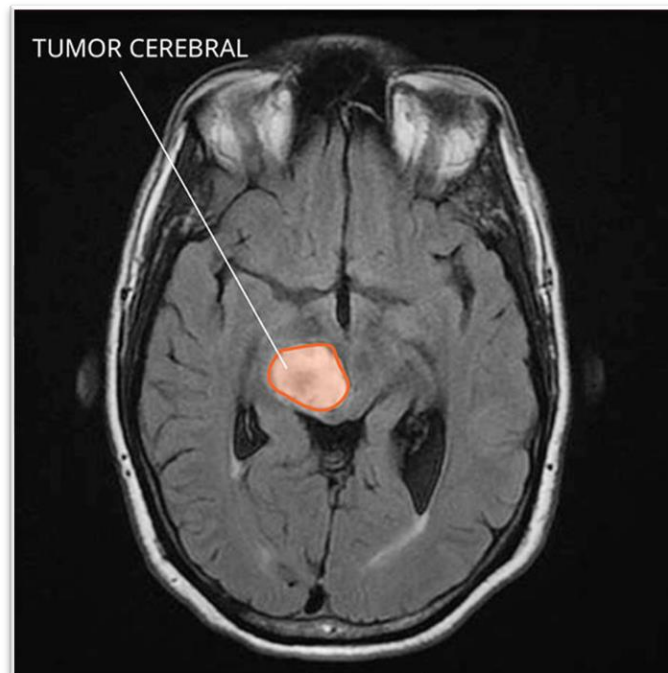


Simulación numérica de crecimiento y proliferación de tumores con la ecuación de Fisher Kolmogorov con el método FPM

Numerical simulation of tumor growth and proliferation with the Fisher Kolmogorov equation with FPM



Fuente: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2019/biopsia-liquida-infantiles-tumores-cerebrales>

Liza F. Escamilla Rodríguez^a, Felix R. Saucedo Zendejo^b

^aUniversidad Autónoma de Coahuila, Facultad de Ciencias Físico Matemáticas, Edificio "A", Unidad Camporredondo s/n, C. P. 25020, Saltillo, Coahuila, México

^bUniversidad Autónoma de Coahuila, Centro de Investigación en Matemáticas Aplicadas, Edificio "S", Unidad Camporredondo s/n, C. P. 25020, Saltillo, Coahuila, México

Correspondencia para autor: Felix R. Saucedo Zendejo
Universidad Autónoma de Coahuila
Correo electrónico: fesaucedoz@uadec.edu.mx

Resumen

Este artículo presenta la resolución numérica de la ecuación de reacción difusión de Fisher Kolmogorov, que modela el crecimiento y proliferación de tumores cancerígenos cerebrales (gliomas), mediante un método libre de Malla conocido como Conjunto de Puntos Finito (FPM), con el objetivo de evaluar su aplicabilidad para la simulación del crecimiento de gliomas y así poder proporcionar información adicional sobre las regiones del tumor que no se puede estimar o percibir a partir de las imágenes de resonancia magnética (IRM) usadas en el diagnóstico y tratamiento del cáncer. Se plantea y desarrolla la idea de usar el método FPM como una alternativa a métodos clásicos como lo es el Método de Diferencias Finitas. Una comparación entre las predicciones obtenidas con estos dos métodos es presentada. Los resultados que se obtuvieron son bastante prometedores: el método propuesto de FPM implícito puede ser aplicado para la simulación del crecimiento y proliferación de tumores cerebrales, pues la comparación de los resultados para una simulación numérica de crecimiento tumoral en un año sobre una misma región obtuvo valores bastante parecidos, obteniendo un error relativo en la última iteración de $e = 6.4 \times 10^{-4}$.

Palabras clave: cáncer, tumor, glioma, libre de malla, modelo, crecimiento, proliferación.

Abstract

This article presents the numerical resolution of the Fisher Kolmogorov reaction diffusion equation, which models the growth and proliferation of brain cancer tumors (gliomas), using a meshfree method known as the Finite Pointset Method (FPM), with the objective of evaluating its applicability for the simulation of glioma growth and thus being able to provide additional information on the regions of the tumor that cannot be estimated or perceived by the magnetic resonance images (MRI) used in the treatment and diagnosis of cancer. The idea of using the FPM method as a substitute to classical methods such the Finite Difference Method is proposed and developed. Therefore, a comparison of the results of these two methods is presented. The obtained results are quite promising: the implicit FPM method proposed can be applied to simulate the growth and proliferation of tumors, since the numerical simulation carried out for one year on the same region predicted quite similar values, and thus getting an error in the last iteration of $e = 6.4 \times 10^{-4}$.

Keywords: cancer, tumor, glioma, meshless, model, growth, proliferation.

Introducción

Los avances computacionales, combinados con las novedades en técnicas de imágenes médicas y el nuevo conocimiento acerca de la dinámica del cáncer ha promovido un interés creciente en el estudio de cáncer *in silico* (simulación matemática del cáncer) en años recientes (Ortiz, 2017). El aporte de las matemáticas en esta área se da a través de modelos y esquemas de simulación de la dinámica de crecimiento de tumores y del efecto que tendría determinada terapia sobre un paciente bajo distintas suposiciones y características (Cumsille y col., 2010).

El modelado matemático del crecimiento de tumores es uno de los enfoques más útiles y económicos para determinar y predecir el tamaño y la progresión de los tumores en geometrías realistas; estos modelos se han utilizado para obtener una idea del crecimiento y la invasión del cáncer y en el análisis del tamaño y la geometría del tumor para aplicaciones en el tratamiento y la planificación quirúrgica de esta enfermedad (Martín-Landrove, 2017). Inclusive, se ha sugerido que la solución al problema de que las IRM no detectan todas las células cancerígenas, podría ser utilizar modelos matemáticos que pudieran simular el crecimiento tumoral, incluidas las regiones del tumor que son invisibles para la imagen de resonancia magnética (Larsson, 2019).

Hoy en día, el modelado del crecimiento de tumores, y específicamente de tumores cerebrales, presenta dificultades para pasar de esquemas de simulación numérica a la práctica clínica de los pacientes, pues se trata de modelos numéricamente complejos y simulaciones costosas que pueden dificultar la integración de la práctica y la simulación.

Sin embargo, la simulación temporal del desarrollo de tumores cancerígenos es una herramienta numérica prometedora de asistencia a la planificación de terapias y de ayuda a la decisión práctica (Ortiz, 2017); además que permiten observar la evolución del tumor en cualquier momento desde que se conoce su existencia; esto no es tan sencillo en el caso de los tumores reales, pues es poca la frecuencia de las observaciones de resonancia magnética (IRM). Con el paso del tiempo, se han desarrollado distintos enfoques de solución, entre los que se encuentra el resolver ecuaciones diferenciales parciales de distintas maneras por métodos numéricos.

Los métodos libres de malla o sin malla (MLM, Meshless Methods en inglés) han sido desarrollados en las últimas décadas como una alternativa a los métodos clásicos basados en malla para la resolución de ecuaciones diferenciales parciales, ya que permiten superar algunos de los inconvenientes que dichos métodos presentan, pues la generación y gestión de mallas es a menudo la parte más difícil

y que requiere más tiempo de los procedimientos de simulación numérica. Esto se agrava aún más para geometrías complejas que dependen del tiempo. La eficiencia de la generación de mallas determina la precisión y robustez general de un proceso de simulación (Suchde y col., 2017).

La idea general de los MLM es que un dominio se reemplaza por un conjunto discreto de puntos o partículas para aproximar las derivadas espaciales de una función en un punto arbitrario a partir de los valores en la nube de puntos circundante.

Estos puntos no necesitan distribuirse regularmente y pueden ser arbitrarios. Como en los MLM no se requiere de una malla con conectividad predefinida entre los nodos del dominio, los esquemas adaptativos pueden desarrollarse fácilmente, lo que proporciona la flexibilidad de agregar o eliminar nodos donde sea y cuando sea necesario. Debido a esta ventaja y a que los nodos pueden ser creados por una computadora, a través de un algoritmo en particular de forma completamente automática, se puede ahorrar el tiempo que un diseñador invertiría en la generación de una malla convencional (Saucedo, 2015).

En pocas palabras, los Métodos libres de malla (MLM) nacieron con el propósito de eliminar parte de las dificultades asociadas a la dependencia de una malla para construir una aproximación. Son utilizados para establecer un conjunto de ecuaciones algebraicas para el dominio completo del problema, sin la necesidad de una malla predefinida (Saucedo, 2015).

Un Método de Diferencias Finitas generalizadas libre de malla (GFDM) es el así llamado Método de Conjunto de Puntos Finito (FPM) propuesto por J. Kuhnert (Tiwari y Kuhnert, 2003). FPM es un método de partículas Lagrangiano de forma fuerte que utiliza el método de interpolación de mínimos cuadrados ponderados (WLSM) para resolver ecuaciones diferenciales parciales generales y calcular derivadas espaciales (Saucedo, 2015; Saucedo y col., 2019; Saucedo y Reséndiz, 2020).

En este método, toda la información del problema, como densidad, velocidad o temperatura, es guardada en las partículas que discretizan el dominio del problema. Estas partículas pueden estar posicionadas libremente en el dominio (Tiwari y Kuhnert, 2003). Con ellas, una función y sus derivadas pueden aproximarse con mucha precisión mediante el método de mínimos cuadrados en cualesquiera de los puntos a partir de los valores discretos de las partículas en la nube de puntos circundante. Es por ello que su implementación numérica es muy sencilla, además de que las condiciones de frontera pueden ser implementadas de forma natural: las fronteras se reemplazan con un conjunto discreto de partículas frontera, por lo que

para la condición de frontera de tipo Dirichlet, los valores de frontera son asignados en cada iteración a las partículas de frontera; mientras que para la condición de frontera de tipo Neumann, se impone como restricción para que se satisfaga en la aproximación de mínimos cuadrados (Kuhnert y col., 2017).

FPM ha demostrado ser muy superior a las técnicas comunes basadas en malla y algunas otras técnicas libres de malla para el modelado de problemas multifásicos aplicados al reabastecimiento de combustible en automóviles, en problemas de dinámica de gases aplicados a la simulación del despliegue de bolsas de aire en automóviles, a problemas de flujos de fluido incompresibles aplicados a procesos de fundición en vidrio, a problemas de mecánica de suelos, a problemas de corte y a la simulación del viaje de automóviles a través de cuerpos de agua (Tiwari y Kuhnert, 2003; Jefferies y col., 2015), por mencionar algunos (Saucedo, 2015). Además, el FPM también se utiliza como base numérica de dos herramientas de simulación sin malla utilizadas comercialmente: NOGRID (Moller y Kuhnert, 2007), y el módulo sin malla de VPS-PAMCRASH (Suchde y col., 2017). Sin embargo, la aplicación de este método novedoso en biología y medicina no ha sido reportada.

Por lo tanto, en este documento se plantea resolver numéricamente la ecuación de Fisher-Kolmogorov mediante el método numérico libre de malla del Conjunto de Puntos Finito (FPM), con el propósito de evaluar su aplicabilidad para la simulación del crecimiento de tumores cancerígenos cerebrales (gliomas) y así poder proporcionar información adicional sobre las regiones del tumor que no se puede estimar a partir de las imágenes de resonancia magnética (IRM).

Marco teórico y Métodos

Modelo Matemático

Un modelo de elección popular que se puede usar para describir cómo cambia la densidad de las células cancerosas temporal y espacialmente siguiendo la forma con la que las células migran y proliferan es la ecuación de Fisher (Swanson y col., 2008; Gerlee y Nelander, 2012; Swan y col., 2018), una ecuación diferencial parcial que para un modelo tumoral puede expresarse de manera general como

$$\frac{\partial u(x, t)}{\partial t} = \nabla \cdot [D(x)\nabla u(x, t)] + \rho u(x, t)[1 - u(x, t)] \quad (1)$$

donde $u(x, t)$ es la densidad proporcional de células cancerosas en el espacio x (mm) y t (años). $D(x)$ es el coeficiente de difusión que rige el término de migración ($\text{mm}^2/\text{años}$), ρ es la tasa de proliferación tumoral en unidades de (día^{-1}), gobernada por una capacidad de carga de tumor de tejido u_m ; es decir, es la tasa de crecimiento en (años^{-1}). La razón por la que $u(x, t)$ es una densidad celular

proporcional es porque es relativa a una capacidad de carga u_m que es la cantidad límite de células cancerosas ($\#$ células cancerosas/mm³) (Swanson y col., 2008); $u(x, t)$ es, por lo tanto, una proporción, que varía de 0 a 1 (Larsson, 2019).

Dado que la ecuación (1) previamente presentada es difícil y computacionalmente compleja de resolver, se considerarán algunas simplificaciones:

Una suposición será considerar un valor constante del coeficiente de difusión en el espacio, $D(x) = D$. Usando esta aproximación, la ecuación de Fisher-Kolmogorov se puede escribir como,

$$\frac{\partial u(x, t)}{\partial t} = D\nabla^2 u(x, t) + \rho u(x, t)[1 - u(x, t)] \quad (2)$$

y si el operador nabla está en coordenadas cartesianas

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} \right) + \rho u(A - u), \quad (3)$$

donde $\rho u(A - u)$ representa la proliferación que es la razón de nacimiento y muerte de células tumorales y $\Delta u = \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2}$ representa la migración o difusión de las células tumorales una vez que han crecido lo suficiente.

Usualmente, la ecuación de Fisher (3) se resuelve en conjunto con condiciones de frontera tipo Neumann. El motivo para la elección de estas condiciones de frontera es la suposición de un área cerrada, por lo que no debe existir migración a través de las fronteras lo cual se representa como

$$\frac{\partial u}{\partial \mathbf{n}} = 0 \text{ cuando } \mathbf{x} \in \partial\Omega$$

Esta ecuación es un buen ejemplo de una ecuación de reacción-difusión no lineal, y una de sus aplicaciones se da en el modelado de tumores cerebrales debido a la falta de metástasis, lo que explica la elección de estas condiciones de frontera (Gómez, 2000).

La introducción del término de difusión produce la ecuación diferencial parcial (3) que, en contraste con la ecuación diferencial ordinaria de crecimiento logístico, no puede ser generalmente resuelta analíticamente (Gómez, 2000).

En este trabajo serán considerados las características más básicas en los gliomas, en específico la proliferación y difusión, a través de la ecuación de Fisher-Kolmogorov con el objetivo de modelar la dinámica de un grupo de células cancerígenas en el tiempo y el espacio, que pueden proliferar y difundirse en dos dimensiones (2D).

Experimentación computacional

La simulación temporal del avance de gliomas constituye una herramienta prometedora de asistencia a la planificación de terapias y de apoyo en la decisión clínica, por lo que en este documento se trabaja un nuevo enfoque al aplicar un método libre de malla conocido como FPM (Conjunto de Puntos Finito) a la ecuación de Fisher como una alternativa potencial a los métodos tradicionales basados en mallas.

Enfoque FPM para EDPs elípticas generales

Las ecuaciones de Poisson se han estudiado previamente en Tiwari y Kuhnert (Saucedo y col., 2019). Este esquema eventualmente conduce a una nueva formulación para resolver ecuaciones diferenciales parciales elípticas generales como:

$$Af + B \cdot \nabla f + C \nabla^2 f = D \quad (4)$$

con condiciones de frontera tipo Dirichlet o Neumann, $f = E$ o $\frac{\partial f}{\partial n} = E$ en $\partial\Omega$, respectivamente.

Siguiendo su trabajo, se presenta la correspondiente discretización FPM bajo este escenario: en la representación FPM para una ecuación elíptica general, la ecuación (4) debe tomarse junto con el sistema de n expansiones en serie de Taylor de $f(x_i)$ alrededor de x . En este caso, las matrices que se necesitan calcular por cada partícula en Ω toman la siguiente forma:

Si $x_i \in \Omega$, entonces

$$M = [s_1, s_2, \dots, s_{np}, s_e]^T,$$

$$b = [f(x_1), f(x_2), \dots, f(x_{np}), D]^T,$$

y

$$W = \text{diag}(w_1, w_2, \dots, w_{np}, 1),$$

donde

$$s_e = [A, B_1, B_2, B_3, C, 0, 0, C, 0, C]^T.$$

Si $x_i \in \partial\Omega$, adicionalmente, se deben añadir las condiciones de frontera correspondientes. En el caso de las condiciones de frontera tipo Dirichlet, se añaden las siguientes filas a las matrices M y W respectivamente,

$$[1, 0, 0, \dots, 0] \text{ y } [0, 0, 0, \dots, 1]$$

mientras que E es agregado al vector b .

Similarmente, en el caso de condiciones de frontera tipo Neumann, se añaden las siguientes filas a M y W respectivamente,

$$[0, n_1, n_2, n_3, 0, \dots, 0] \text{ y } [0, 0, 0, \dots, 1]$$

donde $n = [n_1, n_2, n_3]^T$ denota el vector ortonormal hacia afuera de la frontera, mientras que E es agregado al vector b .

Considerando la solución de mínimos cuadrados móviles,

$$a = (M^T W M)^{-1} (M^T W) b, \quad (5)$$

se toma $q = [q_1, q_2, \dots, q_{10}]^T$ que denota la primera fila de $(M^T W M)^{-1}$ y resolviendo los términos en (5), se puede ver que surge la siguiente ecuación lineal,

$$\begin{aligned} f(x_j) - \sum_{i=1}^{n(j)} w_i (q_1 + q_2 \Delta x_{1i} + q_3 \Delta x_{2i} \\ + q_4 \Delta x_{3i} + q_5 \Delta x_{11i} + q_6 \Delta x_{12i} \\ + q_7 \Delta x_{13i} + q_8 \Delta x_{22i} + q_9 \Delta x_{23i} + q_{10} \Delta x_{33i}) f(x_i) \\ = [Aq_1 + B_1 q_2 + B_2 q_3 + B_3 q_4 + (q_5 + q_8 + q_{10}) C] D \\ + (n_1 q_2 + n_2 q_3 + n_3 q_4) E, \end{aligned} \quad (6)$$

donde $f(x_j)$ denota el valor desconocido de la función en la partícula j y $n(j) = np$ el número de j ésimas-partículas vecinas. Si la partícula x_j está en una frontera tipo Dirichlet, (6) se convierte en $f(x_j) = E$.

Como (6) son válidos para $j = 1, 2, \dots, N$, esto puede acomodarse en un sistema de ecuaciones lineales disperso $L\tilde{f} = o$, que puede resolverse mediante métodos iterativos.

Por lo tanto, todo tipo de ecuaciones tales como (4) pueden ser resueltas por este medio, simplemente agregando valores apropiados a los sistemas de ecuaciones (Saucedo y col., 2019).

Método de Euler para una ecuación diferencial ordinaria de crecimiento logístico

Para poder aplicar el método descrito con anterioridad a la ecuación de Fisher, es necesario realizar una discretización temporal de las derivadas involucradas. Para ello consideremos inicialmente la solución numérica de la siguiente ecuación diferencial ordinaria:

$$\frac{dy}{dt} = y(1 - y) \quad (7)$$

con condición inicial $y_0 = f(t_0)$. El algoritmo del método de Euler se basa en la aproximación:

$$y(t + h) \approx y(t) + h \cdot y'(t) = y(t) + h \cdot y(t)[1 - y(t)]$$

para un valor de h pequeño.

Primero se toma un conjunto de instantes de tiempo $t_n = t_0 + nh$ y se define $y_0 = y(t_0)$. A continuación, se define el valor de los puntos y_n de forma recursiva, mediante el esquema numérico:

$$y_{n+1} = y_n + h \cdot y_n(1 - y_n) \quad (8)$$

Método de Euler para la parte temporal de la ecuación de Fisher en dos dimensiones.

Usando la formula anterior es posible aproximar la parte temporal de la ecuación (3). Si se considera el esquema de Fisher previamente mencionado, sin la parte espacial $D(u_{xx} + u_{yy})$, se obtiene la ecuación diferencial parcial:

$$\frac{\partial u(x, t)}{\partial t} = \rho u(x, t)[A - u(x, t)] \quad (9)$$

con condición inicial $u(x, 0) = f(x)$. Por lo tanto, se tiene $u_0 = u(x, 0) = f(x)$ y $t_0 = 0$. Análogamente al análisis realizado a la EDO (7), se toman los instantes de tiempo $t_n = t_0 + nh = nh$, con $n \in \mathbb{N}$.

Se define ahora el valor de $u(x, t + h) \approx u_{n+1}$ de manera recursiva mediante el esquema numérico del método de Euler:

$$u_{n+1} = u_n + h[\rho u_n(A - u_n)] \quad (10)$$

para un valor h pequeño.

Enfoque FPM con Euler para la ecuación de Fisher en dos dimensiones

Considerando ahora la parte espacial $D(u_{xx} + u_{yy})$, se toma la aproximación de la parte temporal previamente calculada, la ecuación (10) y se obtiene la siguiente EDP a resolver:

$$u_{n+1} = u_n + h[\rho u_n(A - u_n)] + hD(u_{xx} + u_{yy}) \quad (11)$$

o lo que es lo mismo,

$$u_{n+1} = u_n + h[\rho u_n(A - u_n)] + hD \left(\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} \right) \quad (12)$$

con condiciones de frontera de tipo Neumann.

La ecuación (12) ahora puede ser resuelta mediante el método FPM descrito previamente. Conforme a la teoría escrita sobre las EDPs elípticas, para resolver la EDP (12) se harían las siguientes especificaciones al método FPM, además de tomar en cuenta la adaptación del método de 3 a 2 dimensiones.

Las matrices que se necesitan calcular por cada partícula en Ω toman la siguiente forma:

Si $x_i \in \Omega$, entonces

$$M = [s_1, s_2, \dots, s_{np}, s_e]^T,$$

con

$$s_e = [1, 0, 0, -hD, 0, -hD]^T,$$

mientras que

$$b = [f(x_1), f(x_2), \dots, f(x_{np}), u_n + h(\rho u_n(A - u_n))]^T,$$

pues $D = u_n + h[\rho u_n(A - u_n)]$, y

$$W = \text{diag}(w_1, w_2, \dots, w_{np}, 1).$$

Si $x_i \in \partial\Omega$,

como se tienen condiciones de frontera tipo Neumann, se añaden las siguientes filas a M y W respectivamente,

$$[0, n_1, n_2, n_3, 0, \dots, 0] \text{ y } [0, 0, 0, \dots, 1]$$

donde $n = [n_1, n_2]^T$ denota el vector ortonormal hacia afuera de la frontera, mientras que $E = 0$ es agregado al vector b .

Es importante mencionar que para que el método sea más preciso a la hora de resolver numéricamente el modelo planteado, es necesario añadir una condición de frontera tipo Dirichlet, pues se aplicará el Método de FPM implícito y se necesita fijar la solución en el espacio. Los valores de esta condición de frontera se extraen de los valores obtenidos por Gómez Gómez en cada paso temporal (Gómez, 2000).

Resultados y Discusión

Se aplicó el método numérico FPM implícito a la ecuación de Fisher-Kolmogorov para calcular una solución aproximada a esta ecuación y comparar el resultado obtenido con el Método de Diferencias Finitas (IMEX) usado en (Gómez, 2000); con el fin de evaluar la aplicabilidad de FPM para la simulación del crecimiento de gliomas. Para efectos de este documento, se usan parámetros y valores iniciales encontrados en la literatura; en específico, del documento de Gómez Gómez, los cuales son representativos para una amplia gama de gliomas (Gómez, 2000).

Se considera la ecuación de Fisher-Kolmogorov en dos dimensiones presentada en capítulos anteriores, la ecuación (3), con el propósito de modelar la evolución de un tumor único en el lapso de tiempo de un año con una proliferación $\rho = 10$ y difusión $D = 1$, los cuales cumplen $D = 1 \in [1, 10^3]$ mm²/año y $\rho = 10 \in [10^{-1}, 10^2]$ año⁻¹.

La región espacial $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ donde se resuelve la ecuación es un cuadrado de lado $L = 6$ cm. Inicialmente se impone una condición dada por la función

$$u_0(x) = U_0 e^{-\frac{x^2}{\sigma}}$$

la cual asume que las células tumorales están distribuidas en el tejido siguiendo una distribución Gaussiana y donde su amplitud $0 < U_0 < 1$ se encuentra dentro del rango de valores $U_0 \in [10^{-3}, 10^{-1}]$; en específico, se usa $U_0 = 0.1$.

Además, el parámetro σ es elegido de tal forma que la distribución inicial del tumor en el espacio esté confinada en una región lo suficientemente pequeña, por lo que se toma como $\sigma = 0.1$.

En las fronteras se consideran condiciones de tipo Neumann dadas por

$$\frac{\partial u}{\partial \vec{n}}|_{\partial\Omega} = 0$$

donde \vec{n} es un vector normal saliente en $\partial\Omega$.

El intervalo de tiempo a explorar es $t \in [0, T]$ con $T = 1 \in [10^{-1}, 10]$ años; el cual se particionará en $m_t = 30$ pasos; y cada paso temporal será $h_t = \frac{T}{m_t - 1} = \frac{1}{29}$.

Se implementó en Matlab el método FPM implícito con el Método de Euler para la resolución numérica de (3). Primero se calcula la región Ω , obteniendo el cuadrado de lado $L = 6$ cm mostrado en la Figura 1.

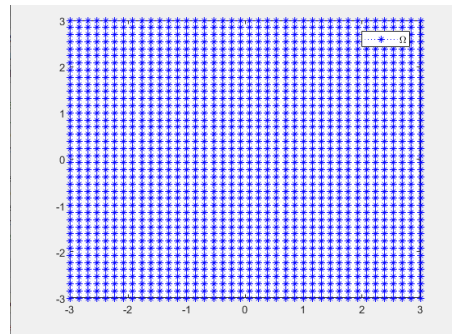


Figura 1. Discretización de Ω .

Fuente: *Elaboración propia*

Seguido de ello, se calcula la distribución inicial mostrada en la Figura 2.

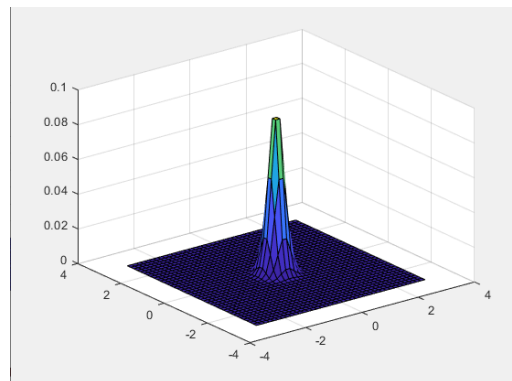


Figura 2. Distribución inicial.

Fuente: *Elaboración propia*

Después, se observó la evolución de la densidad tumoral en cuatro periodos de tiempo, de 3 meses de longitud cada uno, lo cual se aprecia en las Figuras 3 - 6.

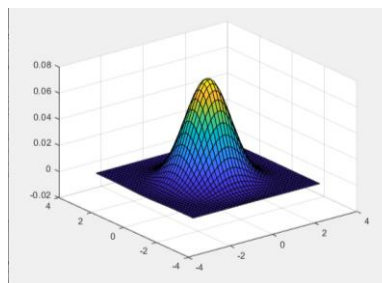


Figura 3. Distribución después del periodo 0-3 meses

Fuente: *Elaboración propia*

Las observaciones son análogas a la tesis de Gómez Gómez (Gómez, 2000). En los primeros tres meses, el cáncer ha proliferado muy poco (alcanza un 4% del tejido aproximadamente) y sin embargo ya empieza a difundirse. Además, en este momento es cuando se tiene la diferencia más considerable entre ambos métodos, siendo el resultado obtenido por parte de Diferencias Finitas una cobertura del tejido del 6% aproximadamente contra un 4% aproximado obtenido en FPM.

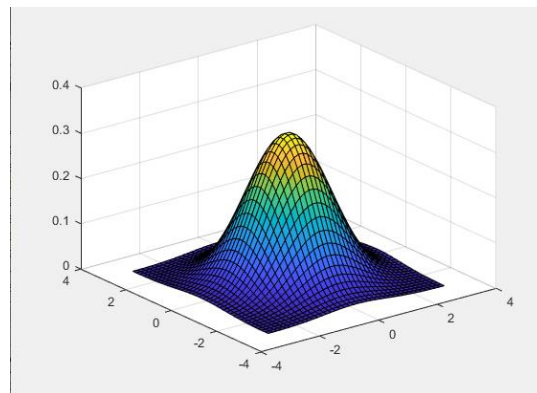


Figura 4. Distribución después del periodo 3-6 meses

Fuente: Elaboración propia

Después de pasado medio año, la proliferación es mucho mayor y empiezan a notarse sus efectos sobre la región (cubre un 20% del tejido aproximadamente) y continúa difundiéndose. Los valores obtenidos con FPM pasan a ser bastante parecidos a los que se tienen con Diferencias Finitas; obteniendo un error entre ellos de 2.82×10^{-2} .

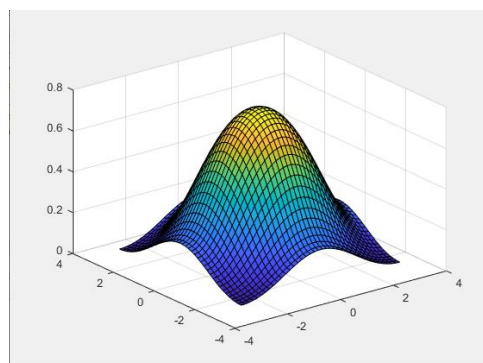


Figura 5. Distribución después del periodo 6-9 meses

Fuente: Elaboración propia

Después de nueve meses, cubre aproximadamente la mitad del tejido y alcanza casi toda la región Ω . Los valores obtenidos con FPM mejoran aún más; obteniéndose un error entre FPM y Diferencias Finitas de 5.47×10^{-3} ; por parte de las gráficas se tienen formas bastante parecidas.

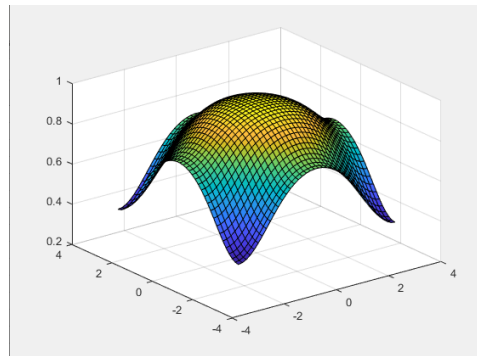


Figura 6. Distribución después del periodo 9-12 meses

Fuente: Elaboración propia

Finalmente, se puede apreciar cómo al finalizar el primer año, el tumor ha difundido completamente y su valor es aproximadamente $u = 0.75$ siendo 1 el máximo valor que puede alcanzar. Asimismo, el error se vuelve aún más pequeño entre ambos métodos ($e = 6.4 \times 10^{-4}$; de tal manera que las gráficas obtenidas parecen idénticas).

Comparación de resultados en subconjuntos de Ω

Ahora se muestran los resultados encontrados de la resolución aproximada de la ecuación de Fisher por ambos métodos: FPM implícito, trabajado en este documento, y Diferencias Finitas (Método IMEX), trabajado en Gómez, en 4 subconjuntos de la región Ω , con 40 puntos cada uno como se aprecia en las Figuras 7 - 10, donde se pueden visualizar cuantitativamente ambos resultados (Gómez, 2000).

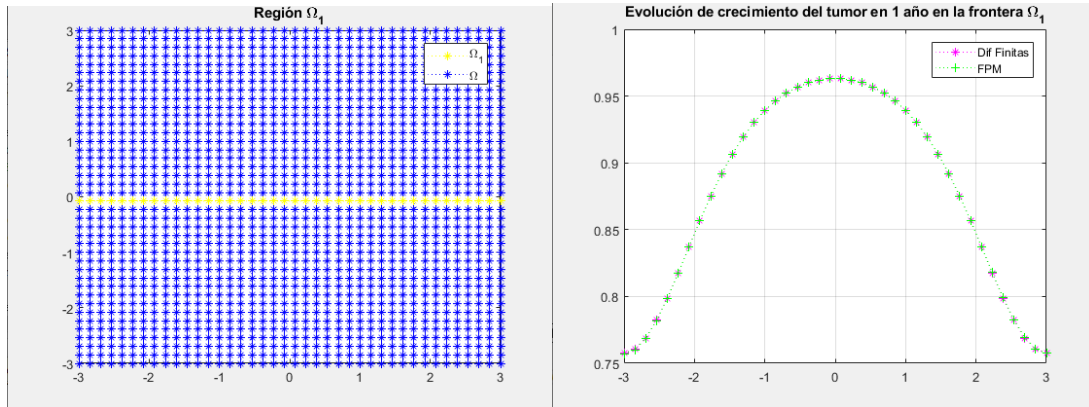


Figura 7. Región Ω_1 : corte horizontal a la mitad de la región Ω .

Fuente: Elaboración propia

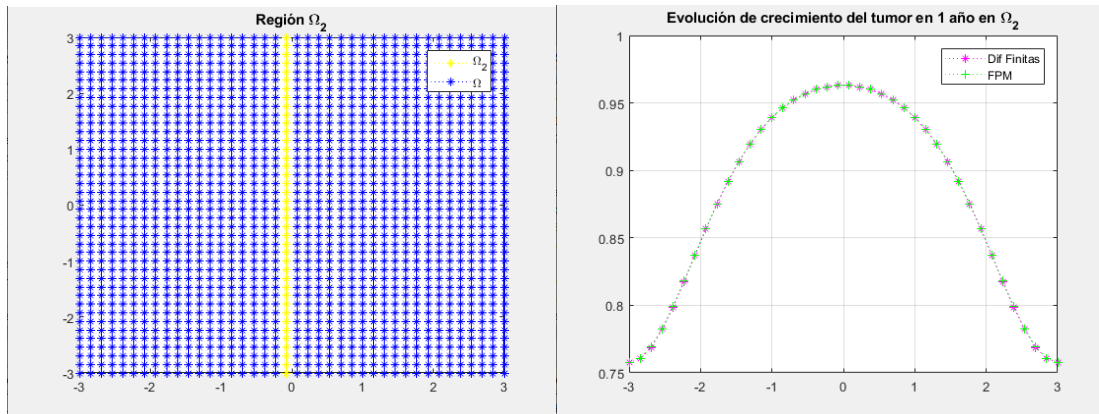


Figura 8. Región Ω_2 : corte vertical a la mitad de la región Ω .

Fuente: Elaboración propia

En las primeras dos regiones correspondientes las Figuras 7 y 8 se puede notar que los resultados entre métodos son bastante parecidos; en ellas es posible ver que la mayoría de los puntos son interiores, los cuales al calcular la solución se comportan de buena manera, además que se analiza la parte “central” de la región Ω . El error para estos subconjuntos es $e = 1.322 \times 10^{-4}$ en ambos casos.

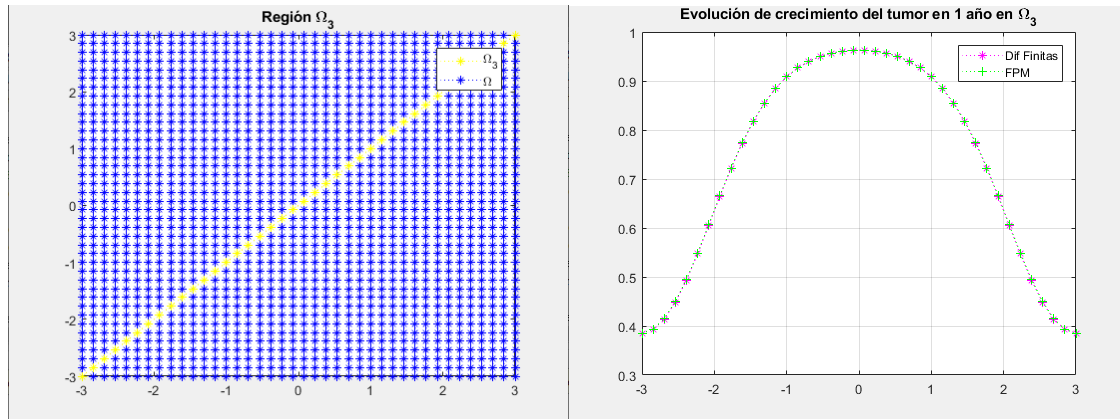


Figura 9. Región Ω_3 : corte diagonal de la región Ω .

Fuente: Elaboración propia

Para el caso mostrado en la Figura 9 se puede ver que las aproximaciones de ambos métodos varían de manera un poco más notable cuando se comparan con las dos figuras previas, teniendo un error entre los métodos $e = 8.38 \times 10^{-4}$.

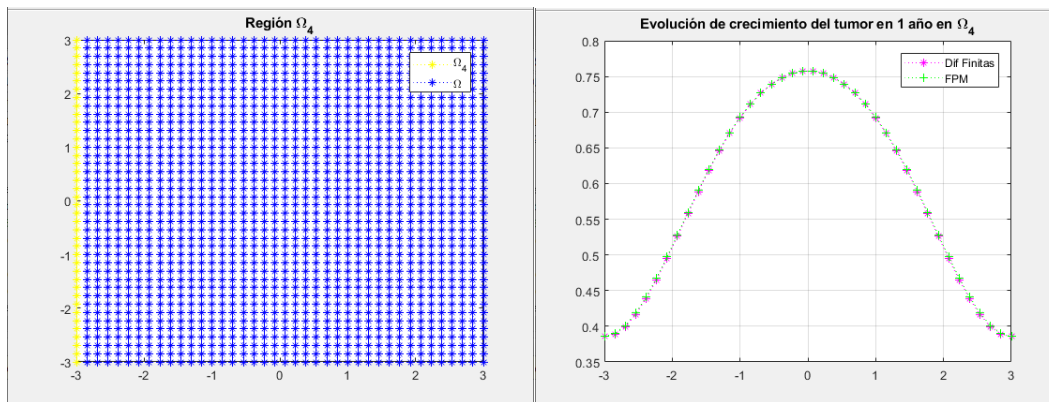


Figura 10. Región Ω_4 : corte vertical en la frontera izquierda de la región Ω .

Fuente: Elaboración propia

Finalmente, para la región Ω_4 mostrada en la Figura 10 se elige el corte vertical en la frontera pues las orillas de la región Ω son partes críticas al calcular la solución numérica debido a que en esa región se da la incorporación de las condiciones de frontera. Como era de esperarse, este subconjunto es el que tiene un mayor error $e = 1.723 \times 10^{-3}$, ya que se trabaja con más puntos en la orilla que en cualquier otro subconjunto de la región y se tiene una condición de frontera tipo Neumann.

Se presenta un análisis más profundo del error global entre el método FPM y Diferencias Finitas. Par ello se compara el error relativo entre las soluciones arrojadas en ambos métodos cuando se simula el crecimiento del tumor a lo largo de un año $T = 1$ con un paso temporal de $h_t = \frac{1}{29}$ a lo largo de 30 iteraciones de tiempo.

Para ello se utilizó la siguiente fórmula para el cálculo del error

$$e_j = \frac{\sum_{i=1}^N |u_i^{DF} - u_i^{FPM}|}{\sum_{i=1}^N |u_i^{DF}|} \quad j = 1:30.$$

Los resultados a lo largo de un año se muestran en la Figura 11.

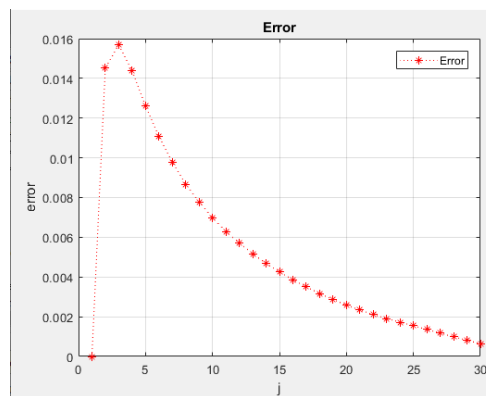


Figura 11. Cálculo del error en 30 pasos temporales

Fuente: Elaboración propia.

La primera iteración $j = 1$, es la que representa la condición inicial (previamente definida) en ambos métodos, y como es la misma, el error que se obtiene es $e_1 = 0$. A partir de $j > 3$, se observa que el error va siendo menor conforme se recorren los pasos temporales de manera eficiente, pues en 7 iteraciones pasó de ser $\times 10^{-2}$ a $\times 10^{-3}$, y se volvió $\times 10^{-4}$ a partir de $j = 28$, hasta llegar a un año ($j = 30$), donde el error pasó de ser por más alto de 1.5689×10^{-2} a un mínimo de 6.402×10^{-4} .

Por lo tanto, se puede observar que el método propuesto de FPM implícito presenta una buena precisión ya que los valores obtenidos son muy similares y se acercan cada vez a los correspondientes obtenidos con Diferencias Finitas. Por lo tanto, FPM implícito sí puede ser aplicado para la simulación del crecimiento y proliferación de tumores cancerígenos cerebrales, pues la simulación numérica realizada para $T = 1$ año y sobre la misma región que en Diferencias Finitas (Ω) para la ecuación de Fisher produce valores con una precisión similar, teniendo un error en la última iteración de 6.4×10^{-4} , una cantidad bastante pequeña. Para mayores

detalles de la validación de FPM para el modelado de crecimiento y proliferación de tumores referimos al lector a (Escamilla, 2021).

Conclusiones

Los modelos matemáticos son idealizaciones de una biología subyacente mucho más compleja, pero tienen utilidad cuando pueden capturar características esenciales del fenómeno en estudio (Hathout y col., 2015); en este caso, el cáncer cerebral.

El modelo de reacción-difusión con crecimiento logístico conocido como la ecuación de Fisher-Kolmogorov proporciona una evolución de la densidad de las células tumorales con respecto al tiempo, donde el tumor crece en el espacio. Si bien el modelo no es del todo realista, ayuda a lograr el propósito general del modelado matemático, que es capturar algunas características representativas del comportamiento del tumor que pueden ayudar a guiar la terapia o predecir el pronóstico del paciente (Hathout y col., 2015).

Es claro que el progreso en el modelado matemático, de la mano de los continuos avances en imágenes de resonancia magnética (IRM) continuará transformando la comprensión de la dinámica tumoral del cáncer, lo que conducirá a mejoras en el entendimiento, diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades.

Este documento representa un primer acercamiento a la resolución numérica de la ecuación de Fisher Kolmogorov por medio del método libre de malla FPM. De acuerdo con los resultados numéricos, se encontró que la ecuación de Fisher sí puede ser resuelta numéricamente mediante el método libre de malla FPM con bastante precisión, lo cual amplía las posibilidades y opciones de resolución de este tipo de modelos y con ello se tiene una nueva herramienta numérica prometedora que amplía el campo de aplicación de las matemáticas en la biología y la medicina.

Como trabajo futuro es de interés la inclusión de nuevos parámetros y modelos que incluyan en el efecto de terapias durante el tratamiento de cáncer, así como también, extender el esquema de simulación a tres dimensiones y mejorar su precisión para conseguir mejores aproximaciones.

Referencias

- Cumsille, P., Conca, C., Quiñiao, C., & Collin, T. (2010). *Modelamiento matemático de crecimiento de tumores, acoplado con angiogénesis tumoral y su uso en la investigación de nuevas estrategias de tratamiento del cáncer*. Workshop Iberoamericano de Matemáticas Aplicadas (págs. 1-14). Chillán, Chile.
- Escamilla Rodriguez, L. (2021). *Modelación de crecimiento y proliferación de tumores con la ecuación de reacción difusión en su versión Fisher Kolmogorov*. Tesis de Licenciatura: Facultad de Ciencias Físico Matemáticas, UAdeC.
- Gerlee, P., & Nelander, S. (2012). The Impact of Phenotypic Switching on Glioblastoma Growth and Invasion. *PLOS Computational Biology*. 8(6):e1002556.
- Gómez Gómez, M. (2000). *Modelos matemáticos en oncología. Simulación numérica*. España: Universidad de Zaragoza, Facultad de Ciencias.
- Hathout, L., Ellingson, B. M., Cloughesy, T., & Pope, W. B. (2015). A novel bicompartamental mathematical model of glioblastoma multiforme. *International Journal of Oncology*. 46(2): 825-832.
- Jefferies, A., Kuhnert, J., Aschenbrenner, L., & Giffhorn, U. (2015). *Finite Pointset Method for the Simulation of a Vehicle Travelling Through a Body of Water*. M. Griebel, M. A. Schweitzer (Eds.), *Meshfree Methods for Partial Differential Equations VII, Lecture Notes in Computational Science and Engineering*, Springer.
- Kuhnert, J., Michel, I., & Mack, R. (2017). *Fluid structure interaction (FSI) in the meshfree finite pointset method (FPM): Theory and applications*. International Workshop on Meshfree Methods for Partial Differential Equations (págs. 73-92). Alemania: Springer.
- Larsson, J. (2019). *Solving the Fisher Equation to Capture Tumour Behaviour for Patients with Low Grade Glioma*. Gothenburg, Suecia: Chalmers University of Technology.
- Martín-Landrove, M. (2017). Reaction-Diffusion Models For Glioma Tumor Growth. *Center for Medical Visualization, National Institute for Bioengineering (INABIO)*, 1-22.
- Moller, A., & Kuhnert, J. (2007). Simulation of the glass flow inside a floating process / Simulation de lecoulement du verre dans le procede float. *Revue Verre*. 13(5):28-30.

- Ortiz Pla, J. (2017). *Desarrollo e implementación de un modelo matemático multiescala de crecimiento de glioblastoma y radioterapia, inicializado a partir de imágenes de resonancia magnética*. España: Universidad Politécnica de Valencia.
- Saucedo Zendejo, F. (2015). *Modelación Matemática y Simulación de Flujo incomprensible utilizando Métodos libres de malla en el proceso de llenado de moldes en la fundición de metales*. Saltillo, México: ITS.
- Saucedo Zendejo, F. R., & Reséndiz Flores, E. O. (2020). Meshfree numerical approach based on the Finite Pointset Method for static linear elasticity problems. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. 372:113367.
- Saucedo Zendejo, F. R., Reséndiz Flores, E. O., & Kuhnert, J. (2019). Three-dimensional flow prediction in mould filling processes using a GFDM. *Computational Particle Mechanics*. 6(3):411-425.
- Suchde, P., Kuhnert, J., Schroder, S., & Klar, A. (2017). A Flux Conserving Meshfree Method for Conservation Laws. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*. 112(3):238-256.
- Swan, A., Hillen, T., Bowman, J. C., & Murtha, A. D. (2018). A Patient-specific Anisotropic Diffusion Model for Brain Tumor Spread. *Bulletin of Mathematical Biology*. 80(5):1259-1291.
- Swanson, K. R., Rostomily, R. C., & Alvord, E. C. (2008). A mathematical modelling tool for predicting survival of individual patients following resection of glioblastoma: a proof of principle. *British Journal of Cancer*. 98(1):113-119.
- Tiwari, S., & Kuhnert, J. (2003). *Particle Method for Simulation of Free Surface Flows*. USA: T. Y. Hou, E. Tadmor (Eds.), Hyperbolic Problems: Theory, Numerics, Applications, Proceedings of the Ninth International Conference on Hyperbolic Problems held in CalTech, Pasadena, March 25–29.