evolución de una frontera móvil. La idea básica es definir una función escalar $\psi = \psi(\mathbf{x}, t)$ (función de nivel) en todo el dominio computacional Ω , de tal manera que su valor en cada punto $\mathbf{x} \in \Omega$ indica si se está dentro o fuera del dominio $\omega(t)$:

$$\psi(\mathbf{x}, t) \begin{cases} < 0 & \text{si } \mathbf{x} \in \omega(t), \\ = 0 & \text{si } \mathbf{x} \in \gamma(t), \\ > 0 & \text{si } \mathbf{x} \notin \omega(t). \end{cases} \quad (20)$$

La frontera $\gamma(t)$ viene dada, por tanto, como el conjunto de nivel cero de ψ . Esta función satisface en Ω la ecuación

$$\psi_t + V_n |\nabla \psi| = 0, \quad (21)$$

donde V_n es la velocidad normal de la frontera $\gamma(t)$ ampliada a todo Ω . Como valor inicial $\psi(\mathbf{x}, 0)$ se toma la función distancia con signo a la frontera $\gamma(0)$ (negativa dentro y positiva fuera).

Esta formulación posee varias ventajas sobre los métodos explícitos de seguimiento de frentes. Así, el dominio ocupado por el tumor en cada etapa de tiempo se identifica simplemente por el signo de la función de nivel. Las propiedades geométricas de la frontera son fáciles de determinar. Por ejemplo, en cualquier punto de la misma el vector normal \mathbf{n} y la curvatura κ vienen dados por

$$\mathbf{n} = \frac{\nabla \psi}{|\nabla \psi|}, \quad \kappa = \nabla \cdot \frac{\nabla \psi}{|\nabla \psi|}. \quad (22)$$

Además, la misma formulación es válida independientemente de la dimensión espacial y los cambios topológicos en la evolución de la frontera se pueden tratar de forma natural. El conjunto de nivel cero de ψ no se limita necesariamente a una única curva y puede romperse o mezclarse conforme t avanza.

Al ser (21) una ecuación hiperbólica, para su resolución es necesario aplicar un método de elementos finitos estabilizado. En nuestro caso, hemos utilizado un método de tipo GLS (aproximación de Galerkin con estabilización por mínimos cuadrados) [2], [3]. Se emplea una discretización simultánea espacio-tiempo [13]. La formulación por elementos finitos se escribe para una sucesión de bandas espacio-tiempo $Q_m = \Omega \times I^m$ con $I^m = [t_+^m, t_-^{m+1}]$. La discretización de una banda Q_m se lleva a cabo dividiéndola en elementos $Q_m^T = T \times I^m$ con $T \in \mathcal{T}_h$, siendo \mathcal{T}_h una triangulación de Ω . Definimos el espacio de interpolación

$$V_m^h = \left\{ v^h \in C^0(Q_m) : v^h|_{T \times I^m} \in P^k(T) \times P^{k'}(I^m) \quad \forall T \in \mathcal{T}_h \right\}. \quad (23)$$

Las funciones de interpolación son continuas dentro de cada franja, pero pueden ser discontinuas en tiempo, al pasar de una franja temporal a otra. Denotamos $(\cdot)_m^-$ y $(\cdot)_m^+$ los valores de la función en t^m en la banda de abajo y en la de arriba, respectivamente. La formulación variacional estabilizada para (21) se escribe entonces así: dada $(\phi^h)_m^-$, hallar $\phi^h \in V_m^h$ tal que, para todo $w^h \in V_m^h$, se tiene:

$$\begin{aligned} & \int_{I^m} \int_{\Omega} w^h (\phi_t^h + V_n^h |\nabla \phi^h|) dx dt + \int_{\Omega} (w^h)_m^+ ((\phi^h)_m^+ - (\phi^h)_m^-) dx \\ & + \sum_{T \in \mathcal{T}_h} \int_{I^m} \int_T (w_t^h + V_n^h |\nabla w^h|) \tau (\phi_t^h + V_n^h |\nabla \phi^h|) dx dt = 0, \end{aligned} \quad (24)$$

siendo $\tau > 0$ un parámetro de estabilización convenientemente elegido (ver [3]).

Para la discretización en tiempo se han considerado tanto funciones constantes como lineales a trozos que dan lugar a esquemas explícitos. Para la discretización en espacio se han considerado funciones lineales y cuadráticas.

Al haber utilizado esquemas explícitos de discretización en tiempo, ha de cumplirse una condición CFL, en concreto que

$$\Delta t < \frac{h}{\max_{\Omega} |V_n|}. \quad (25)$$

Esto significa en la práctica que en un paso de tiempo un punto de la frontera del tumor no puede atravesar más de dos elementos espaciales.

Como apuntábamos en la sección anterior, al haber utilizado el método de dominios ficticios para la resolución de los problemas de Dirichlet, disponemos de la velocidad normal V_n ampliada de forma natural a todo Ω , lo que evita tener que realizar esta ampliación en cada etapa temporal. El cálculo de esta velocidad ampliada es uno de los inconvenientes que presentan normalmente los métodos “level set”.

A pesar de que, tradicionalmente, se suelen considerar esquemas de alto orden en tiempo, en la práctica, para los problemas que estamos resolviendo, se observa que el método “level set” es menos sensible a la precisión temporal (una vez que se ha elegido el paso de tiempo adecuado para garantizar la convergencia) que a la precisión espacial. Por tanto, un esquema en tiempo de primer o segundo orden ofrece a menudo resultados seguros, reduciendo así el coste computacional (ver [8]). Sin embargo, las soluciones numéricas obtenidas sí se muestran sensibles a la precisión espacial, sobre todo en un régimen de baja vascularización.

Hay que hacer notar que, aunque la condición inicial $\psi(\cdot, 0)$ sea una función regular, puede perder esta regularidad cuando pasan varios pasos de tiempo, apareciendo problemas numéricos. Puesto que sólo interesa encontrar el contorno que define la frontera, es

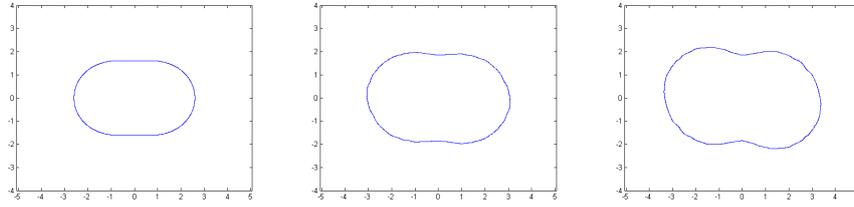


Figura 1: Crecimiento en $t = 0$, $t = 0,5$ y $t = 1$.

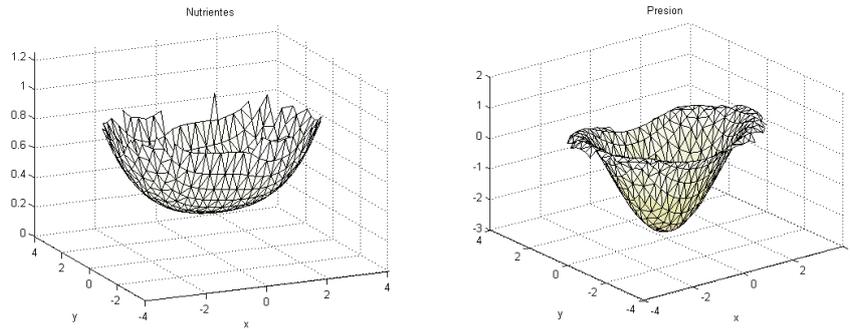


Figura 2: Concentración de nutrientes (izquierda) y presión (derecha) en $t = 1$.

posible regularizar la función manteniendo dicho contorno. En la literatura pueden encontrarse varias técnicas de regularización (ver [12],[11]). Estas técnicas se suelen utilizar en cada paso de tiempo, lo cual puede resultar bastante costoso. Sin embargo, los resultados numéricos que presentamos se han conseguido sin necesidad de regularizar la función de nivel calculada lo cual es interesante desde el punto de vista computacional.

4. Resultados Numéricos

Se ha considerado como frontera inicial del tumor una circunferencia perturbada, definida por las ecuaciones paramétricas:

$$(x(\alpha), y(\alpha)) = (2,1 + 0,5 \cos(2\alpha))(\cos(\alpha), \sin(\alpha)), \quad \alpha \in [0, 2\pi]. \quad (26)$$

Para comparar con resultados existentes, se han tomado como parámetros del modelo $\mu = 20$ y $\tilde{\sigma} = 0,5$, que corresponde a un régimen de baja vascularización. Como paso de discretización espacial se ha tomado $h = 0,5$ y como paso de tiempo $k = 0,01$. En la figura 1 aparece la evolución del tumor en diferentes etapas de tiempo. El comportamiento coincide con el que aparece en [6].

En la figura 2 se presentan la concentración de nutrientes y la presión en el interior del tumor en el instante $t = 1$.

5. Conclusiones

Se presenta un método numérico de resolución de un modelo de crecimiento de un tumor sólido entre la fase avascular y vascular. El método resulta ser bastante efectivo, al

combinar técnicas de dominios ficticios con técnicas de tipo “level set”, ya que, gracias a las primeras, evitamos tener que realizar la ampliación de la velocidad normal a todo el dominio computacional. También se evita la regularización de la función de nivel en cada paso de tiempo.

En este modelo simplificado no se han tenido en cuenta los mecanismos asociados a la angiogénesis. Estos mecanismos y otros adicionales serán incorporados al modelo en trabajos posteriores.

Se tiene previsto utilizar otros métodos de estabilización y de discretización temporal para el cálculo de la función de nivel, análogos a los que aparecen en [9]. También se incorporarán técnicas de regularización cada cierto tiempo, a fin de comparar con los resultados obtenidos en este trabajo.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por los proyectos EXC/2005/FQM-520 de la Junta de Andalucía y MTM2006-07932 del Ministerio de Educación y Ciencia.

Los autores agradecen a Jordi Blasco, de la UPC, los comentarios y sugerencias realizados.

Referencias

- [1] Araujo R.P., McElwain D.L.S., A history of the study of tumor growth: the contribution of mathematical modeling, *Bull. Math. Biol.*, 66, 1039-1091 (2004).
- [2] Barth, T.J. , Sethian, J.A. , Implementation of Hamilton-Jacobi and Level-Set Equations on Triangulated Domains, *von Karman Institute Lectures Series, Computational Fluid Mechanics* (1998).
- [3] Barth, T.J. , Sethian, J.A. , Numerical Schemes for the Hamilton-Jacobi and Level-Set Equations on Triangulated Domains, *J. Comp. Phys.*, 145(1), 1–40 (1998).
- [4] Bazaliy, B.V. , Friedman, A. , A Free Boundary Problem for a Elliptic-Parabolic System: Application to a Model of Tumor Growth. *Comm. Partial Differential Equations*, 28 ,3-4, 517–560, (2003).
- [5] Brooks A., Hughes T., Streamline upwind/Petrov-Galerkin formulations for convection dominated flows with particular emphasis on the incompressible Navier-Stokes equations, *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* 32, 199–259 (1982).
- [6] Cristini V., Lowengrub J., Nie Q. Nonlinear simulation of tumor growth, *J. Math. Biol* 46, 191–224 (2003).
- [7] Glowinski, R, *Numerical methods for fluids (Part 3)*, Handbook of Numerical Analysis, Vol. IX Ed. North-Holland, Amsterdam (2003).
- [8] Hoge, C.S., Murray, B.T., Sethian, J.A., Implementation of the level set method for continuum mechanics based tumor growth models, *FDMP* 1(2), 109–130 (2005).
- [9] Malidi, A., Dufour, S., N’dri, D., A study of time integration schemes for the numerical modelling of free surface flows, *Int. J. Numer. Meth. Fluids* 48(10),1123–1147 (2005).
- [10] Osher, S., Sethian, J.A., Fronts propagating with curvature-dependent speed: Algorithms based on Hamilton-Jacobi formulation, *J. Comp. Phys.* 79, 12–49 (1988).
- [11] Osher, S., Fedkiw, R., *Level Set Methods and Dynamic Implicit Surfaces*, Springer–Verlag, New York(2002).
- [12] Sethian, J.A. *Level set methods and fast marching methods. Evolving interfaces in computational geometry, fluid mechanics, computer vision, and materials science*. Second edition. Cambridge University Press, Cambridge, (1999).
- [13] Tezduyar, T.E., Finite Element Methods for Flow Problems with Moving Boundaries and Interfaces, *Archives of Computational Methods in Engineering*, 8, 83–130 (2001).