



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIEROS  
INDUSTRIALES VALENCIA

**TRABAJO FIN DE GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA**

**DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE UN  
MODELO MATEMÁTICO MULTIESCALA DE  
CRECIMIENTO DE GLIOBLASTOMA Y  
RADIOTERAPIA, INICIALIZADO A PARTIR  
DE IMÁGENES DE RESONANCIA  
MAGNÉTICA**

AUTOR: Juan Ortiz Pla

TUTOR: Juan Miguel García Gómez

**Curso Académico: 2016-17**



# Agradecimientos

A mis padres, José María y Amparo, a mis hermanos José María y Pablo, y a Teresa. A mis compañeros de ingeniería biomédica, en particular a Jordi, Pablo y Pedro. Al grupo de investigación IBIME y en especial a Juan Miguel, Elies y Javi.

Muchísimas gracias a todos. Una parte de este trabajo es vuestro.



# Resumen

El glioblastoma es una neoplasia maligna que afecta a las células gliales. Representa el 15 % de los tumores intracraneales y cuenta con un mal pronóstico, siendo 14 meses la supervivencia media. Se trata de tumores heterogéneos e invasivos en los que la detección del área invadida resulta difícil. Son necesarias nuevas técnicas de análisis y modelos que ayuden a avanzar en la caracterización de esta patología.

El presente trabajo se centra en los modelos matemáticos multiescala de crecimiento de glioblastoma y en su aplicación a casos reales mediante la incorporación de la información contenida en las imágenes biomédicas del paciente. Tras un análisis del estado del arte de los modelos de crecimiento, se propone una variante del modelo PIHNA que incluye los procesos de proliferación celular, invasión por difusión y quimiotaxis, muerte celular, hipoxia, angiogénesis y cambio en la expresión fenotípica mediada por la hipoxia. También se incluye el efecto de la radioterapia mediante el modelo lineal cuadrático de daño celular frente a dosis de radiación. El modelo se resuelve mediante un software de simulación implementado y optimizado ad-hoc para el sistema de ecuaciones resultante.

Se propone una metodología de inicialización de las variables del modelo de crecimiento a partir de la caracterización espaciotemporal del frente de invasión tumoral. Esta metodología propia, supone una mejora frente a la alternativa previa en cuanto a estabilidad numérica y resultado final de la simulación.

Finalmente, la aplicación del modelo y de la metodología de inicialización a casos reales aporta unos resultados muy positivos sobre la capacidad predictora del modelo propuesto: índice Dice de 0.8292, sensibilidad del 93 % y precisión del 74 %.

**Palabras Clave:** glioblastoma, modelado matemático, modelado multiescala, crecimiento tumoral, hipoxia, angiogénesis, invasión, proliferación



# Resum

El glioblastoma es una neoplàsia maligna que afecta a les cèl·lules gials. Representa el 15 % dels tumors intracranials i conta amb un roïn pronosticm siguent 14 messos la supervivència mitjana. Es tracta de tumors heterogenis i invasius en els que la detecció del àrea invadida resulta difícil. Són necessàries noves tècniques d'anàlisi i models que ajuden a avançar en la caracterització d'aquesta patologia.

El present treball es centra en els models matemàtics multiescala de creixement de glioblastoma i en la seua apliació a casos reals mitjançant la incorporació de la informació continguda en les imatges biomèdiques del pacient. Després d'un anàlisi de l'estat de l'art dels models de creixement, es proposa una variant del model PIHNA que inclou els processos de proliferació cel·lular, invasió per difussió i quimiotaxi, mort cel·lular, hipòxia, angiogènesi i canvi en la expressió fenotípica mediada per la hipòxia. També s'inclou el efecte de la radioteràpia mitjançant el model lineal quadràtic de dany cel·lular front a dosi de radiació. El model es resol mitjançant un software de simulació implementat i optimitzat ad-hoc per al sistema de ecuacions resultant.

Es proposa una metodologia de inicialització de les variables del model de creixement a partir de la caracterització espaciotemporal del front d'ona de invasió tumoral. Esta metodologia pròpia, suposa una millora front a l'alternativa prèvia en quant a estabilitat numèrica i resultat final de la simulació.

Finalment, l'aplicació del model i de la metodologia de inicialització a casos reals aporta uns resultats molt positius sobre la capacitat predictoradel model proposat: index Dice de 0.8292, sensibilitat del 93 % i precisió del 74 %.

**Paraules clau:** glioblastoma, modelat matemàtic, modelat multiescala, creixement tumoral, hipòxia, angiogènesi, invasió, proliferació



# Summary

Glioblastoma is a malignant neoplasm of the glial cells. It represents 15% of the intracranial tumors and it has a bad prognosis, being 14 months the average survival time. It is a heterogeneous and invasive tumor in which detection of the invaded area is a challenge. There is the necessity of new techniques of analysis and models to help move further in the characterization of this pathology.

This present work focuses on multiscale mathematical models of glioblastoma growth and their application to real cases through the incorporation of the information contained in biomedical images of the patients. After an analysis of the current state of the art of growth models, a variation of the PIHNA model is proposed, which includes the processes of cell proliferation, invasion through diffusion and chemotaxis, cellular death, hypoxia, angiogenesis and phenotype switch mediated by hypoxia. It also includes the effect of radiotherapy with the linear quadratic model of cellular damage in response to radiation dose. The model is solved by a simulation software implemented and optimized ad-hoc for the resulting system of equations.

A novel initialization methodology is proposed for the variables of the growth model resulting from the spatiotemporal characterization of the tumoral invasive wavefront. This own methodology is an improvement in front of the previous alternative in terms of numeric stability and final outcome of the simulation.

Finally, the application of the model and the initialization methodology to real cases yields very positive results about the predictive capability of the proposed model: Dice index of 0.8292, sensibility of 93% and precision of 74%.

**Keywords:** glioblastoma, mathematical modelling, multiscale modelling, tumor growth, hypoxia, angiogenesis, invasion, proliferation



# Índice general

Resumen	III
Índice general	XI
I Memoria	1
Lista de Acrónimos	3
Índice de figuras	5
1 Introducción	7
1.1 Motivación y objeto del estudio	7
1.2 Hipotesis y objetivos.	8
1.3 Contribuciones.	8
1.4 Estructura del documento	9
2 Revisión del estado del arte de modelos de crecimiento tumoral	11
2.1 Contexto	11
2.2 Bases científicas del glioblastoma	11
2.2.1 Bases biológicas del crecimiento tumoral	12
2.2.2 Imagen médica en glioblastoma.	13
2.3 Revisión de modelos de crecimiento tumoral.	17
2.4 Conclusión	20
3 Propuesta de modelo de crecimiento de glioblastoma	21
3.1 Formulación del modelo	21
3.2 Modelado de radioterapia	24
3.2.1 Modelo cuadrático lineal	24
3.2.2 Fraccionamiento de dosis.	25

3.2.3 Inclusión en el modelado tumoral . . . . .	26
4 Implementación computacional . . . . .	27
4.1 Resolución numérica del sistema de ecuaciones . . . . .	27
4.1.1 Método de las diferencias finitas . . . . .	27
4.1.2 Método de Newton-Raphson . . . . .	29
4.1.3 Condiciones de contorno . . . . .	32
4.2 Definición de valores iniciales . . . . .	33
4.2.1 Metodología de inicialización . . . . .	33
4.3 Software . . . . .	35
5 Resultados sobre casos sintéticos . . . . .	39
5.1 Definición del caso sintético . . . . .	39
5.2 Estabilización temporal del frente invasivo . . . . .	42
6 Aplicación a casos reales . . . . .	45
6.1 Introducción . . . . .	45
6.2 Conjunto de datos del paciente . . . . .	45
6.3 Inicialización a partir de imágenes . . . . .	46
6.4 Resultados . . . . .	46
7 Conclusiones . . . . .	49
7.1 Discusión . . . . .	49
7.2 Conclusiones . . . . .	50
7.3 Trabajo futuro . . . . .	51
II Presupuesto . . . . .	53
1 Planificación de trabajos . . . . .	55
2 Estado del arte y propuesta de modelo matemático . . . . .	57
3 Diseño y desarrollo del software de simulación . . . . .	59
4 Simulaciones computacionales de crecimiento tumoral . . . . .	61
5 Redacción y defensa del TFG . . . . .	63
6 Resumen . . . . .	65
Bibliografía . . . . .	70

Parte I

Memoria



# Lista de acrónimos

Por orden de aparición:

- PDE: Ecuación en derivada parical (*Partial Derivative Equation*).
- GBM: Glioblastoma
- HIF: Factores inducidos por hipoxia (*Hypoxia Induced Factors*).
- MRI: Imágenes de resonancia magnética (*Magnetic Resonance Images*).
- CT: Tomografía computerizada (*Computed Tomography*).
- RF: Radiofrecuencia.
- TR: Tiempo de Repetición.
- TE: Tiempo de Eco.
- T1-WI: Imagen de resonancia magnética potenciada en T1.
- T2-WI: Imagen de resonancia magnética potenciada en T2.
- FLAIR: *Fluid Attenuated Inversion Recovery*.
- PWI: Imagen de resonancia magnética de perfusión.
- DWI-MRI: Imagen de resonancia magnética de difusión.
- DSC: *Dynamic Susceptibility Contrast*.
- CBV: Volumen sanguíneo cerebral (*Cerebral Blood Volume*).
- CBF: Flujo sanguíneo cerebral (*Cerebral Blood Flow*).
- MTT: Tiempo de tránsito medio (*Mean Transit Time*).
- ADC: Coeficiente de difusión aparente (*Apparent Diffusion Coefficient*).
- HGG: Glioma de alto grado (*High Grade Glioma*).
- LGG: Glioma de bajo grado (*Low Grade Glioma*).
- PIHNA: *Proliferation Invasion Hypoxia Necrosis Angiogenesis*.

- RT: Radioterapia.
- BTCS: *Backwards-Time Centered-Space*.
- FTCS: *Forward-Time Centered-Space*.
- JS: Divergencia o distancia de Jensen-Shannon.
- DICOM: *Digital Imaging and Communication in Medicine*.

# Índice de figuras

2.1. Corte histológico de glioblastoma e imagen axial de MRI . . . . .	12
2.2. Comparación de secuencias anatómicas de MRI . . . . .	14
2.3. Mapas paramétricos de PWI . . . . .	15
2.4. Evolución del número de publicaciones sobre <i>in silico oncology</i> . . . . .	17
2.5. Relación entre la difusividad y el ratio de proliferación tumoral . . . . .	18
3.1. Curva de supervivencia en función de la dosis administrada . . . . .	24
3.2. Porcentaje de control tumoral frente a daños en tejidos sanos . . . . .	25
3.3. Profundidad de la deposición energética en función de la energía . . . . .	26
4.1. Estructura de la matriz jacobiana . . . . .	31
4.2. Distribuciones espaciales de $g$ y $m$ normalizadas . . . . .	34
4.3. comparación de la metodología de inicialización propia frente a la usual . . . . .	35
4.4. Diagrama de flujo general de funcionamiento del software. . . . .	35
4.5. Diagrama de flujo del bloque de inicialización . . . . .	36
4.6. Diagrama de flujo del bloque de la metodología de inicialización. . . . .	37
4.7. Diagrama de flujo del bloque del bucle temporal. . . . .	37
4.8. Diagrama de flujo del bloque del bucle de Newton-Raphson. . . . .	38
4.9. Diagrama de flujo general de obtención y ensamblado de la matriz jacobiana. . . . .	38
5.1. Evolución temporal del caso sintético descrito . . . . .	40
5.2. Gráficas de la evolución temporal del tumor . . . . .	40
5.3. Área tumoral y radio tumoral con respecto al tiempo . . . . .	41
5.4. Evolución del crecimiento libre frente al crecimiento con RT . . . . .	42

5.5. Estabilización temporal del frente de avance tumoral . . . . .	42
5.6. Corte transversal del tumor y distribución espacial de las variables celulares . . .	43
6.1. Evolución temporal de crecimiento de GBM en un paciente real . . . . .	47
6.2. Comparación de la segmentación en RM5 con el resultado de la simulación . . . .	47
6.3. Superposición de la máscara de segmentación y la máscara simulada . . . . .	48

## Capítulo 1

# Introducción

### 1.1 Motivación y objeto del estudio

El glioblastoma (GBM) es una neoplasia maligna de las células gliales. Constituye el 15 % de los tumores intracraneales y el tiempo medio de supervivencia es sólo de unos 14 meses. A pesar de los avances en tratamiento farmacológico y en radioterapia, las mejoras en el pronóstico son muy sutiles debido al carácter heterogéneo e invasivo del tumor, que dificulta sobremanera la estimación del área invadida. Tras la resección quirúrgica y el resto de tratamientos, son frecuentes las recidivas debido a que se ha fallado en eliminar por completo la región tumoral.

El análisis de la información contenida en las imágenes biomédicas, tanto anatómicas como funcionales, puede ayudar a caracterizar de forma más precisa la fisiopatología de cada glioblastoma y a identificar biomarcadores de imagen, que aporten información clínica relevante para la supervivencia de los pacientes.

En este sentido, cobran especial importancia los equipos multidisciplinares en los que perfiles técnicos como ingenieros biomédicos, ingenieros informáticos o físicos, colaboran activamente con el personal sanitario en aras de aplicar las técnicas más sofisticadas al flujo de trabajo de los servicios de oncología y radiología, para asistir en la toma de decisiones y en la planificación de las terapias.

El objeto de estudio de este trabajo se enmarca dentro de un tema emergente y multidisciplinar conocido como oncología *in silico*. Este término hace referencia al estudio del cáncer mediante el uso de herramientas computacionales. En particular, este trabajo ahonda en los modelos matemáticos de crecimiento tumoral, aplicados al estudio del glioblastoma e inicializados a partir de imágenes biomédicas de resonancia magnética.

## 1.2 Hipotesis y objetivos

La hipótesis principal de este trabajo consiste en considerar que los modelos matemáticos multiescala de crecimiento tumoral son capaces de predecir la evolución espaciotemporal del glioblastoma en pacientes reales y su respuesta a la radioterapia, sirviendo así de ayuda a la estimación del área invadida y a la planificación de terapias. Por otra parte, se considera que la inicialización de los modelos a partir de imágenes biomédicas, adquiridas de manera habitual en pacientes con glioblastoma, personaliza el modelado a cada paciente y mejora la calidad de la predicción.

En base a estas hipótesis formuladas, se establecen los siguientes objetivos:

- **O1.** Identificar del estado del arte de los modelos multiescala de crecimiento tumoral aquellos con mayor potencial de aplicación en clínica.
- **O2.** Proponer un modelo matemático multiescala de crecimiento tumoral en base a los modelos seleccionados, que incluya los procesos de proliferación, invasión, hipoxia, angiogénesis, muerte celular, expresión fenotípica y modelado de radioterapia.
- **O3.** Diseñar e implementar el software necesario para la realización de las simulaciones computacionales del modelo.
- **O4.** Incorporar la información morfológica y funcional contenida en las imágenes biomédicas para la inicialización de las variables del modelo.
- **O5.** Estimar la capacidad predictora del modelo en su aplicación a casos reales.

## 1.3 Contribuciones

Durante la realización de este trabajo de investigación que culmina con el presente Trabajo Fin de Grado, se han realizado las siguientes contribuciones:

### *Contribuciones principales*

- Metodología de inicialización de las variables del modelo a partir del estudio de la dinámica y de la morfología del frente de invasión tumoral. Esta metodología permite estimar unos valores iniciales coherentes con la dinámica de las ecuaciones, que mejoran la convergencia inicial del método numérico de resolución, y mantienen la inercia de crecimiento tumoral. Una versión preliminar fue presentada en Atenas, en el workshop *Simulation and Synthesis in Medical Imaging* (SASHIMI) del congreso *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention* (MICCAI) en octubre de 2016. Actualmente está siendo aplicada en el proyecto DSSRADIOPLAN de la convocatoria INBIOMED conjunta UPV-HULAFE.
- Modelo de crecimiento de glioblastoma variante del modelo PIHNA, que incluye los procesos de proliferación celular, invasión por difusión y quimiotaxis, muerte celular, hipoxia, angiogénesis, cambio de expresión fenotípica mediada por la hipoxia, y respuesta a la radioterapia.

- Software de simulación espaciotemporal de crecimiento tumoral libre de tratamiento y con radioterapia adyuvante. El código se ha escrito y se ha optimizado ad-hoc para la resolución del modelo propuesto en este trabajo.

### *Publicaciones y congresos*

- *Multi-scale mathematical model for GBM growth considering oxygen distribution and mass-effect.* J. Ortiz-Pla, E. Fuster-García, J. Juan-Albarracín, J.M. García-Gómez. XXXIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB), octubre 2015.
- *GBM modeling with proliferation and migration phenotypes: a proposal of initialization for real cases.* J. Ortiz-Pla, E. Fuster-García, J. Juan-Albarracín, J.M. García-Gómez. Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI), septiembre 2016. Publicado en: Tsaftaris S., Gooya A., Frangi A., Prince J. (eds) *Simulation and Synthesis in Medical Imaging*. SASHIMI 2016. *Lecture Notes in Computer Science*, vol 9968. Springer, Cham. ISBN (online): 978-3-319-46630-9. Core Ranking A (<http://www.core.edu.au/conference-portal>).

### *Proyectos*

- DSSRADIOPLAN. Inclusión de las tecnologías de firma tisular y modelos multiescala para el soporte de la planificación de la radioterapia en el tratamiento del glioblastoma.
- EMBLEMA CURIAM FDFT. Desarrollo de modelos multiescala mecano-químicos personalizados que permitan simular la evolución espacio-temporal del Glioblastoma, alimentados a partir de segmentaciones automáticas y biomarcadores de imagen.

### *Estancias y becas*

- Estancia de investigación a través del programa Erasmus+ en la universidad KU-Leuven (julio 2015 - septiembre 2015), en el departamento de electrotecnia (ESAT), bajo la supervisión de Sabine Van Huffel.
- Beca de colaboración tipo B de la UPV (enero 2016 - julio 2016), asociada al proyecto EMBLEMA CURIAM FDFT, en el grupo de informática biomédica (IBIME) del Instituto de las Tecnologías y las Comunicaciones Avanzadas (ITACA).

## 1.4 Estructura del documento

El documento está estructurado en capítulos, de tal manera que cada uno se focaliza en uno de los objetivos de este trabajo. El capítulo 2 realiza una introducción teórica a los aspectos biológicos del crecimiento tumoral, las diferentes modalidades de resonancia magnética y finaliza con una revisión del estado del arte de modelos de crecimiento. En el capítulo 3 se propone un modelo multiescala de crecimiento y se desarrolla el modelado de la radioterapia. El capítulo 4 detalla la resolución numérica del modelo, la implementación computacional y la estructura del software desarrollado. En el capítulo 5 se analiza el comportamiento dinámico del modelo a través de simulaciones de casos sintéticos, y se propone una metodología de inicialización de las variables para casos reales. Finalmente en el capítulo 6, se aplica la metodología de inicialización

propuesta a un caso real de un paciente con glioblastoma y se evalúa el poder predictivo del modelo de crecimiento libre.

# Revisión del estado del arte de modelos de crecimiento tumoral

## 2.1 Contexto

En este trabajo se propone un modelo de crecimiento espaciotemporal de glioblastoma basado en un sistema de ecuaciones en derivadas parciales (PDE) acopladas. Los valores iniciales y las condiciones de contorno del modelo se obtienen a partir de imágenes de resonancia magnética. Para facilitar la comprensión del modelado de crecimiento tumoral y las técnicas de análisis de imágenes empleadas, a continuación se introducen las bases biológicas y científico-técnicas más relevantes. Seguidamente se lleva a cabo un análisis del estado del arte de los modelos matemáticos de crecimiento tumoral.

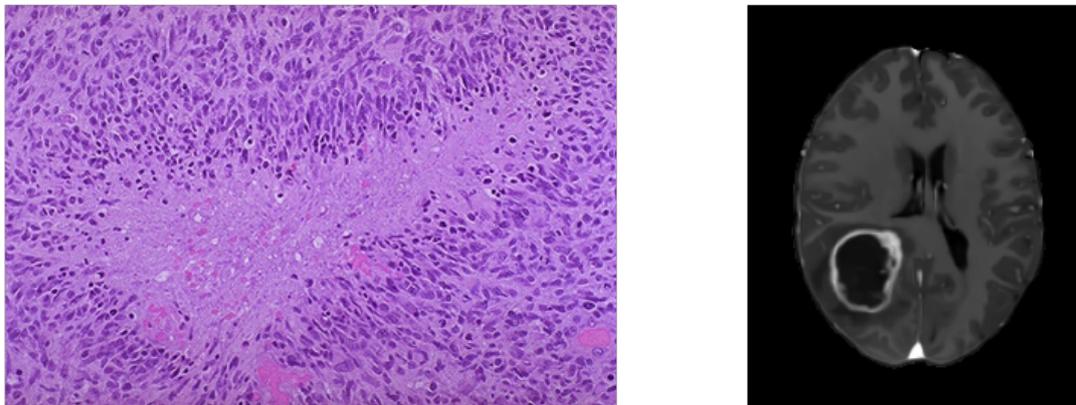
## 2.2 Bases científicas del glioblastoma

El glioblastoma (GBM), también conocido como astrocitoma de grado IV por la Organización Mundial de la Salud, es una neoplasia cerebral que afecta a las células gliales. Representa entre el 12-15 % de todos los tumores intracraneales y entre el 50-60 % de todos los astrocitomas. El tiempo medio de supervivencia es de 14 meses y el protocolo estándar de tratamiento implica resección quirúrgica, quimioterapia y radioterapia [Harter et al., 2014].

Podemos distinguir entre GBM primario si aparece *de novo*, o GBM secundario si aparece como progresión de gliomas de bajo grado. Un mayor grado implica peor diferenciación celular, mayor malignidad y, por lo general, peor pronóstico [Kumar et al., 2015], [Germano, 2015].

A escala microscópica, el GBM es hipercelular, pleomórfico y muy vascularizado. En consecuencia, son tumores muy proliferativos e invasivos. No obstante, gracias a la presencia de la barrera hematoencefálica, no metastatizan fuera del sistema nervioso central [Germano, 2015].

Observando varios GBM a escala macroscópica, se aprecia una morfología común: presencia de edema, bordes irregulares, y un anillo de tumor activo que rodea un centro necrótico [Kumar et al., 2015].



**Figura 2.1:** A la izquierda, corte histológico de GBM con tinción de hematoxilina-eosina. Se aprecia hiper celularidad, pleomorfismo y vascularización [Kumar et al., 2015]. A la derecha, corte axial de MRI en la que se aprecia una lesión tumoral en forma de anillo, con bordes irregulares y centro necrótico.

### 2.2.1 Bases biológicas del crecimiento tumoral

El proceso de formación y desarrollo de tejido canceroso se denomina oncogénesis. Se trata de un proceso muy estudiado, debido al gran impacto y las oportunidades terapéuticas que se pueden derivar de su conocimiento. Aunque hoy en día todavía es mucho lo que se desconoce y son muy grandes las diferencias existentes entre tumores, ciertas características distintivas comunes han sido identificadas, las cuales pueden arrojar algo de luz sobre el proceso de formación y proliferación de tumores [Hanahan and Weinberg, 2011].

En primer lugar, los tejidos sanos mantienen un ratio de proliferación celular controlado que les permite mantener su forma, su función y contribuir a la homeostasis en una escala mayor. Este ratio de proliferación se deriva de un delicado equilibrio entre señalizaciones celulares, que promueven tanto el crecimiento celular como la apoptosis, o muerte celular programada. En concreto, los contactos entre las membranas en poblaciones celulares excesivamente densas, desencadenan señales apoptóticas que tienen como objetivo reducir el número de células y reducir la densidad [Hanahan and Weinberg, 2011].

La células cancerosas rompen este equilibrio: su mecanismo de apoptosis se encuentra generalmente inhibido, y pequeños desajustes en la señalización de entrada al ciclo de división celular pueden dar como resultado un estado continuo y descontrolado de proliferación [Hanahan and Weinberg, 2011]. Cuando esta proliferación hace que el tumor alcance un tamaño crítico, para el cual la red capilar es incapaz de proporcionar suficientes nutrientes, el ambiente se vuelve hipóxico y muchas células terminan muriendo por necrosis [Mazurek and Shoshan, 2015].

Necrosis, a diferencia de la apoptosis, supone la rotura de la membrana plasmática y la salida de contenido intracelular al medio extracelular. Parte de este contenido son sustancias proinflamatorias, que desencadenan el proceso inflamatorio. Durante la inflamación aumenta la producción de

factores de crecimiento que, paradójicamente, favorecen activamente el crecimiento tumoral [Hanahan and Weinberg, 2011], [Mazurek and Shoshan, 2015].

Otro aspecto crucial del crecimiento tumoral, y especialmente en GBM, es la angiogénesis, o formación de vasos sanguíneos [Hanahan and Weinberg, 2011]. Este fenómeno permite que una red capilar, incapaz de satisfacer las necesidades nutricionales de su entorno, aumente su tamaño y alcance. Aunque se trata de un proceso que tiene lugar comunmente en nuestro organismo, en un contexto de oncogénesis, la angiogénesis es crucial para permitir el crecimiento del tumor una vez ha agotado las posibilidades de su entorno [Markland et al., 2010]. La angiogénesis tumoral se activa a través de varias vías, siendo una de las más importantes la de los factores inducidos por hipoxia (HIF). Estos factores de transcripción son secretados por las células como consecuencia de una disminución en la disponibilidad local de oxígeno [Markland et al., 2010], [Mazurek and Shoshan, 2015].

Varios trabajos sugieren que la hipoxia también juega un papel importante en la progresión tumoral, más allá de desencadenar la inflamación, forzando un cambio en la expresión fenotípica de las células tumorales. Aunque hay muchas posibles expresiones fenotípicas como respuesta a un ambiente bajo en nutrientes, cada una con sus particularidades, pueden ser clasificadas principalmente como expresiones fenotípicas que favorecen la proliferación o la motilidad [Gerlee P and Nelander S, 2012].

### ***2.2.2 Imagen médica en glioblastoma***

Las técnicas de imagen médica juegan un papel crucial en el diagnóstico y seguimiento del GBM. En particular, las imágenes de resonancia magnética (MRI) son una de las principales técnicas de elección debido a que sus múltiples modalidades disponibles, tanto anatómicas como funcionales, permiten al clínico formarse una idea combinada de la morfología y la fisiopatología del tumor. Además, no basan su funcionamiento en radiación ionizante, sino en campos magnéticos y radiofrecuencia, resultando así inócuas para los pacientes [Elmaoglu and Çelik, 2012].

No obstante, debido a las limitaciones intrínsecas de la MRI (e.g. tiempo de adquisición, complejidad, coste...), la tomografía computerizada (CT) se utiliza en la planificación quirúrgica, en el seguimiento intraoperatorio y en planificación y administración de radioterapia. Aunque se emplea radiación ionizante, la velocidad de adquisición, la resolución y las propiedades físicas, justifican su elección.

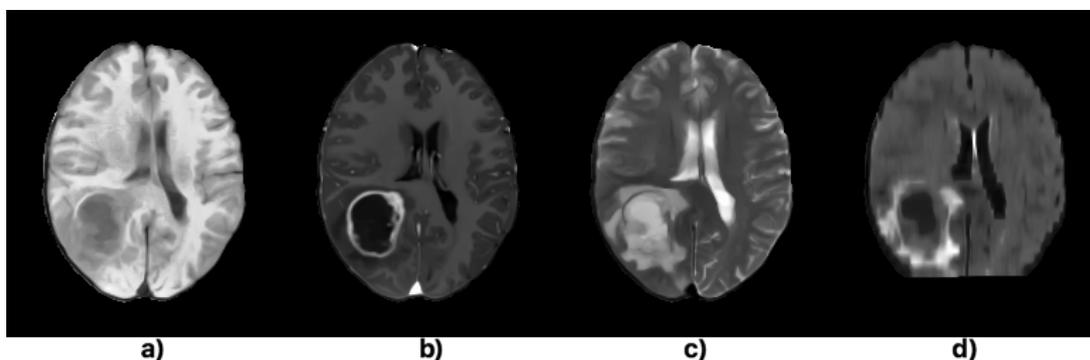
En este trabajo el foco de interés, en cuanto a técnicas de imagen, reside en la MRI. En función del tipo de información que sean capaces de aportar, podemos clasificar las diferentes modalidades de MRI en anatómicas o funcionales.

### Imágenes anatómicas

Un potente campo magnético uniforme se emplea para alinear los momentos magnéticos de los protones, que por lo general se encuentran orientados al azar. A continuación, esta alineación es perturbada mediante la emisión de pulsos de radiofrecuencia (RF), que producen resonancia con los núcleos, los cuales alteran su estado energético y la orientación de su momento magnético. Esta reorientación, no alineada con el campo magnético uniforme, genera una señal medible que se atenúa lentamente hasta desaparecer cuando los momentos magnéticos se reorientan con el campo. Pasado un tiempo desde la emisión de los pulsos RF, se mide la señal y se transforma la información frecuencial en información espacial [Elmaoglu and Çelik, 2012].

Por otra parte, el tiempo de relajación, definido como el tiempo que tarda en desaparecer la señal desde que se aplica el pulso de RF, es diferente en cada tejido. De esta manera, controlando en qué momento medimos la señal, podemos variar el contraste entre dos tejidos, mostrando hiperintensidades e hipointensidades según resulte de interés. Las diferentes secuencias propias de cada modalidad de MRI, consisten pues en la variación del tiempo de repetición entre pulsos (TR) y el tiempo que pasa desde la emisión del pulso hasta que se mide el valor de la señal, llamado tiempo de eco (TE) [Elmaoglu and Çelik, 2012].

Las principales secuencias anatómicas de MRI se denominan potenciadas en T1 (T1-WI), potenciadas en T2 (T2-WI) y FLAIR. Las imágenes T1-WI tienen TR y TE cortos, mientras que T2-WI tiene TR y TE más largos. Una forma sencilla de diferenciarlas consiste en tener en cuenta que el líquido cefalorraquídeo es hipointenso en T1-WI e hiperintenso en T2-WI, lo cual es fácilmente apreciable en los ventrículos cerebrales. Por último, la secuencia FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*) tiene TR y TE aún más largos que T2, consiguiendo así un contraste e intensidades similares a T2-WI, pero atenuando el líquido cefalorraquídeo en el caso del cerebro. En el caso de los tumores cerebrales, el área de tumor activo se muestra hipointensa en T1-WI e hiperintensa en T2-WI y FLAIR. Existe también otra modalidad de T1-WI, en la que se emplea gadolinio como agente de contraste exógeno, que identificaremos como T1-Gd. En esta modalidad de imagen, las propiedades paramagnéticas del gadolinio resultan en un acortamiento del TR en T1, en consecuencia la zona de la lesión tumoral se muestra hiperintensa. Se obtiene así una imagen equivalente a T1-WI, pero con hiperintensidad en la región tumoral. En la figura 2.2 podemos apreciar las diferencias entre las hiperintensidades y las hipointensidades en las secuencias introducidas.



**Figura 2.2:** Comparación de secuencias anatómicas de MRI en corte axial cerebral: a) T1-WI. b) T1-Gd. c) T2-WI. d) FLAIR.

### Imágenes funcionales

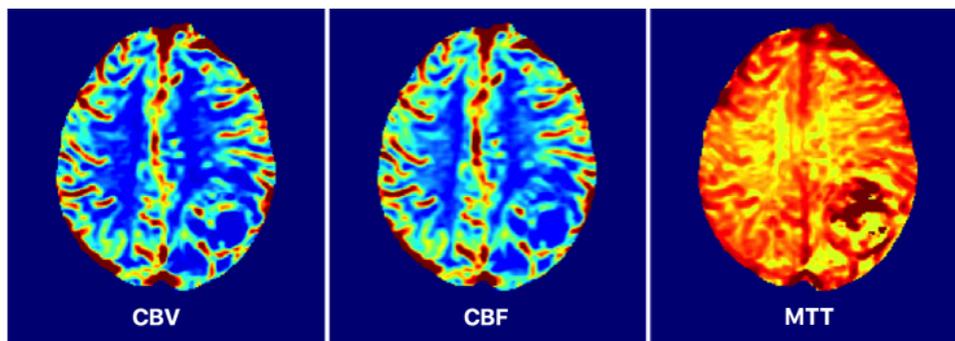
El análisis funcional de imagen se centra en el estudio de la función del órgano o tejido observado y no en su morfología. En MRI existen varios tipos de imágenes funcionales, cada una con una serie de análisis propios, en función de la actividad a estudiar. Para el caso del GBM, las principales modalidades funcionales empleadas son: perfusión (PWI) y difusión (DWI-MRI).

- La perfusión describe el suministro sanguíneo a un vóxel en un órgano o tejido [Poldrack et al., 2012]. La técnica *Dynamic Susceptibility Contrast* (DSC), consiste en la administración de un contraste exógeno paramagnético no difundible, generalmente gadolinio, y el control dinámico del paso del bolo de contraste por el torrente sanguíneo. Las propiedades del gadolinio modifican la susceptibilidad magnética del medio, disminuyendo la intensidad de la señal en T2-WI.

El análisis de la señal temporal de intensidad de la señal en cada vóxel determina los parámetros de perfusión [Revert Ventura AJ et al., 2010], [Poldrack et al., 2012]:

- *Cerebral Blood Volume* (CBV): Se mide como la relación de todo el contraste que pasa a través de un vóxel con una estimación de todo el contraste introducido en el torrente sanguíneo.
- *Cerebral Blood Flow* (CBF): Es la cantidad de sangre que pasa por un volumen de tejido en un tiempo determinado.
- *Mean Transit Time* (MTT): Indica el tiempo que tarda la sangre en atravesar el voxel.

A partir del cálculo de estos parámetros para cada vóxel, se obtienen mapas paramétricos del volumen cerebral que aportan un contexto espacial a los parámetros funcionales. En la figura 2.3 se muestra un ejemplo de estos mapas paramétricos.



**Figura 2.3:** Ejemplo de mapas paramétricos de PWI: CBV, CBF, MTT. Mapas extraídos del report de MTSi-maging [Juan-Albarracín et al., 2016] <http://www.mtsimaging.com>

- Las imágenes de difusión DWI-MRI miden la difusión de la moléculas de agua en los tejidos [Poldrack et al., 2012], [Jones, 2011]. En función de las restricciones espaciales existentes para el movimiento de las moléculas, hablamos de difusión isotrópica si son iguales en todas las direcciones, y difusión anisotrópica si existen direcciones preferentes.

En el caso del cerebro, la estructura de fibras nerviosas mielinizadas de la sustancia blanca favorece una difusión no isotrópica, siguiendo las direcciones de las fibras [Poldrack et al., 2012], [Jones, 2011]. Para cada vóxel, en la dirección medida obtenemos su coeficiente

de difusión aparente (ADC). Para reconstruir el tensor de difusión espacial (matriz 3x3 simétrica), será necesario adquirir los ADC en al menos 6 direcciones:

$$T = \begin{bmatrix} ADC_{xx} & ADC_{xy} & ADC_{xz} \\ ADC_{yx} & ADC_{yy} & ADC_{yz} \\ ADC_{zx} & ADC_{zy} & ADC_{zz} \end{bmatrix} \quad (2.1)$$

Mediante la obtención de los autovalores ( $\{\lambda\}$ ) de T, es posible calcular el valor del parámetro fracción anisotrópica (FA), el cual es 0 en caso de isotropía y 1 en el caso de anisotropía total en una dirección:

$$FA = \frac{\sqrt{3}}{\sqrt{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda)^2 + (\lambda_2 - \lambda)^2 + (\lambda_3 - \lambda)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (2.2)$$

Por último, al contar con un tensor por vóxel, es posible emplear los autovectores para reconstruir y visualizar los fascículos virtuales de fibras nerviosas en todo el volumen cerebral.

### ***Registro y espacio MNI***

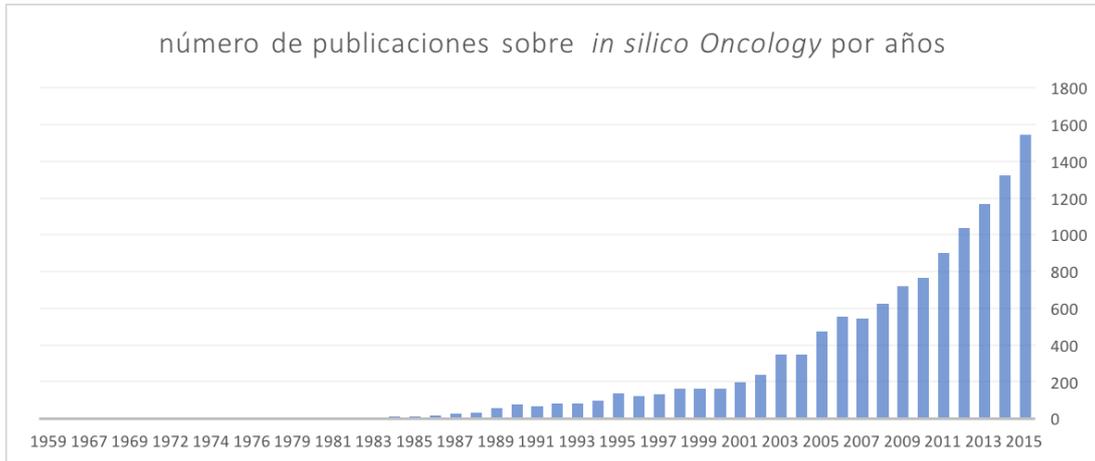
Para comparar de manera correcta diferentes modalidades de MRI, diferentes pacientes e incluso diferentes puntos temporales de un mismo paciente entre sí, es necesario realizar un registro de las imágenes. El registro se define como la determinación de la transformación geométrica que alinea los puntos de un objeto con los correspondientes del mismo u otro objeto. Las transformaciones geométricas pueden ser lineales o no lineales

Si se disponen de múltiples imágenes de un mismo paciente a comparar, adquiridas en distintos puntos temporales y de diferentes modalidades, resulta conveniente registrarlas todas al mismo espacio de referencia. En este trabajo el espacio de referencia empleado es el conocido como espacio MNI (MNI152) [Fonov et al., 2009].

## 2.3 Revisión de modelos de crecimiento tumoral

Los modelos matemáticos de crecimiento tumoral tratan de representar, mediante funciones y leyes, los complejos mecanismos de la oncogénesis, como por ejemplo: el movimiento de las células, la división celular, el consumo y aporte de nutrientes, o la interacción química y mecánica con el tejido circundante. Definimos como modelado *in silico* aquel realizado mediante simulación computacional, siendo de especial interés el poder simular fenómenos biológicos en menor tiempo de lo que tardarían en suceder en la realidad [Deisboeck et al., 2009].

En los últimos años, los avances computacionales, combinados con las novedades en técnicas y modalidades de imagen médica, así como el mayor conocimiento sobre la dinámica del cáncer, han contribuido a un creciente interés por la oncología *in silico*. En la figura 2.4 se aprecia un notable crecimiento en el número de publicaciones y grupos de investigación dedicados a este tema en la última década. Aunque todavía resulta difícil integrar la oncología computacional en la práctica clínica, y requiere de la colaboración estrecha de profesionales de perfiles muy variados, la mayor disponibilidad de datos de los pacientes ayuda a avanzar hacia modelos de crecimiento cada vez más personalizados.



**Figura 2.4:** Evolución del número de publicaciones sobre *in silico oncology* indexadas por el *National Center for Biotechnology Information* (NCBI).

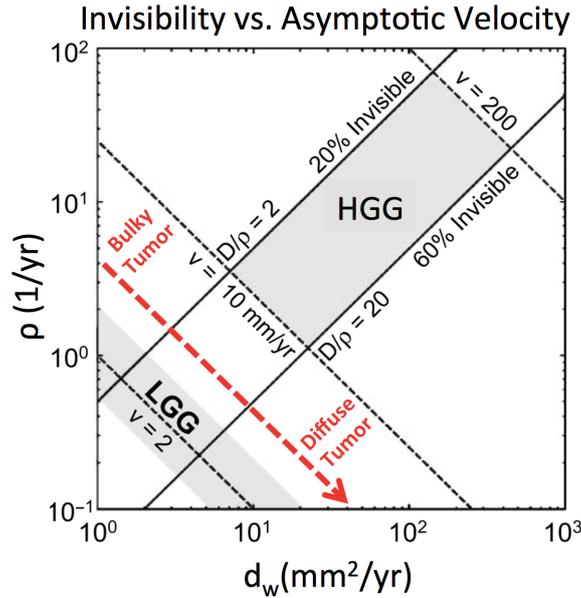
En la literatura existen dos grandes grupos de modelos matemáticos de crecimiento tumoral: modelos continuos y modelos discretos. Los modelos discretos de autómatas celulares, son de utilidad cuando se quieren modelar efectos a nivel celular e interacciones basadas en agentes [Shrestha et al., 2014]. No obstante, los modelos continuos resultan más adecuados cuando se pretende modelar interacciones y efectos espaciotemporales a escalas muy diferentes. En este trabajo vamos a centrarnos en los modelos continuos de ecuaciones en derivadas parciales en espacio y tiempo. Estos modelos se basan principalmente en una versión de la ecuación de reacción-difusión conocida como ecuación de Fisher-Kolmogorov [Fisher, 1937]:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla c) + c\rho \left(1 - \frac{c}{K}\right) \quad (2.3)$$

En la ecuación 2.3,  $c$  es la densidad de la población celular modelada,  $D$  es el tensor de difusión,  $\rho$  es el ratio de proliferación y  $K$  es la capacidad máxima de carga del tejido. El primer término se

corresponde con el movimiento browniano de partículas, que en este caso representa la difusión de las células por la matriz extracelular. En general, por simplicidad se suele considerar un tensor de difusión isotrópico. No obstante, es posible utilizar DWI-MRI para determinar un tensor de difusión anisotrópico y variable en el espacio, que caracterice de forma más realista el movimiento celular [Stretton et al., 2013], [Stretton et al., 2014]. El segundo término de la ecuación 2.3 describe la proliferación celular en forma de crecimiento logístico. Algunos trabajos optan por simplificar la ecuación eliminando este término no lineal, y sustituyendo la ley logística por una ley exponencial. No obstante, para simulaciones en tiempos largos, el crecimiento logístico parece ajustarse mejor al comportamiento de los tumores observado *in vivo* [Angelini et al., 2007] [Harpold et al., 2007].

Del análisis matemático de la ecuación de Fisher-Kolmogorov, se puede extraer que la velocidad de avance del frente de onda, o frente invasivo, si hablamos de progresión tumoral, es constante y de valor  $v = 2\sqrt{\rho D}$  [Fisher, 1937]. En la figura 2.5 se observa cómo los valores de  $D$  y  $\rho$  varían la velocidad del frente invasivo, y cómo esa velocidad nos permite clasificar los gliomas en alto grado (HGG) o bajo grado (LGG).



**Figura 2.5:** Relación entre la difusividad  $d_w$  y el ratio de proliferación celular  $\rho$ . En función de los valores resulta una velocidad de avance del frente invasivo que nos permite clasificar en HGG o LGG. [Stretton et al., 2014]

Un elevado número de trabajos en la literatura, se centran en el modelado matemático de tumores o gliomas, de forma general, en vez de GBM [Harpold et al., 2007] [Swanson et al., 2011] [Cai et al., 2011] [Tang et al., 2014]. No obstante, ya que el GBM es un HGG, la mayoría de aspectos y consideraciones de modelado tenidas en cuenta en estos trabajos siguen teniendo vigencia cuando se particulariza en el GBM.

Varios autores coinciden en el impacto que tiene sobre la dinámica tumoral el considerar diversas expresiones fenotípicas de las células tumorales como variables con características dinámicas diferentes [Angelini et al., 2007] [Harpold et al., 2007]. Una hipótesis de modelado ampliamente aceptada en este sentido, es la hipótesis *go-or-grow*, que simplifica las posibles fenotípicas en dos

grupos en función de la disponibilidad local de oxígeno y nutrientes: con baja disponibilidad se expresa el fenotipo *go* y aumenta la motilidad celular hacia regiones mejor oxigenadas; de manera complementaria, cuando la disponibilidad de nutrientes es adecuada, se expresa el fenotipo *grow* y mantienen su alta tasa de proliferación celular característica [Lamszus et al., 2014].

La angiogénesis es otro aspecto del crecimiento tumoral que ha generado un gran interés y varios estudios han tratado de modelarla matemáticamente [Orme, 1996] [Manoussaki, 2003] [Tikhomirov, 2007] [Phipps et al., 2014] [Swanson et al., 2011] [Cai et al., 2011] [Tang et al., 2014]. Aunque los resultados son prometedores, el objetivo de estos estudios suele consistir en replicar la morfología de las ramificaciones de los vasos sanguíneos, más que en estudiar el efecto que pueda tener sobre la dinámica de crecimiento tumoral. No obstante, recientes trabajos tratan de incluir versiones simplificadas de los modelos de angiogénesis en sus modelos de crecimiento, por considerar que la red vascular condiciona la disponibilidad local de nutrientes y oxígeno, que actúan como mediadores del cambio fenotípico, el cual tiene un gran impacto sobre la dinámica de crecimiento [Eikenberry et al., 2009] [Saut et al., 2014] [Marias et al., 2015] [Martínez-González et al., 2016].

Cabe mencionar también, los modelos de crecimiento tumoral que estudian las interacciones mecánicas entre el tejido tumoral y el tejido sano cerebral circundante. Este efecto, conocido como efecto de masa, supone que el crecimiento de un volumen dentro de otro, produce una serie de solicitaciones mecánicas, tensiones y desplazamientos, que alteran la forma de las estructuras anatómicas cercanas. Estas alteraciones morfológicas pueden ser graves y llegar a producir la muerte si se colapsan cavidades o se interrumpe el riego sanguíneo. En el cerebro, estas deformaciones suelen ser bastante notables y existen varios trabajos basados en el método de los elementos finitos, que tratan de predecir la deformación anatómica derivada del crecimiento tumoral [Clatz et al., 2005] [Zacharaki et al., 2008].

Numerosos estudios se basan en un modelo continuo, o variaciones de éste, conocido habitualmente como modelo PIHNA (*Proliferation Invasion Hypoxia Necrosis Angiogenesis*), que como el acrónimo indica, modela todos estos procesos mediante ecuaciones de reacción-difusión [Swanson et al., 2011] [Roniotis et al., 2012] [Ortiz-Pla et al., 2016]. Se trata de modelos complejos, computacionalmente costosos, aunque en el momento actual son los modelos multiescala más utilizados. Esta multiescalaridad significa que se modelan procesos moleculares (aporte y consumo de oxígeno, producción y consumo de factores angiogénicos), procesos celulares (difusión, quimiotaxis y respuesta celular a la hipoxia) y procesos tisulares macroscópicos (invasión tumoral y necrosis).

Una limitación común a la mayoría de los trabajos citados, es la complejidad matemática y computacional que implica la resolución numérica de los modelos. Para reducir esta complejidad, muchos modelos asumen comportamientos lineales en todos aquellos términos de fuente o sumidero de flujo, que no sean difusión o proliferación (i.e. aporte y consumo de oxígeno, factores angiogénicos...). No obstante, como demuestran algunos estudios [Manoussaki, 2003] [Swanson et al., 2011] [Mendoza-Juez et al., 2012], el consumo de moléculas por parte de las células presenta un comportamiento no lineal asintótico, por lo que la elección de leyes cinéticas no lineales, si bien incrementa la complejidad, modela de forma más precisa la realidad.

Por otra parte, en el momento de trasladar los modelos de un entorno de simulación controlado a un caso real, existe poca justificación en la literatura sobre los valores iniciales elegidos para

cada variable. Esto es debido a la dificultad que supone establecer una relación entre variables del modelo e información clínica del paciente. Aunque las imágenes anatómicas permitan segmentar la extensión del tumor, e incluso subdividirlo en regiones de tumor activo, necrosis y edema, no aportan información cuantificada sobre la densidad celular o angiogénesis. Este problema se complica todavía más cuando se consideran diversas variables celulares que conviven en una misma región segmentada.

En definitiva, la revisión del estado del arte de modelos multiescala de crecimiento tumoral muestra que para las simulaciones espaciotemporales macroscópicas, los modelos continuos basados en PDEs son la mejor elección. Estos modelos están basados, en su mayoría, en la ecuación de Fisher-Kolmogorov (ecuación 2.3 y en ecuaciones de reacción-difusión. Entre estos modelos, destaca el denominado PIHNA por la cantidad de fenómenos biológicos que modela y por su potencial de aplicación a casos reales.

## 2.4 Conclusión

En este capítulo se han presentado las bases biológicas del GBM, las técnicas de imagen médica más relevantes, y se ha revisado el estado del arte de los modelos continuos de crecimiento tumoral. La ecuación de Fisher-Kolmogorov (ecuación 2.3) es un tipo de ecuación de reacción-difusión que modela el crecimiento logístico de una población celular difundible, en la que se basan la mayoría de los modelos continuos de crecimiento tumoral.

Muchos modelos focalizan su atención en procesos concretos o en tratar de reproducir de forma fidedigna patrones morfológicos específicos. Para ello modelan interacciones genómicas, moleculares, angiogénesis, sin dar el salto a las consecuencias macroscópicas de esos procesos. Otros modelos, por el contrario, asumen una ley de crecimiento tumoral más simple y modelan el efecto de masa y sus implicaciones macroscópicas. En cambio, el modelo PIHNA trata de aunar la mayoría de procesos microscópicos y macroscópicos en un modelo que se pueda llamar verdaderamente multiescala.

Ante la complejidad matemática de los modelos multiescala, y la dificultad en la inicialización de las variables, la inicialización de los modelos a partir de imágenes médicas cobra una gran importancia. En este sentido, destacan las diferentes modalidades de MRI, ya que aportan información anatómica y funcional que pueden relacionarse con variables del modelo. Además, la utilización de las imágenes como datos de entrada de un modelo de crecimiento, encajaría muy bien en el flujo de trabajo de un entorno clínico de análisis de imagen.

# Propuesta de modelo de crecimiento de glioblastoma

En este capítulo se define el modelo de crecimiento tumoral que se empleará en la simulación computacional, y se relacionan los comportamientos dinámicos de los diferentes términos matemáticos de las ecuaciones, con procesos y propiedades observadas a nivel biológico en GBM. Posteriormente se introducen el formalismo empleado para el modelado de la radioterapia, así como las bases radiobiológicas y radiofísicas necesarias para su comprensión.

## 3.1 Formulación del modelo

Se propone un modelo multiescala continuo, basado en el modelo PIHNA, con seis PDE espacio-temporales de reacción-difusión acopladas, que recogen los aspectos más relevantes del crecimiento tumoral:

$$\frac{\partial g}{\partial t} = \underbrace{\nabla \cdot (D_g \nabla g)}_{\text{Difusión}} + \underbrace{\rho_g g (1 - T)}_{\text{Proliferación}} + \underbrace{(\theta_{mg} H_{mg}) m - (\theta_{gm} H_{gm}) g}_{\text{Cambio de fenotipo}} \quad (3.1)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial m}{\partial t} = & \underbrace{\nabla \cdot (D_m \nabla m)}_{\text{Difusión}} + \underbrace{\rho_m m (1 - T)}_{\text{Proliferación}} \\ & + \underbrace{(\theta_{gm} H_{gm}) g - (\theta_{mg} H_{mg}) m - (\theta_{mN} H_{mN}) m}_{\text{Cambio de fenotipo}} \end{aligned} \quad (3.2)$$

$$\frac{\partial N}{\partial t} = \underbrace{(\theta_{mN} H_{mN}) m + (\theta_{vN} H_{vN}) v}_{\text{Muerte celular}} \quad (3.3)$$

$$\frac{\partial o}{\partial t} = \underbrace{(1 - o)\varphi v}_{\text{Aporte}} - \underbrace{o \left( \frac{\alpha_g g + \alpha_m m}{K_m + o} \right)}_{\text{Consumo}} \quad (3.4)$$

$$\frac{\partial a}{\partial t} = \underbrace{\nabla \cdot (D_a \nabla a)}_{\text{Difusión}} + \underbrace{\rho_{am} m}_{\text{Producción}} - \underbrace{\gamma v}_{\text{Consumo}} \quad (3.5)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \underbrace{\nabla \cdot (\chi v \nabla a)}_{\text{Quimiotaxis}} + \underbrace{\rho_v v m (1 - N)}_{\text{Proliferación}} - \underbrace{(\theta_{vN} H_{vN}) v}_{\text{Muerte celular}} \quad (3.6)$$

Donde  $g$  (cell/cm<sup>3</sup>) es la densidad de células proliferativas,  $m$  (cell/cm<sup>3</sup>) es la densidad de células invasias,  $N$  es la densidad necrótica del tumor (cell/cm<sup>3</sup>),  $o$  es la concentración de oxígeno (mol/cm<sup>3</sup>),  $v$  es la densidad de la vascularización (cell/cm<sup>3</sup>) y  $a$  es la concentración de factores angiogénicos (mol/cm<sup>3</sup>).  $T$  es la densidad total tumoral, correspondiente a  $T = g + m + N$ . Todas las variables se normalizan frente a su máximo valor posible y en consecuencia  $\in [0, 1]$ .

Como se puede observar, se trata de un modelo matemáticamente complejo, con múltiples terminos no lineales, acoplado y con un elevado número de parámetros libres. No resulta factible emplear métodos de optimización para identificar tantos parámetros y se ha optado por identificarlos combinando valores empleados en trabajos y estudios previos. El set completo de parámetros, así como su significado y referencias empleadas para la identificación, pueden encontrarse en la tabla 3.1.

**Tabla 3.1:** Listado de parámetros del modelo

Parámetros personalizables			
parámetro	valor	descripción	referencia
$D_g$	$3,6 \cdot 10^{-9} \text{ cm}^2/s$	Difusividad de $g$	[Marias et al., 2015]
$D_m$	$D_g/10$	Difusividad de $m$	
$\rho_g$	$0,12 \text{ days}^{-1}$	Ratio de proliferación de $g$	
$\rho_m$	$\rho_g/2$	Ratio de proliferación de $m$	
$\theta_{gm}$	$1 \text{ days}^{-1}$	Ratio de cambio de $g$ a $m$	
$\theta_{mg}$	$1/3 \text{ days}^{-1}$	Ratio de cambio de $m$ a $g$	[Jewell, 2001]
Parámetros generales			
parámetro	valor	descripción	referencia
$D_a$	$1,0 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2/s$	Difusividad de $a$	
$\rho_{am}$	$1,0 \cdot 10^{-9} \text{ mol/s}$	Producción de $a$	
$\rho_v$	$\rho_g/10$	Ratio de proliferación de $v$	
$\theta_{mN}$	$1,2 \text{ days}^{-1}$	Ratio de muerte de $m$	
$\theta_{vN}$	$\theta_{mN}/10$	Ratio de muerte de $v$	
$O_{2hyp}$	$7 \text{ mmHg}$	Umbral de hipoxia	[Vaupel, 2004]
$O_{2death}$	$0,7 \text{ mmHg}$	Umbral de anoxia	[Brown et al., 2004]
$[O_2]_a$	$60 \text{ mmHg}$	Presión parcial arterial de $o$	[McLellan et al., 2004]
$\alpha_g$	$1,0 \cdot 10^{-17} \text{ mol/cell} \cdot s$	Ratio de consumo de $o$ por $g$	[Grimes et al., 2014]
$\alpha_m$	$\alpha_g/5$	Ratio de consumo de $o$ por $m$	
$\gamma$	$\alpha_g$	Ratio de consumo de $a$ por $v$	
$\varphi$	$0,3$	Aporte vascular	
$\chi$	$0,1$	Motilidad quimiotáctica	[Manoussaki, 2003]
$K_{max}$	$1,0 \cdot 10^8 \text{ cell/cm}^3$	Capacidad máxima de carga tisular	[Rockne et al., 2010]

Las asunciones en las que se basa el modelo son:

- Las células se difunden a través del medio extracelular siguiendo un movimiento browniano. Se asume que las células invasivas son capaces de una movilidad mayor que las proliferativas, y por tanto  $D_m > D_g$ .
- La proliferación celular sigue una ley logística. La densidad total tumoral  $T$  no superará la máxima capacidad de carga del tejido  $K_{max}$ .
- Según la hipótesis de modelado *go-or-grow* [Lamszus et al., 2014], se consideran dos expresiones fenotípicas, separadas en dos variables que representan la densidad de cada población celular: células proliferativas  $g$  y células invasiva  $m$ . Este cambio de una población a otra está mediado por la disponibilidad local de oxígeno. El cambio se controla mediante una función escalón de Heaviside y un umbral de hipoxia  $O_{2hyp}$ :

$$H_{mg} = \begin{cases} 1, & \text{si } o > O_{2hyp} \\ 0, & \text{resto} \end{cases} \quad (3.7)$$

$$H_{gm} = 1 - H_{mg} \quad (3.8)$$

- Cuando la hipoxia es muy severa, cercana a una situación de anoxia, las células mueren por necrosis. Establecemos un umbral de hipoxia severa  $O_{2death}$ , y de la misma manera que antes, definimos las funciones escalón  $H_{mN}$  y  $H_{vN}$  como:

$$H_{mN} = H_{vN} = \begin{cases} 1, & \text{si } o < O_{2death} \\ 0, & \text{resto} \end{cases} \quad (3.9)$$

- El consumo de oxígeno por parte de las células cancerosas se modela en la ecuación 3.4 utilizando la ley de Michaelis-Menten de cinética enzimática. Esta ley corresponde a una curva asintótica, que implica que, por muy alta que sea la disponibilidad local de oxígeno, existe un ratio máximo de consumo.
- El aporte de oxígeno desde los capilares al medio extracelular depende de la permeabilidad de la pared capilar, pero principalmente de la diferencia entre la presión parcial de oxígeno en los capilares y el exterior. Podemos considerar la presión parcial de oxígeno en los capilares  $[O_2]_a$ , en la ecuación 3.4, como un parámetro constante.
- Las células invasivas  $m$  producen factores angiogénicos  $a$ , que atraen células endoteliales  $v$  por quimiotaxis. Como consecuencia, aumenta la densidad vascular. Para evitar la introducción de otro término no lineal, asumimos que el consumo de factores angiogénicos por parte de las células endoteliales sucede a un ratio constante  $\gamma$ . La quimiotaxis de las células endoteliales  $v$ , es representada en la ecuación 3.6 como un flujo de  $v$  en dirección del gradiente de  $a$ .

## 3.2 Modelado de radioterapia

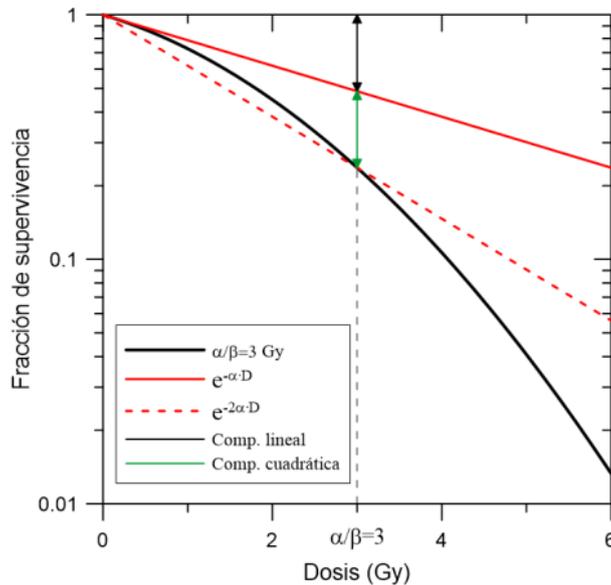
Las ecuaciones propuestas modelan el crecimiento libre de un tumor sin tener en cuenta el efecto terapéutico del conjunto de tratamientos que se administran a un paciente con GBM. Si bien el efecto de la quimioterapia puede modelarse alterando el valor de ciertos parámetros del modelo (e.g. haciendo más sensibles a las células a la hipoxia, disminuyendo los ratios de proliferación...), la radioterapia (RT), por su componente física y su carácter focalizado en tiempo y espacio, requiere un modelado específico:

### 3.2.1 Modelo cuadrático lineal

En radiobiología se emplea frecuentemente el modelo cuadrático lineal para representar el efecto de la radiación ionizante sobre un conjunto de células [Chapman and Nahum, 2016]. Se calcula la fracción de células supervivientes a una determinada dosis  $D$ (Gy) como una función exponencial controlada por dos parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  que representan la probabilidad de daños letales y subletales:

$$S(D) = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (3.10)$$

Esta modelización, correspondiente a la ecuación 3.10, asume que la radiación puede matar células de dos maneras: El término lineal corresponde a muerte por daño irreparable en el ADN, generalmente roturas dobles en las cadenas; El término cuadrático se asocia con un conjunto de daños reparables en el ADN, que acumulados hacen inviable la supervivencia de la célula [Mazurek and Shoshan, 2015]. En la figura 3.1 se aprecia la forma de la curva de supervivencia en función de la dosis administrada.



**Figura 3.1:** Curva de supervivencia en función de la dosis administrada. Se aprecia la contribución del término lineal, el término cuadrático y el total. [Pacheco, 2016]

Cuando los daños letales igualan a los subletales, la ecuación 3.10 aporta la siguiente relación:

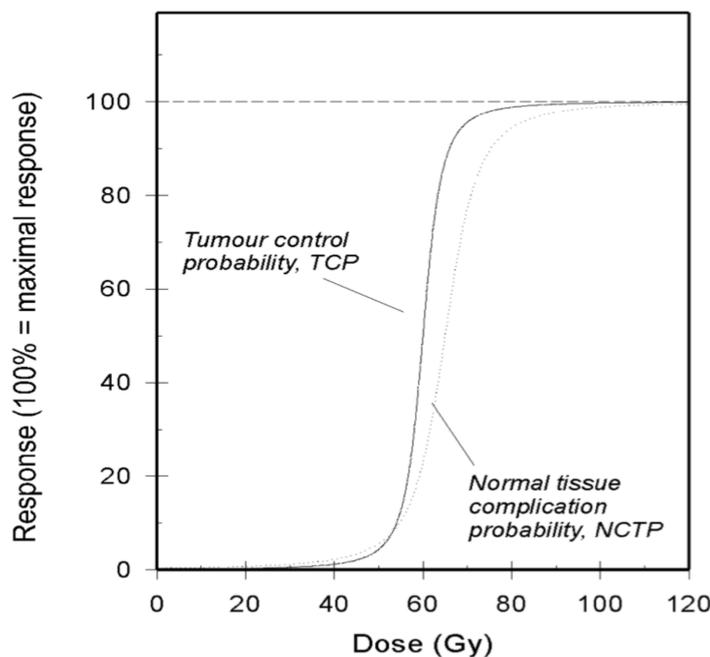
$$\alpha D = \beta D^2 \quad (3.11)$$

$$\alpha/\beta = D \quad (3.12)$$

El coeficiente  $\alpha/\beta$  recibe el nombre de cociente de efectividad, y es el valor de dosis a la que los daños letales y subletales se igualan. Una gran pendiente en la gráfica de la figura 3.1 tendrá un  $\alpha/\beta$  pequeño, mientras que una gráfica aplanada lo tendrá mayor.

### 3.2.2 Fraccionamiento de dosis

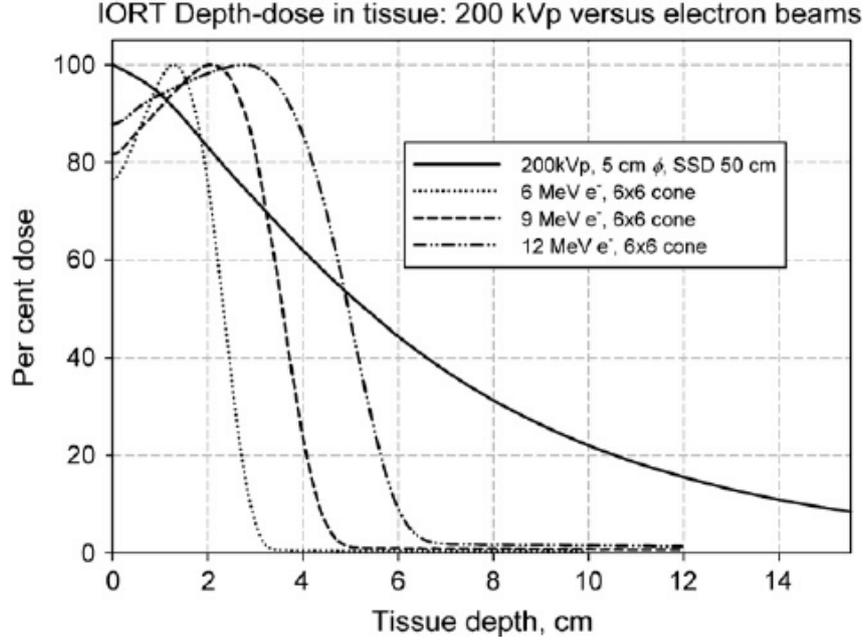
El fraccionamiento de la dosis en radioterapia, trata de liberar la dosis necesaria para el control del tumor en el menor tiempo posible, minimizando los efectos adversos en el tejido sano. En la figura 3.2 se aprecia la diferente sensibilidad del tejido tumoral frente al tejido sano: Se aprecia una ventana terapéutica alrededor a 60 Gy, con la que se alcanza un adecuado control del tumor con unos mínimos efectos secundarios sobre los tejidos sanos.



**Figura 3.2:** Porcentaje de control tumoral frente a daños en tejidos sanos para valores de dosis en Gy. [Gregoire, 2005]

Por otra parte, la dosis se administra por radioterapia externa, mediante haces de electrones o fotones emitidos por aceleradores lineales (linac). Aunque se modula el haz para que el máximo de la energía, correspondiente al pico de Bragg, se libere en la masa tumoral, la figura 3.3 muestra cómo de manera inevitable, una gran cantidad de dosis se va a depositar en el tejido sano, por las interacciones entre los electrones o fotones, y la materia.

Para solventar este problema, la radioterapia se fracciona en dosis más pequeñas, que se liberan mediante numerosos haces de radiación, desde orientaciones espaciales diferentes. Así la contribución total en el tumor es máxima, y mínima en los tejidos circundantes [Pedraza Muriel V, 2012].



**Figura 3.3:** Curvas de profundidad de la deposición de dosis de radiación en función de la energía del electrón o el fotón incidente. Se aprecia en todos los casos que el valor máximo (pico de Bragg) se encuentra desplazado hacia el interior. [Tran et al., 2007]

### 3.2.3 Inclusión en el modelado tumoral

Atendiendo al modelo cuadrático lineal y a las consideraciones de fraccionamiento de dosis y planificación de la radioterapia introducidas, el siguiente paso consiste en la integración con el modelo de crecimiento tumoral propuesto.

Para cada simulación, se establece en qué puntos temporales se administra la radioterapia y con qué fraccionamiento de dosis (Gy). Al valor de densidad tumoral obtenido para los instantes de terapia, se aplica el modelo cuadrático lineal (ecuación 3.10), que reduce la población celular a la fracción de supervivencia correspondiente para la dosis administrada. La formulación matemática del modelo de tratamiento de radioterapia para cada instante temporal resulta:

$$RT = (1 - S(D)) \cdot C \cdot \delta_{t,t_r} \quad (3.13)$$

$$C_{RT} = C - RT; \quad (3.14)$$

Donde  $S(D)$  es la fracción de supervivencia definida en la ecuación 3.10,  $C$  es una variable de densidad celular, que puede corresponder tanto a la variable  $g$  como a la  $m$  del modelo propuesto,  $C_{RT}$  es la variable de densidad resultado tras el tratamiento, y  $\delta(t - t_r)$  es una función delta de Kronecker de tal manera que  $RT = 0$  si  $t \neq t_r$ .

# Implementación computacional

El presente capítulo se centra en la implementación computacional del modelo de crecimiento tumoral propuesto, lo cual abarca: la resolución numérica del sistema de ecuaciones, la imposición de condiciones de contorno, la estimación de los valores iniciales mediante una metodología propia propuesta, y finalmente el diseño del software y los diferentes módulos que lo componen.

### 4.1 Resolución numérica del sistema de ecuaciones

A la hora de resolver el sistema de PDEs no lineales y acopladas propuesto, no se ha encontrado un software existente optimizado para la resolución numérica de un problema tan complejo y particular. Se ha optado, para el presente trabajo, por desarrollar código propio, con el fin de resolver numéricamente el modelo. Se han discretizado las ecuaciones en el espacio y el tiempo por el método de las diferencias finitas, y se ha resuelto el sistema no lineal mediante el método de Newton-Raphson. La combinación de ambos métodos se conoce habitualmente como método de la secante.

#### 4.1.1 Método de las diferencias finitas

El método de las diferencias finitas tiene su base en la definición de la derivada de una función:

$$f'(x) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(x+h) - f(x)}{h} \quad (4.1)$$

Al asignar a  $h$  un valor pequeño, no nulo  $\Delta x$ , obtenemos una aproximación numérica de la derivada. Esta aproximación puede ser anterior, posterior o centrada, y el orden del error de estas aproximaciones puede estimarse mediante el desarrollo en serie de Taylor: error de orden  $O(h)$  para las aproximaciones anterior y posterior, y error  $O(h^2)$  para la aproximación centrada. Para la discretización del modelo propuesto, optamos por el paradigma *Backward Time Centered Space* (BTCS), que discretiza las derivadas temporales mediante la diferencia anterior (ecuación 4.2, y

las derivadas espaciales mediante la diferencia centrada de primer y segundo orden (ecuaciones 4.3 y 4.4), dando lugar a un sistema implícito.

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \frac{f_t - f_{t-1}}{\Delta t} \quad (4.2)$$

$$\frac{\partial f}{\partial x} = \frac{f_{x+1} - f_{x-1}}{2\Delta x} \quad (4.3)$$

$$\frac{\partial f^2}{\partial^2 x} = \frac{f_{x+1} + f_{x-1} - 2f_x}{\Delta x^2} \quad (4.4)$$

El método de las diferencias finitas requiere una discretización ortogonal del espacio. Debido a que la mayoría de las entradas del modelo provienen de MRI, registradas al espacio MNI, la propia resolución de las imágenes nos asigna el paso espacial para la discretización, si consideramos cada vóxel como un nodo de la malla ortogonal. La resolución del espacio MNI es de  $1mm^3$ , con lo cual  $\Delta x = \Delta y = \Delta z = 1mm$ . El paso temporal  $\Delta t$  deberá elegirse de manera que asegure la convergencia del método numérico.

### *Discretización del sistema de ecuaciones*

Aplicando la discretización BTCS al modelo propuesto en el capítulo anterior, e igualando a cero, obtenemos las siguientes funciones:

$$f_g = \frac{D_g}{\Delta x^2}(g_{i+1} + g_{i-1} + g_{j+1} + g_{j-1} + g_{k+1} + g_{k-1} - 6g) + \rho_g g(1 - T) + (\theta_{mg} H_{mg})m - (\theta_{gm} H_{gm})g - \left( \frac{g - g^{t-1}}{\Delta t} \right) = 0 \quad (4.5)$$

$$f_m = \frac{D_m}{\Delta x^2}(m_{i+1} + m_{i-1} + m_{j+1} + m_{j-1} + m_{k+1} + m_{k-1} - 6m) + \rho_m m(1 - T) + (\theta_{gm} H_{gm})g - (\theta_{mg} H_{mg})m - (\theta_{mN} H_{mN})m - \left( \frac{m - m^{t-1}}{\Delta t} \right) = 0 \quad (4.6)$$

$$f_N = (\theta_{mN} H_{mN})m + (\theta_{vN} H_{vN})v - \left( \frac{N - N^{t-1}}{\Delta t} \right) = 0 \quad (4.7)$$

$$f_o = (1 - o)\varphi v - o \left( \frac{\alpha_g g + \alpha_m m}{K_m + o} \right) - \left( \frac{o - o^{t-1}}{\Delta t} \right) = 0 \quad (4.8)$$

$$f_a = \frac{D_a}{\Delta x^2}(a_{i+1} + a_{i-1} + a_{j+1} + a_{j-1} + a_{k+1} + a_{k-1} - 6a) + \rho_{am} m - \gamma v - \left( \frac{a - a^{t-1}}{\Delta t} \right) = 0 \quad (4.9)$$

$$f_v = \frac{\chi}{4\Delta x^2}(((a_{i+1} - a_{i-1})(v_{i+1} - v_{i-1}) + (a_{j+1} - a_{j-1})(v_{j+1} - v_{j-1}) + (a_{k+1} - a_{k-1})(v_{k+1} - v_{k-1}))) + 4v(a_{i+1} + a_{i-1} + a_{j+1} + a_{j-1} + a_{k+1} + a_{k-1} - 6g) + \rho_v v m(1 - N) - (\theta_{vN} H_{vN})v - \left( \frac{v - v^{t-1}}{\Delta t} \right) = 0 \quad (4.10)$$

### 4.1.2 Método de Newton-Raphson

El método de Newton-Raphson es un algoritmo iterativo que permite encontrar los ceros de una función, o un sistema. Su utilidad en este caso, reside en que resuelve de manera eficiente ecuaciones y sistemas de ecuaciones no lineales, como los del modelo propuesto. El método no garantiza la convergencia global, siendo ésta dependiente de la aproximación inicial seleccionada para comenzar las iteraciones.

Sea  $f : [a, b]$  una función real derivable definida en el intervalo real  $[a, b]$ , para el caso unidimensional, el algoritmo de newton raphson se define como:

$$x_{n+1} = x_n - \frac{f(x_n)}{f'(x_n)} \quad (4.11)$$

Para el caso general de un sistema, el algoritmo se extiende y se expresa de la siguiente manera:

$$\{x_{n+1}\} = \{x_n\} - J^{-1} \cdot \{f(x_n)\} \quad (4.12)$$

Donde  $\{x_{n+1}\}$  es el vector resultado de la nueva iteración,  $\{x_n\}$  es la aproximación inicial o la obtenida en la iteración anterior,  $J^{-1}$  es la matriz Jacobiana, formada por todas las derivadas parciales de las funciones del sistema, y  $\{f(x_n)\}$  es la evaluación de las funciones  $f$  en la aproximación anterior. Nótese que este método busca los ceros de las funciones  $f$  del sistema, y por ello en el apartado anterior, se han discretizado las ecuaciones y se han igualado a cero.

Debido a la discretización, no se cuenta únicamente con las 6 variables del modelo para el ensamblado del sistema, sino con 6 variables diferentes en cada nodo de la malla ortogonal. Sea la malla de dimensiones  $M \times N \times P$ , los vectores  $\{x_{n+1}\}$ ,  $\{x_n\}$  y  $\{f(x_n)\}$  serán vectores columna de tamaño  $6 \times M \times N \times P$ , mientras que el Jacobiano será una matriz cuadrada de dimensión  $(6 \times M \times N \times P)^2$ .

Debido a que los laplacianos presentes en las ecuaciones del modelo, tienen en cuenta únicamente a los nodos inmediatamente contiguos, la matriz Jacobiana será una matriz dispersa, con la mayoría de sus elementos de valor nulo. Esto supone en principio una ventaja muy grande para el cálculo y para el almacenaje en memoria de la matriz, que de no ser así no cabría en la memoria RAM de un ordenador convencional. No obstante, el método no necesita la matriz Jacobiana, sino su inversa. La propiedad de dispersión, no se garantiza en el cálculo inverso y además, los algoritmos disponibles para la inversión, necesitan reservar con anterioridad todo el espacio previsto para la nueva matriz en memoria. Esto hace que no sea factible calcular de manera directa  $J^{-1}$  debido a la naturaleza del problema.

Al extraer el término del jacobiano de la ecuación 4.12, se observa que puede expresarse de la siguiente manera:

$$J^{-1}\{f(x_n)\} = \{x\} \quad (4.13)$$

$$J \cdot J^{-1}\{f(x_n)\} = J\{x\} \quad (4.14)$$

$$J\{x\} = \{f(x_n)\} \quad (4.15)$$

Como puede observarse, se llega en la ecuación 4.15 a un sistema lineal del tipo  $Ax = b$ , el cual puede resolverse de manera iterativa y sin perder las interesantes propiedades de dispersión de la matriz Jacobiana.

Se obtiene así un algoritmo con dos bucles iterativos:

- Un primer bucle iterativo, o bucle mayor, correspondiente al método de Newton-Raphson.
- Un segundo bucle, o bucle menor, correspondiente a la resolución del sistema lineal disperso de la ecuación 4.15.

### *Predicción inicial explícita*

Tal como se ha dicho anteriormente, el método de Newton-Raphson es un método abierto cuya convergencia depende en gran medida de la aproximación inicial considerada. Para tratar de evitar que el método diverja, en cada paso temporal se resuelve el sistema de manera explícita, mediante la discretización *Forward Time Centered Space*(FTCS) y se emplea el resultado como aproximación inicial para el método iterativo. La resolución explícita de una ecuación se obtiene de la siguiente manera:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = f(c) \quad (4.16)$$

$$\frac{c_{t+1} - c_t}{\Delta t} = f(c) \quad (4.17)$$

$$c_{t+1} = \Delta t \cdot f(c) + c_t \quad (4.18)$$

Si bien esto ya es en sí mismo una resolución numérica del sistema de PDEs, los métodos explícitos, aunque simples y muy directos, tienen poca estabilidad numérica. Se necesitaría un paso temporal muy reducido, que incrementaría enormemente el coste computacional por el aumento de la cantidad de operaciones a realizar. Se opta por emplear la resolución explícita sin reducir el paso temporal, como aproximación inicial del bucle iterativo mayor, sabiendo que, si bien no es una solución aceptable según la precisión necesaria, sí que puede ser una aproximación válida. Posteriormente, el método de Newton-Raphson se encarga de iterar hasta llegar a una solución más exacta que cumpla con la tolerancia deseada.

### *Cálculo de la matriz Jacobiana*

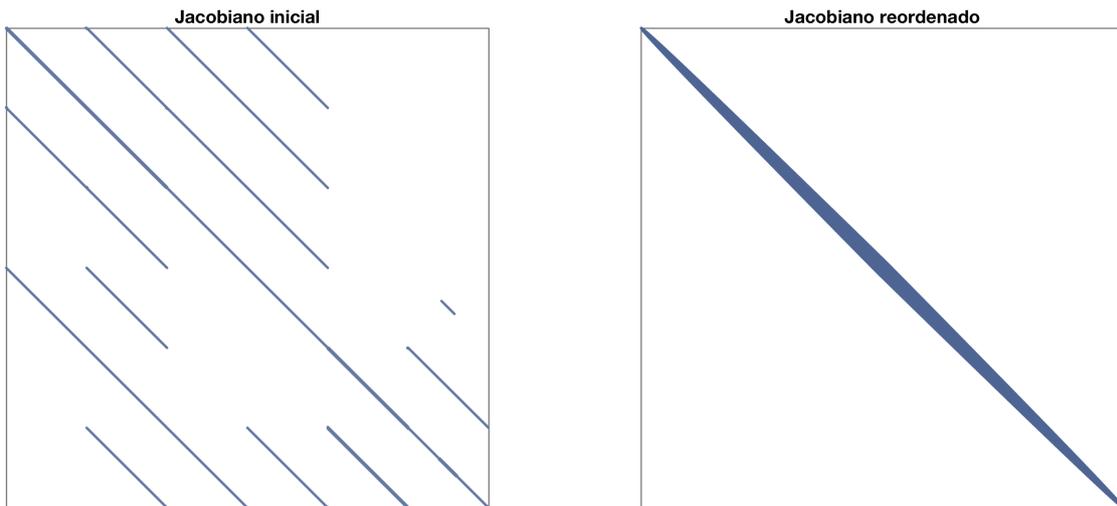
La matriz Jacobiana es la versión multivariante de la derivada de una función. Se trata de una matriz en la que el elemento  $a_{ij}$  corresponde a la derivada parcial de la variable que ocupa la posición  $i$ , frente a la que ocupa la posición  $j$ . Sea  $f = \{f_1, f_2, \dots, f_n\}$  las funciones del sistema y  $x = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$  el conjunto de variables, el cálculo del jacobiano queda:

$$J = \begin{bmatrix} \partial f_1 / \partial x_1 & \partial f_1 / \partial x_2 & \dots & \partial f_1 / \partial x_n \\ \partial f_2 / \partial x_1 & \partial f_2 / \partial x_2 & \dots & \partial f_2 / \partial x_n \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \partial f_n / \partial x_1 & \partial f_n / \partial x_2 & \dots & \partial f_n / \partial x_n \end{bmatrix} \quad (4.19)$$

Las derivadas parciales con respecto a variables que no influyan en una función son cero, por lo que para el ensamblado del Jacobiano de las funciones del modelo sólo es necesario calcular las derivadas con respecto a las variables del nodo considerado y sus vecinos inmediatos. Para facilitar y sistematizar la tarea de cálculo y ensamblado del Jacobiano, consideramos 36 submatrices que componen la matriz Jacobiana global:

$$J = \begin{bmatrix} GG & GM & GN & GO & GA & GV \\ MG & MM & MN & MO & MA & MV \\ NG & NM & NN & NO & NA & NV \\ OG & OM & ON & OO & OA & OV \\ AG & AM & AN & AO & AA & AV \\ VG & VM & VN & VO & VA & VV \end{bmatrix} \quad (4.20)$$

Donde la terminología GG, por ejemplo, es la submatriz obtenida de derivar las funciones  $f_g$  de cada nodo con respecto a las variables  $g_{ijk}$  de cada nodo. El resultado es una gran matriz dispersa, con una configuración no óptima que dificulta la posterior resolución del sistema lineal. Es preciso aplicar un algoritmo de reordenación de las variables, para optimizar la disposición de los valores no nulos entorno a la diagonal.



**Figura 4.1:** La figura de la izquierda muestra la estructura del Jacobiano ensamblado mediante las submatrices de la ecuación 4.20. La figura de la derecha muestra la nueva estructura del Jacobiano una vez aplicado un algoritmo de reordenación. Se aprecia que la figura de la derecha concentra los valores no nulos alrededor de la diagonal, facilitando así la resolución del sistema lineal.

### 4.1.3 Condiciones de contorno

Las condiciones de contorno del modelo, son las impuestas por el propio cerebro: no difusión de sustancias más allá del cráneo, ni a través del falx cerebri. Se trata de condiciones de contorno de Neumann, ya que imponen un valor para la derivada de la solución. De forma matemática, estas condiciones se expresan como que el gradiente en dirección normal a la superficies del cerebro es nulo:

$$\nabla c \cdot \mathbf{n} = 0 \quad (4.21)$$

Para implementar las condiciones de contorno en la discretización por diferencias finitas, se emplea el método de los nodos virtuales. Sea  $x_i$  el valor de una variable en un nodo de borde, y sea  $n$  la dirección normal de difusión restringida:

$$\frac{\partial x_n}{\partial n} = 0 \quad (4.22)$$

$$\frac{x_{n+1} - x_{n-1}}{2\Delta n} = 0 \quad (4.23)$$

$$x_{n+1} = x_{n-1} \quad (4.24)$$

Vemos que en la imposición de la condición de contorno aparece un valor  $x_{n+1}$  que no existe, ya que el último nodo del dominio es  $x_n$ . A este valor se le denomina nodo virtual, y para que se cumpla la condición debe tener el mismo valor que el nodo  $x_{n-1}$ . Así obtenemos dos expresiones diferentes para la difusión en cada dirección x,y,z, según el sentido en el que se encuentre restringida, y 26 combinaciones posibles de condiciones de contorno multidireccionales.

Para la difusión restringida en la dirección positiva del eje x:

$$\nabla \cdot \nabla c = \frac{2c_{i-1} + c_{j+1} + c_{j-1} + c_{k+1} + c_{k-1} - 6c}{\Delta x^2} \quad (4.25)$$

Para la difusión restringida en la dirección negativa del eje x:

$$\nabla \cdot \nabla c = \frac{2c_{i+1} + c_{j+1} + c_{j-1} + c_{k+1} + c_{k-1} - 6c}{\Delta x^2} \quad (4.26)$$

Para la difusión restringida en la dirección positiva del eje y:

$$\nabla \cdot \nabla c = \frac{c_{i+1} + c_{i-1} + 2c_{j-1} + c_{k+1} + c_{k-1} - 6c}{\Delta x^2} \quad (4.27)$$

Para la difusión restringida en la dirección negativa del eje y:

$$\nabla \cdot \nabla c = \frac{c_{i+1} + c_{i-1} + 2c_{j+1} + c_{k+1} + c_{k-1} - 6c}{\Delta x^2} \quad (4.28)$$

Para la difusión restringida en la dirección positiva del eje z:

$$\nabla \cdot \nabla c = \frac{c_{i+1} + c_{i-1} + c_{j+1} + c_{j-1} + 2c_{k-1} - 6c}{\Delta x^2} \quad (4.29)$$

Para la difusión restringida en la dirección negativa del eje  $z$ :

$$\nabla \cdot \nabla c = \frac{c_{i+1} + c_{i-1} + c_{j+1} + c_{j-1} + 2c_{k+1} - 6c}{\Delta x^2} \quad (4.30)$$

El resto de condiciones de contorno, en las que se restringen dos o más direcciones, no se detallan. No obstante, siguen el mismo principio que las expuestas anteriormente.

## 4.2 Definición de valores iniciales

Establecer de forma correcta los valores iniciales, no es un problema menor en este tipo de modelos, ya que la precisión de los valores desde los que parte la simulación afecta sobremanera a la capacidad predictiva del modelo.

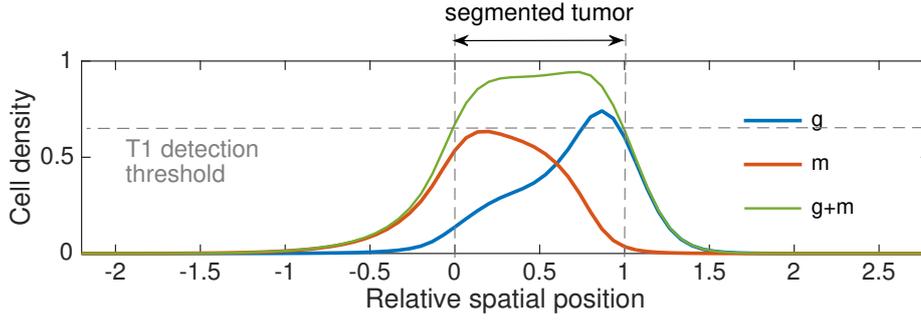
En MRI, la intensidad de un vóxel no está directamente relacionada con la densidad del tumor en ese vóxel, por lo que no resulta sencillo establecer una correspondencia entre lo observado en imágenes y las variables del modelo. Varios estudios concluyeron que el umbral de detección del GBM en las imágenes de T1-WI es mucho mayor que el de T2-WI [Harpold et al., 2007]. Dado que las máscaras binarias de segmentación de tumor activo se basan principalmente en T1-WI, es razonable asumir que existe tumor activo más allá del área segmentada [Harpold et al., 2007].

Debido a esta problemática, la mayoría de trabajos optan por inicializar las variables de forma discreta y constante empleando las máscaras binarias de segmentación tumoral disponibles. Por ejemplo, establecen  $g_o = 0,4$  y  $m_o = 0,3$  en todo el anillo tumoral segmentado, y  $N = 1$  en toda la región interior del anillo. Esta aproximación puede no ser mala para modelos simples de una o dos variables, no obstante, para el caso del modelo PIHNA resulta insuficiente. En el presente trabajo se propone un método alternativo más elaborado.

### 4.2.1 Metodología de inicialización

El comportamiento de la ecuación de Fisher-Kolmogorov (ecuación 2.3), en la que el frente de onda invasivo avanza a velocidad constante, hace que se plantee la hipótesis de que, al ser el modelo una combinación de ecuaciones de reacción-difusión que parten de la formulación de Fisher-Kolmogorov, acabarán llegando a un estado pseudoestacionario en el que el frente de onda invasivo avanzará a velocidad constante, manteniendo la forma y la distribución espacial de las variables. Esta hipótesis se revisa y se valida con más profundidad posteriormente en el punto 5.2, y ya fue presentada, junto con una versión preliminar de la metodología [Ortiz-Pla et al., 2016].

Del crecimiento de un tumor sintético se extraen las curvas de distribución espacial de  $g$  y  $m$ . Se aplica un umbral a la curva  $g + m$ , correspondiente al umbral de detección tumoral en imágenes T1-WI. El valor de este umbral no se especifica de manera cuantitativa en la literatura, no obstante puede considerarse mayor que un 20% de la densidad máxima tumoral basándonos en las representaciones gráficas proporcionadas por los estudios [Swanson et al., 2011]. A continuación se normalizan las distribuciones según el ancho de  $(g + m)$  detectado por el umbral, resultando en  $x = 0$  para el borde tumoral interior y  $x = 1$  para el borde tumoral exterior, tal y como se aprecia en la figura 4.2, siendo  $x$  la posición espacial relativa a los bordes del umbral.



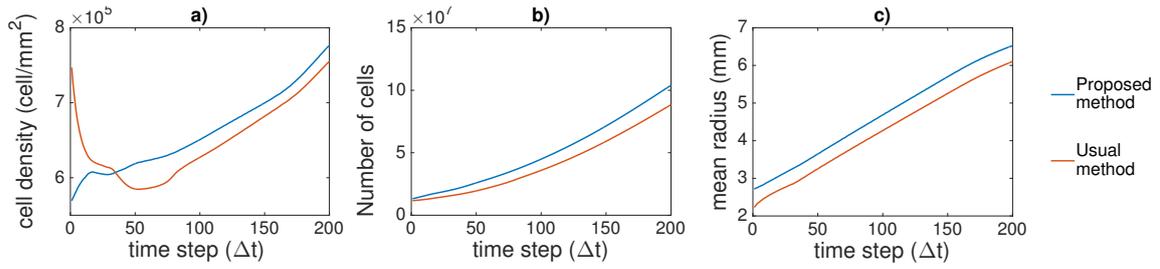
**Figura 4.2:** Distribución espacial de las variables  $g$  y  $m$  normalizadas tal que el borde interior es  $x=0$  y el borde exterior es  $x=1$ , en base a la aplicación del umbral de detección de T1. [Ortiz-Pla et al., 2016]

Con el fin de aplicar las distribuciones espaciales pseudoestacionarias de las variables a un caso real, se llevan a cabo los siguientes pasos:

1. Se realiza una simulación sintética en un entorno homogéneo, con el conjunto de parámetros correspondientes al caso real.
2. Del caso sintético se extraen las distribuciones radiales pseudoestacionarias de las variables del modelo.
3. Se definen las distribuciones de las variables normalizadas según la anchura tumoral detectada por el umbral establecido (i.e.  $G(x)$  y  $M(x)$ ).
4. Se obtiene una máscara de segmentación binaria del tumor activo, bien de forma manual por expertos, o mediante algoritmos de segmentación automática.
5. Se calculan las distancias de cada punto al borde interior y al borde exterior,  $[x_{in}]$  y  $[x_{out}]$  respectivamente. El valor de cualquiera de las variables del modelo se define como:

$$g(i, j) = \begin{cases} G(0 - x_{in}), & \text{Para píxeles del interior} \\ G(x_{in}/x_{in} + x_{out}), & \text{Para píxeles de la máscara} \\ G(1 + x_{out}), & \text{Para píxeles del exterior} \end{cases} \quad (4.31)$$

Finalmente, comparando la metodología de inicialización propuesta, con la forma de proceder usual de asignar un valor constante al anillo tumoral, o aplicar un suavizado gaussiano, se observa que al principio de la simulación el método usual necesita una serie de pasos temporales previos hasta que los valores iniciales se ajustan a la dinámica de las ecuaciones. Esta inestabilidad inicial puede apreciarse en la figura 4.3 en la gráfica de densidad celular. La metodología propuesta en este trabajo no se muestra inicialmente tan inestable, y como consecuencia mantiene la inercia de crecimiento propia de la dinámica del sistema. El método usual, debido al tiempo que necesita de estabilización de los valores, es posible que resulte en una subestimación del crecimiento tumoral. Además, existe un mayor riesgo de que la inconsistencia entre los valores inicializados y la dinámica del modelo, dificulten o imposibiliten la convergencia del método numérico.

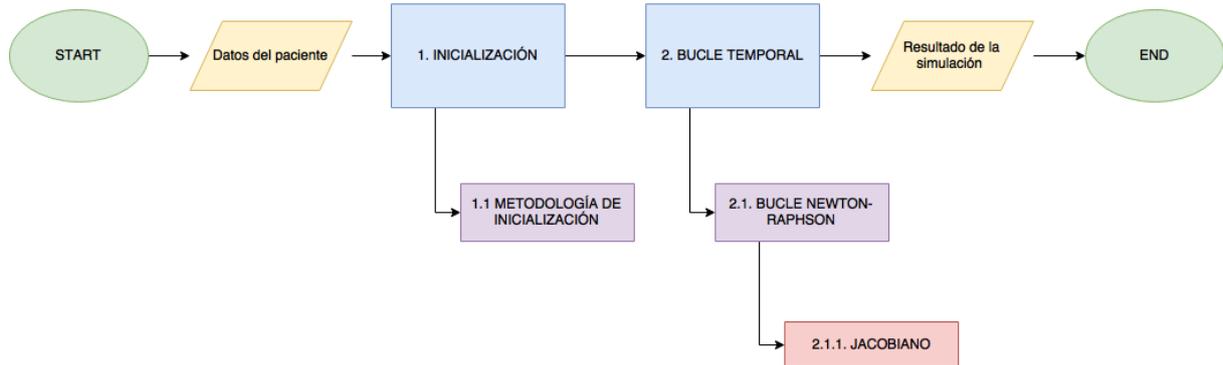


**Figura 4.3:** Comparación de la evolución de la densidad celular, la masa tumoral y el área invadida entre la metodología de inicialización propuesta y la metodología usual. [Ortiz-Pla et al., 2016]

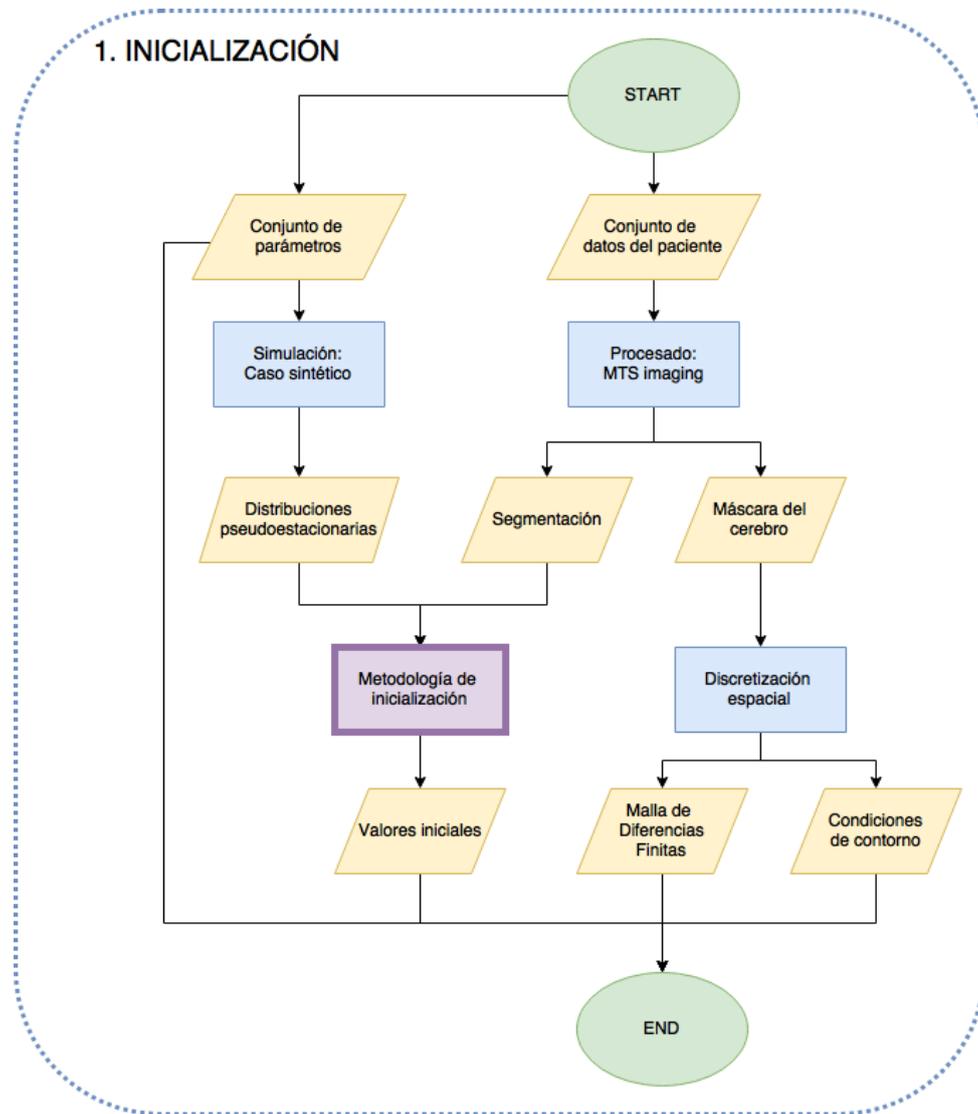
### 4.3 Software

Se ha optado por el lenguaje de programación MatLab para desarrollar el código de simulación, debido a las potentes librerías matemáticas que posee para análisis de imagen y resolución de sistemas matriciales sobre matrices dispersas.

A continuación se muestra un diagrama de flujo explicativo del código y los diferentes módulos que lo componen:



**Figura 4.4:** Diagrama de flujo general de funcionamiento del software.



**Figura 4.5:** Diagrama de flujo del bloque de inicialización. El bloque de "procesado: MTSimaging" hace referencia a [Juan-Albarracín et al., 2016] (<http://www.mtsimaging.com>).

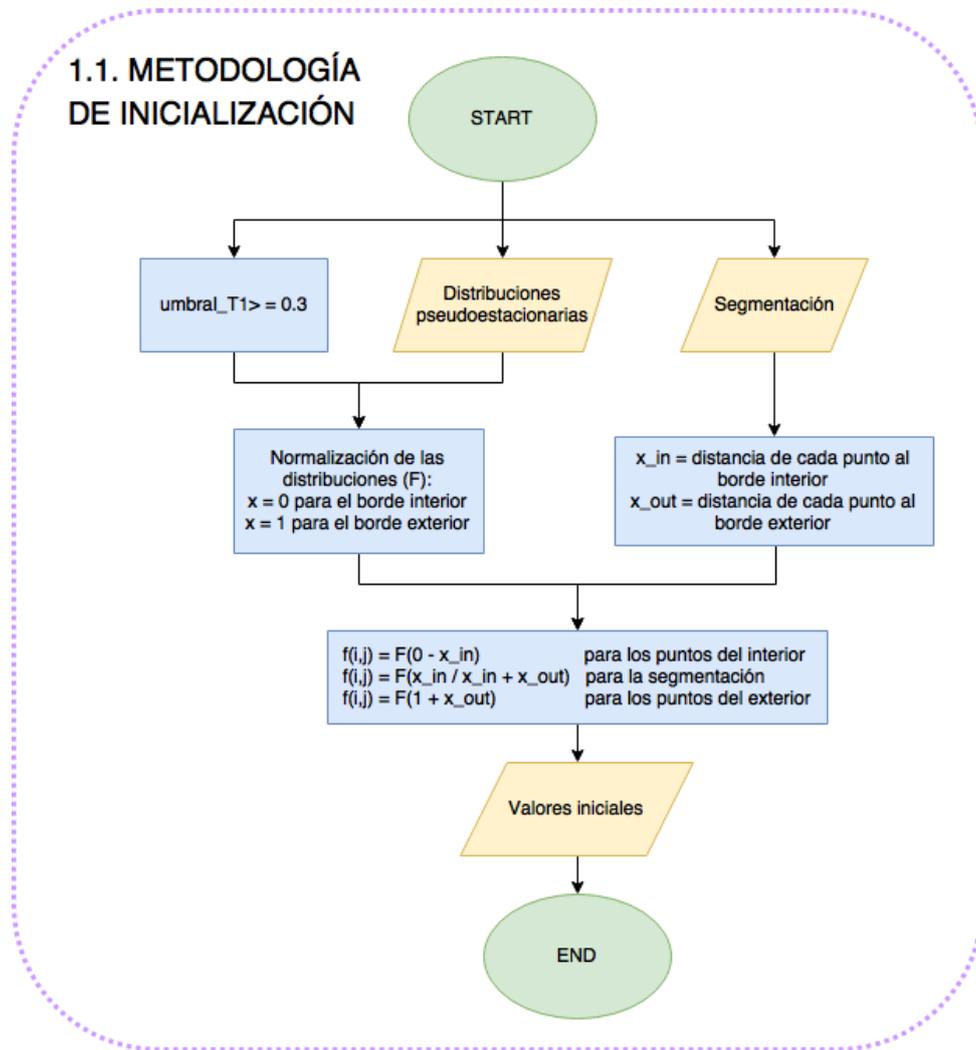


Figura 4.6: Diagrama de flujo del bloque de la metodología de inicialización.

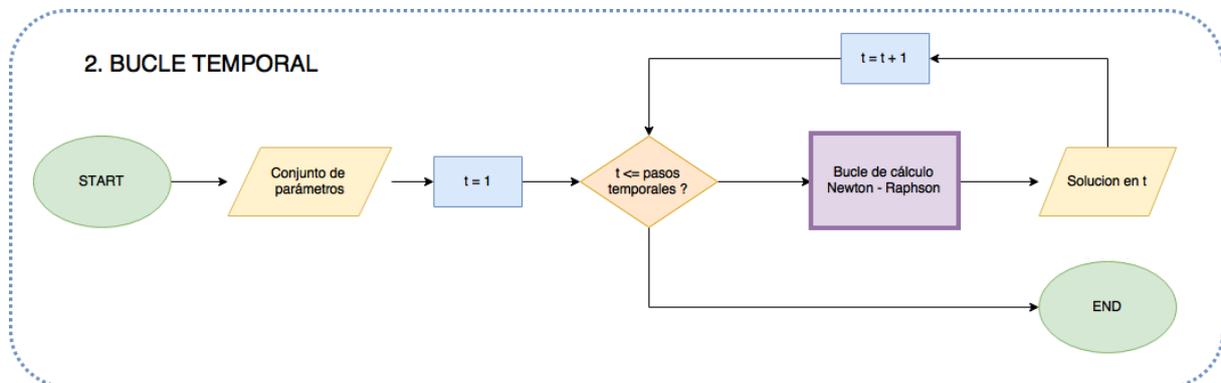


Figura 4.7: Diagrama de flujo del bloque del bucle temporal.

2.2. BUCLE NEWTON-RAPHSON

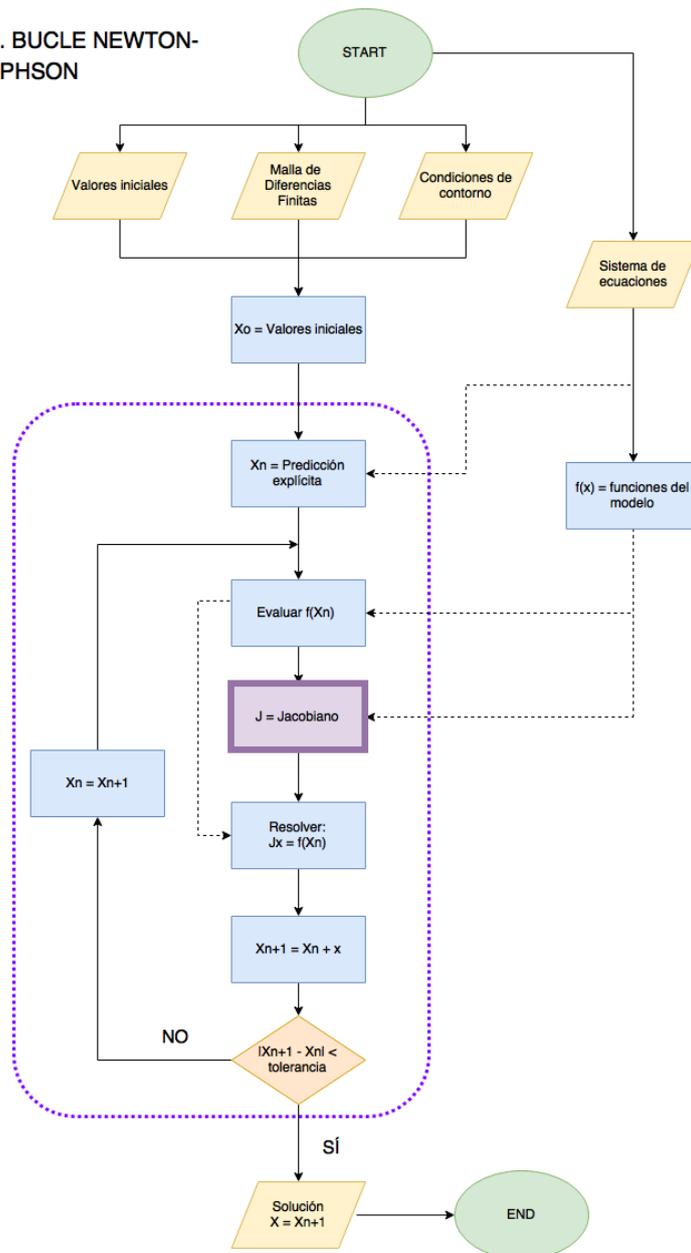


Figura 4.8: Diagrama de flujo del bloque del bucle de Newton-Raphson.

2.2. JACOBIANO

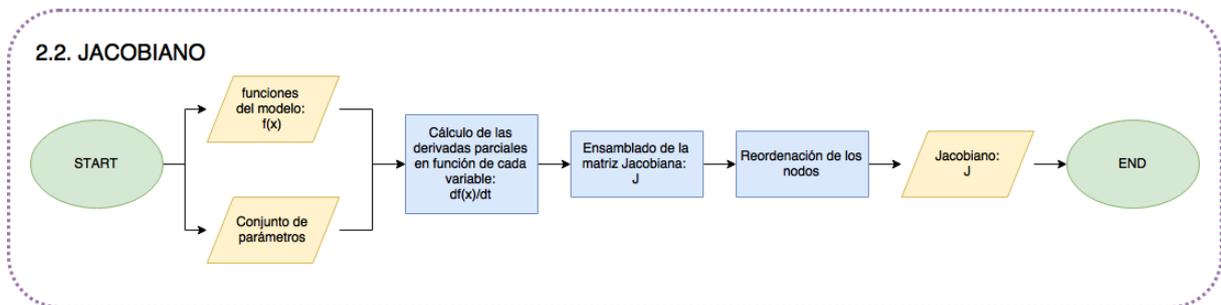


Figura 4.9: Diagrama de flujo general de obtención y ensamblado de la matriz jacobiana.

# Resultados sobre casos sintéticos

### 5.1 Definición del caso sintético

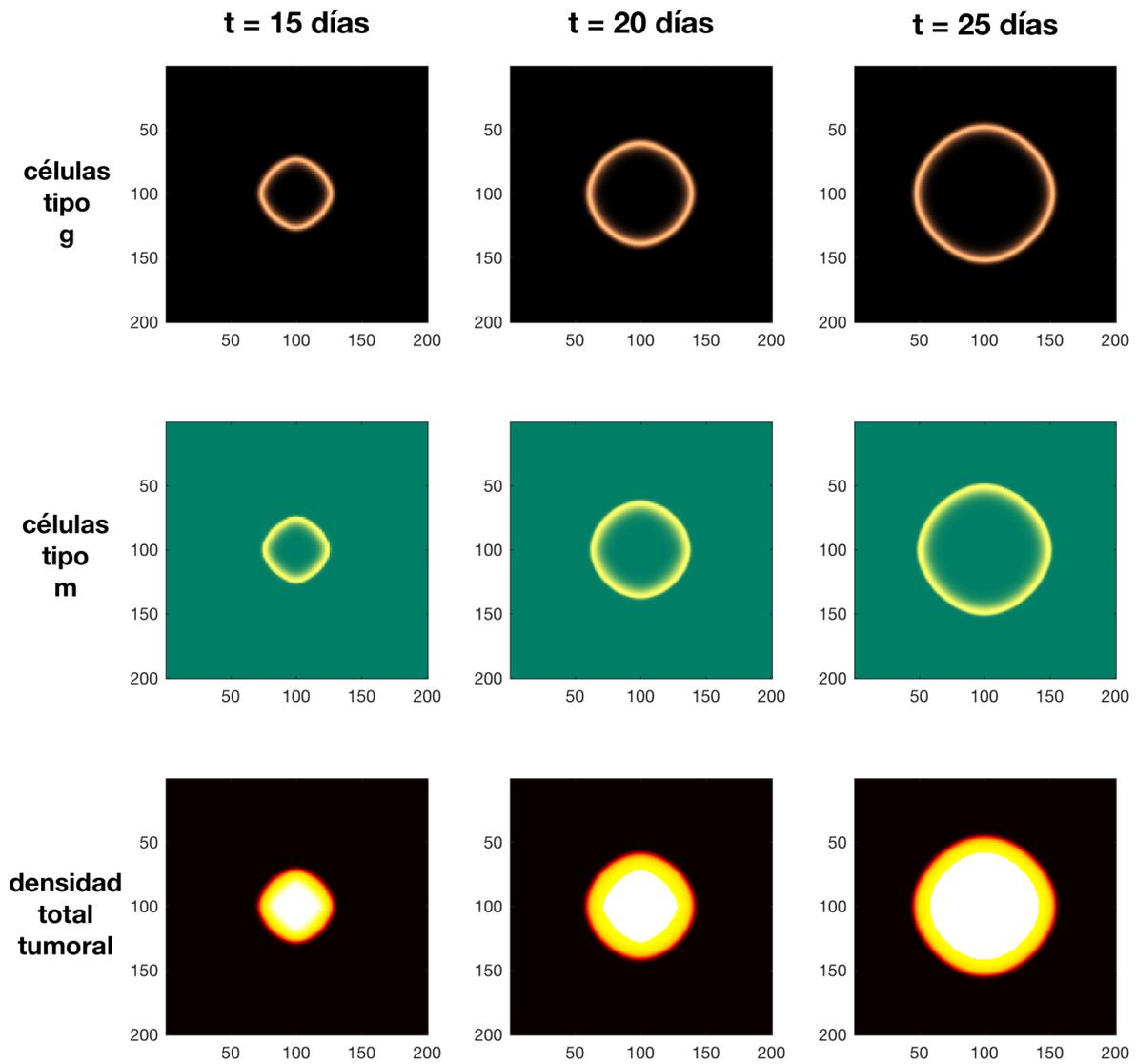
Una vez se dispone del modelo de crecimiento formulado y se han desarrollado e implementado los métodos numéricos necesarios para la resolución del sistema de PDEs, el siguiente paso consiste en establecer los valores iniciales para las variables y estudiar las propiedades del modelo. Definimos un caso sintético, como aquel que no representa a un paciente real, que se desarrolla en condiciones ideales o controladas, y que emula uno o varios aspectos de la realidad.

Se ha generado un caso sintético muy simple que sirve para observar las propiedades dinámicas del sistema de PDEs y el comportamiento del modelo de crecimiento tumoral: En un entorno controlado homogéneo de sustancia cerebral de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ , se planta una semilla de tejido tumoral proliferativo de muy baja densidad. El objetivo de este experimento consiste en observar, paso a paso, el crecimiento libre de un tumor desde una situación inicial que no sería detectable en imágenes médicas.

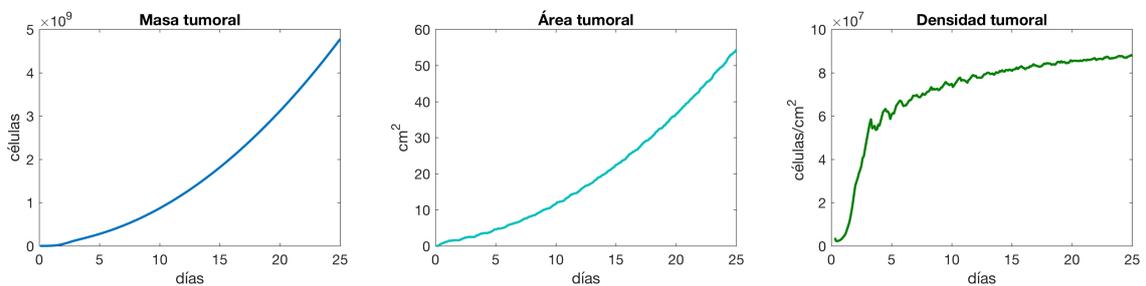
Un vóxel central de  $1 \times 1 \text{ mm}^2$  se inicializa con células proliferativas  $g = 1 \cdot 10^{-3}$  (unidades adimensionales). Debido a la situación inicial sana de normoxia, tanto la necrosis  $N$ , como las células invasivas  $m$ , como los factores angiogénicos  $a$ , se inicializan a cero. En el entorno controlado de este experimento sintético asumimos una situación constante de oxigenación en su valor máximo y una densidad de vascularización constante  $v = 0,1$  (unidades adimensionales).

Los resultados de la simulación de crecimiento libre del caso sintético se muestran en la figura 5.1. La distribución espacial de las variables en un corte transversal del tumor muestra una estructura coherente con lo que se observa *in vivo* en la histopatología tumoral: un borde exterior de células proliferativas sin problemas de oxigenación, un anillo interior hipóxico con inicios de necrosis, y un centro totalmente necrótico.

En la figura 5.2 se aprecia que el área tumoral tiene un crecimiento cuadrático. Esto es coherente con el comportamiento conocido de la ecuación de Fisher-Kolmogorov (ecuación 2.3) en la que el avance del frente de onda invasivo mantiene una velocidad constante  $v = 2\sqrt{D\rho}$ . Si asumimos



**Figura 5.1:** Evolución temporal del caso sintético descrito. Se aprecia el crecimiento uniforme circular propio de una difusión isotrópica.



**Figura 5.2:** Gráficas de la evolución temporal de la masa tumoral, el área tumoral y la densidad tumoral. Se aprecia una evolución asintótica de la densidad tumora, coherente con las hipótesis de modelado en las que se basa el modelo de crecimiento libre.

un crecimiento circular:

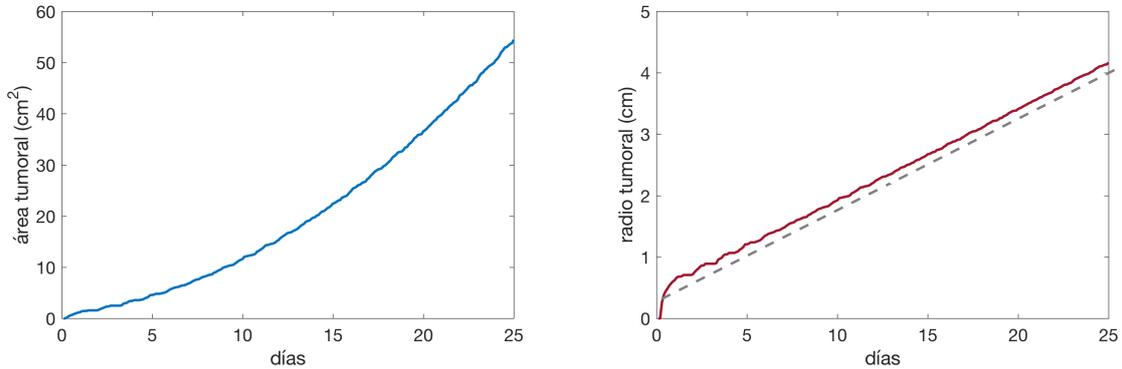
$$A(t) = \pi r(t)^2 \quad (5.1)$$

$$r(t) = \sqrt{A(t)/\pi} \quad (5.2)$$

La velocidad del frente invasivo puede expresarse como la variación del radio con respecto al tiempo:

$$v = \frac{\partial r(t)}{\partial t} \quad (5.3)$$

Si la velocidad es constante, la gráfica temporal del radio tumoral con respecto al tiempo será una recta. Tal y como se observa en la figura 5.3, efectivamente esto sucede de esta manera, siendo así validada, en este sentido, la resolución numérica del modelo.

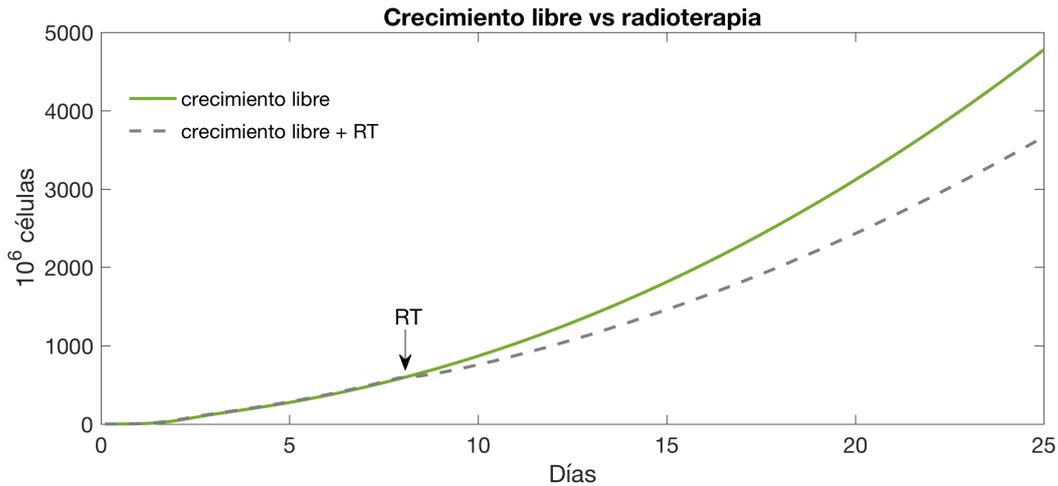


**Figura 5.3:** Gráfica del área tumoral con respecto al tiempo y su derivada discreta. Se aprecia cómo, pasados los instantes iniciales, la derivada se corresponde a una recta.

Seguidamente se genera el mismo caso sintético, con las mismas condiciones iniciales. La diferencia es que esta vez se implementa el modelado de la radioterapia, mediante una planificación hipotética acorde a los principios introducidos en el punto 3.2. El fraccionamiento elegido para la radioterapia se administra en dosis de 2 Gy/día, 5 días por semana durante 6 semanas, a partir del día 8 de evolución tumoral.

Para la distribución de la dosis, atendiendo a un valor de 0,2 para el umbral de detección tumoral, se genera una región de dosis constante igual a 2 Gy para  $T \geq 0,2$ , la cual se dilata 1cm por seguridad, al igual que se hace en la práctica clínica. A continuación se suaviza la región mediante una convolución con un kernel gaussiano, para simular la deposición energética no deseada en los alrededores del área tumoral.

En la figura 5.4 se aprecia el efecto de la modelización de la RT sobre el crecimiento del tumor. Se aprecia, a partir del día 8, una disminución significativa del ratio de crecimiento que resulta en una masa final mucho menor.

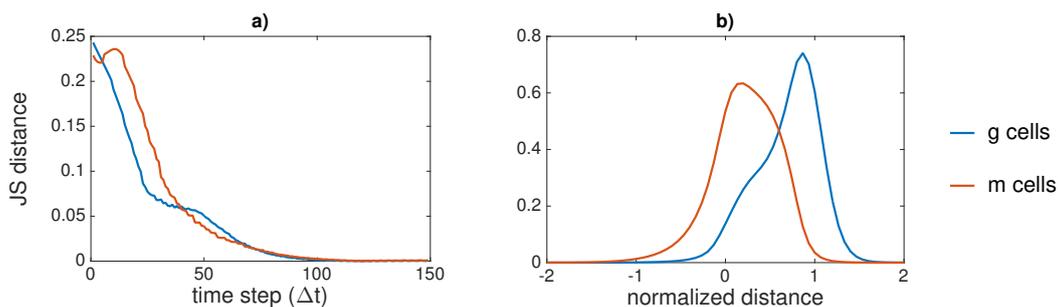


**Figura 5.4:** Comparación de la evolución temporal de la masa tumoral en crecimiento libre frente al crecimiento con modelado de radioterapia. Se aprecia una disminución significativa del ratio de crecimiento desde el instante de aplicación de la terapia.

## 5.2 Estabilización temporal del frente invasivo

En la evolución temporal del crecimiento de GBM libre de tratamiento, se observa que pasado un tiempo, los procesos fisiológicos modelados se estabilizan y las curvas de densidad en el frente de avance mantienen una morfología constante. Esta observación es validada midiendo las distancias estadísticas entre las curvas, en los diferentes puntos temporales simulados en el caso sintético.

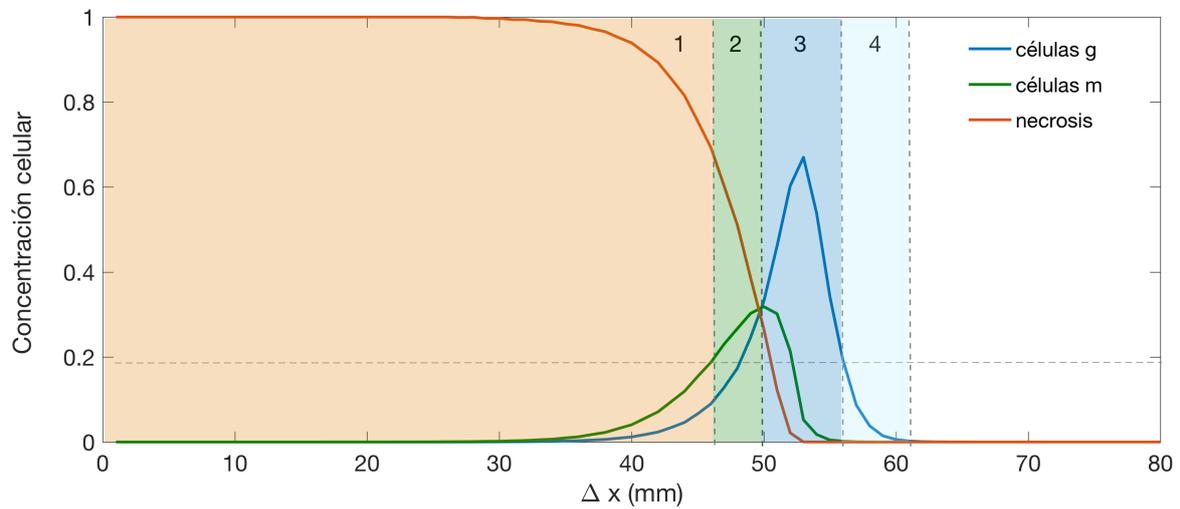
Se emplea la divergencia de Jensen-Shannon (JS) para comparar la similitud de las distribuciones de  $m$  y  $g$  en cada paso temporal, frente a la distribución del último paso temporal simulado. Para que esta comparación tenga sentido matemático, es necesario convertir las curvas de densidad a distribuciones estadísticas, haciendo que el sumatorio sea igual a 1, y alinearlas en su valor máximo, ya que nos interesa compararlas a nivel morfológico.



**Figura 5.5:** a) Convergencia de la distancia de JS entre las curvas de  $g$  y  $m$  en el tiempo. b) distribución estacionaria de  $g$  y  $m$  para el caso sintético. [Ortiz-Pla et al., 2016]

Como se puede observar en la figura 5.5, la distancia JS entre cada distribución y la última, converge a cero. Esto confirma que al cabo de cierto tiempo de crecimiento, los procesos fisiológicos se estabilizan y la morfología las curvas del frente de avance se mantienen constantes, alcanzando una especie de estado estacionario.

Por otra parte, analizando el tumor sintético en un corte transversal, se aprecia que reproduce una estructura equiparable a la observada en GBM *in vivo*: borde difuso no detectable de células normóxicas, anillo tumoral activo compuesto por un borde normóxico y un interior hipóxico, y una región central necrótica (figura 5.6).



**Figura 5.6:** Corte transversal del tumor y distribución espacial de las variables celulares  $g$ ,  $m$  y  $N$ . Aplicando un umbral de concentración se diferencian hasta cuatro regiones: 1. Zona necrótica; 2. tumor hipóxico; 3. tumor normóxico; 4. tumor difuso no detectable.



# Aplicación a casos reales

## 6.1 Introducción

Tras la propuesta del modelo de crecimiento tumoral, la resolución numérica del sistema de ecuaciones y su implementación computacional, se ha analizado el comportamiento dinámico del modelo y se han obtenido resultados coherentes en casos sintéticos. El siguiente paso consiste en aplicar el modelo a un caso real de GBM con el fin de evaluar la capacidad predictiva del modelo.

Para ello, en el presente trabajo se dispone de un caso real longitudinal anonimizado, de un paciente de GBM del Hospital Politécnico y Universitario La Fe de Valencia. Los archivos DICOM del paciente han sido anonimizados para garantizar la confidencialidad de los datos.

## 6.2 Conjunto de datos del paciente

El conjunto de datos del que se dispone, se corresponde con un caso longitudinal que cuenta con 6 puntos temporales:

- **RM0** (22/08/2012). Evaluación inicial del estado del tumor.
- **RM1** (05/09/2012). Evaluación posterior a la resección quirúrgica.
- **RM2** (11/12/2012). Seguimiento post-resección con RT adyuvante y temozolomida.
- **RM3** (11/03/2013). Seguimiento a los tres meses con temozolomida.
- **RM4** (21/05/2013). Seguimiento a los dos meses con temozolomida.
- **RM5** (18/07/2013). Seguimiento a los dos meses con temozolomida.

Cada punto temporal cuenta con múltiples modalidades de MRI, tanto funcionales como anatómicas: DWI-MRI, DSC, T1-WI, T1c-WI, T2-WI y FLAIR.

Las imágenes se procesan a través de la aplicación MTSimaging [Juan-Albarracín et al., 2016] (<http://www.mtsimaging.com>): En primer lugar se lleva a cabo un preprocesado de los datos,

que corrige ciertos artefactos comunes, tales como la inhomogeneidad del campo magnético, ruido o movimiento del paciente; posteriormente la lesión es segmentada de manera automática no supervisada, en base a MRI morfológicas multiparamétricas, y se identifican regiones correspondientes a edema, necrosis y tumor activo; Si se dispone de imágenes funcionales (PWI o DWI-MRI), se cuantifican los biomarcadores de imagen de cada modalidad. Todas las imágenes se registran al espacio MNI, para facilitar la comparación desde un sistema de referencia espacial estándar.

### 6.3 Inicialización a partir de imágenes

Del resultado del procesado de MTSimaging, se emplean de los siguientes datos para la inicialización del modelo computacional:

- Máscara del volumen cerebral.
- Mapas de probabilidad de los tejidos cerebrales.
- Máscara de segmentación de tumor activo.

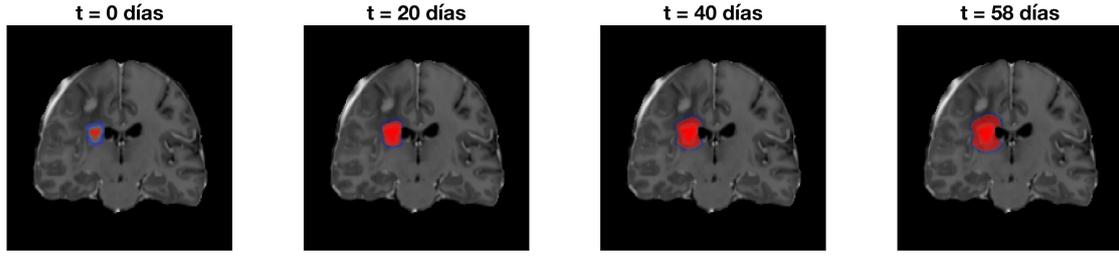
Debido al elevado coste computacional resultante de la resolución del modelo en 3D, se ha optado por realizar una demostración de aplicación a un caso real en 2D. Dado que no se dispone de imágenes correspondientes a un tramo de crecimiento libre de tratamiento, se selecciona el tramo más lejano en el tiempo, RM4-RM5, para evaluar el poder predictivo del tumor. Esto corresponde a la consideración de que está lo bastante alejado en el tiempo de la resección quirúrgica y de la radioterapia como para que los tejidos cerebrales se hayan estabilizado, y a que el efecto de la temozolomida puede ser menor debido a la resistencia adquirida. En definitiva, se considera que RM4-RM5 es el tramo potencialmente más similar a un crecimiento libre, con un intervalo de 58 días entre los dos puntos.

Para la simulación bidimensional se ha seleccionado el corte coronal 114/229. Se emplea la máscara del volumen cerebral para establecer las condiciones de contorno, se establece el paso espacial en 0,1 cm, se inicializan las variables a partir de la máscara de segmentación del tumor activo y se escoge un paso temporal que asegure la convergencia del método iterativo ( $\Delta t = 0,05$  días).

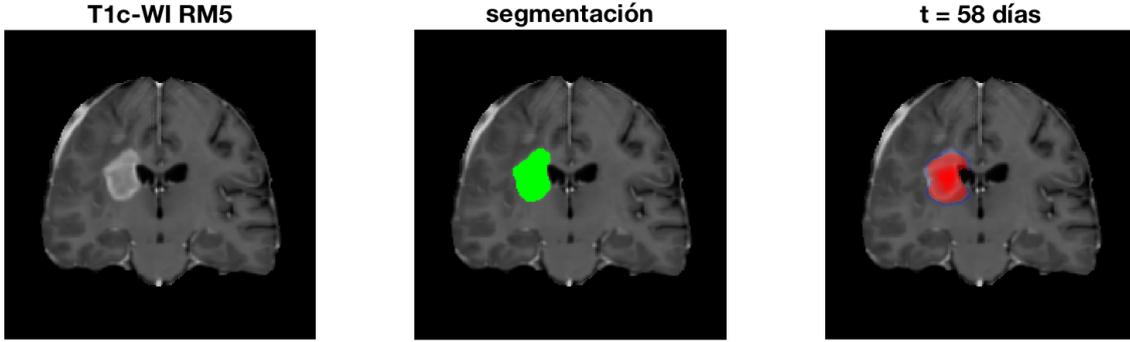
### 6.4 Resultados

En la figura 6.1, se observa el resultado de la simulación en diferentes puntos temporales. Se aprecia una mayor dificultad de invasión del tumor al llegar a regiones de sustancia gris, debido al menor coeficiente de difusión, así como una incapacidad de invasión de los ventrículos debido a la baja difusividad asignada al líquido cefalorraquídeo.

Comparando con la segmentación real disponible para RM5, en la figura 6.2 se aprecia que el modelo subestima el crecimiento por la parte superior y por la izquierda del tumor. En cambio, el área invadida se sobreestima en la parte inferior del tumor, especialmente en la parte inferior a los ventrículos.



**Figura 6.1:** Evolución temporal simulada de crecimiento de GBM en un paciente real representada sobre RM4.  $t=0$  días corresponde al estado inicial de RM4, mientras que  $t=58$  días representa la predicción de crecimiento para el instante de RM5. Corte coronal 114/229.



**Figura 6.2:** Comparación de la segmentación del tumor en RM5 con la predicción simulada en  $t = 58$  días proyectada sobre RM5. Corte coronal 114/229.

Como métrica de similitud entre la segmentación de RM5 y la simulación computacional, se emplea el coeficiente Dice (CD), el cual se define como:

$$CD = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|} = \frac{2 \cdot TP}{FN + (2 \cdot TP) + FP} \quad (6.1)$$

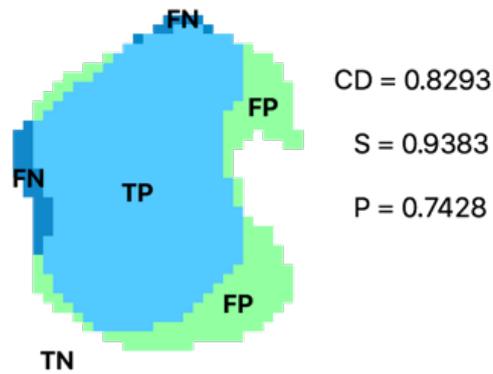
Donde TP corresponde a verdaderos positivos, FN a falsos negativos y FP a falsos positivos. El coeficiente Dice toma valores  $\in [0, 1]$ , siendo el valor 1 una coincidencia absoluta. También se calcula la sensibilidad (S) y la precisión (P) de la siguiente manera:

$$S = \frac{TP}{TP + FN} \quad (6.2)$$

$$P = \frac{TP}{TP + FP} \quad (6.3)$$

La máscara binaria del resultado de la simulación es generada por umbralización de  $T = g+m+N$ , mediante el umbral de detección en T1 establecido en apartados anteriores. Con un umbral de 0,2 se obtiene  $CD = 0,8292$ ,  $S = 0,9383$  y  $P = 0,7428$  (figura 6.3).

Se trata de unos resultados muy interesantes ya que permiten vislumbrar el gran potencial que tienen los modelos de crecimiento en su aplicación a casos reales. El valor Dice obtenido es muy elevado y es indicador de un buen poder predictor. Por otra parte, una sensibilidad elevada puede



**Figura 6.3:** Superposición de la máscara de segmentación y la máscara del resultado de la simulación. Resultados de las métricas de evaluación: coeficiente Dice (CD), Sensibilidad (S) y precisión (P).

resultar más interesante que una elevada precisión, ya que en la planificación y administración de un tratamiento localizado, como por ejemplo la resección quirúrgica o la radioterapia, es muy importante no dejar regiones cancerosas sin tratar, ya que acabarían dando lugar a una recidiva.

# Conclusiones

### 7.1 Discusión

En la actualidad los modelos matemáticos de crecimiento tumoral, y en concreto de GBM, se encuentran con dificultades a la hora de pasar de entornos de simulación teóricos y controlados a la realidad clínica de los pacientes. La simulación temporal del avance de GBM posee un gran potencial como herramienta de ayuda a la decisión clínica y asistencia a la planificación de terapias, no obstante, se trata de modelos numéricamente complejos y simulaciones temporalmente costosas, que dificultan la integración en el flujo de trabajo de un servicio de oncología.

Entre el conjunto de modelos multiescala estudiados, destaca el modelo PIHNA por la cantidad de fenómenos biológicos que modela y por la posibilidad de personalización de parámetros que permite para cada paciente. El modelo propuesto en este trabajo parte de la base del modelo PIHNA y lo adapta para que sea alimentado a partir de información contenida en las imágenes médicas disponibles habitualmente en un paciente de GBM.

La implementación computacional es compleja debido al número de PDEs acopladas y con numerosos términos no lineales. Para la resolución numérica, es necesario discretizar el espacio y el tiempo, y para ello se ha recurrido al método de las diferencias finitas. Las no-linealidades del modelo se han solucionado implementando el método de Newton-Raphson sobre el espacio-tiempo discretizado. Aunque la discretización espacio-temporal realizada mediante BTCS es incondicionalmente estable, y el método de Newton-Raphson tiene convergencia al menos cuadrática dependiente de la predicción inicial, al acoplar ecuaciones no-lineales y realizar la implementación en 3D, no se garantizan estas propiedades y pueden aparecer problemas de inestabilidad numérica. Esto fuerza a la elección de pasos espaciales y temporales pequeños, que aumentan considerablemente el coste computacional: un menor paso espacial aumentaría la cantidad de operaciones y los requerimientos de memoria RAM al crecer el tamaño de las matrices, mientras que un paso temporal menor incrementaría únicamente el número de operaciones a realizar.

Para la validación de la implementación computacional y para el estudio de la dinámica de crecimiento tumoral del modelo, se han realizado simulaciones con tumores sintéticos en un entorno

con propiedades homogéneas. De la observación de los resultados de estas simulaciones se ha concluido que tras un periodo inicial, los fenómenos biológicos modelados y el intercambio entre poblaciones celulares se equilibra y el frente de avance tumoral mantiene una velocidad y una morfología constante. Esta observación, coherente con la dinámica univariante de la ecuación de Fisher-Kolmogorov (ecuación 2.3), sirve de base de partida para la propuesta de una metodología propia de inicialización de las variables del modelo en GBM a partir de MRI.

Aunque se dispone del software de simulación implementado para 3D, el elevado coste computacional derivado de la cantidad de nodos y del reducido paso temporal necesario para la estabilidad numérica, hace que la resolución en 2D sea la mejor opción para demostrar el funcionamiento del simulador y la metodología propia de inicialización de las variables. El resultado de la simulación a 58 días de RM4 a RM5, nos permite estimar la capacidad predictora del modelo comparando la predicción con el estado real observado en RM5. El coeficiente Dice y la precisión obtenida son bastante buenos, e indican que la personalización de los modelos matemáticos de crecimiento tumoral tienen un potencial predictor elevado. No obstante, el valor de la precisión es un poco más bajo, debido a que se sobreestima el crecimiento del GBM en ciertas áreas.

Esta sobreestimación, que únicamente se da en ciertas regiones espaciales, podría ser debida a una caracterización subóptima de la difusividad y a la no consideración de otros fenómenos macroscópicos mecánicos como el efecto de masa. La caracterización de la difusividad podría mejorarse mediante la utilización de tensores de difusión obtenidos a partir de DWI-MRI, mientras que las ecuaciones mecánicas del efecto de masa resultan difíciles de implementar en diferencias finitas, y sería recomendable la discretización espacio-temporal mediante el método de los elementos finitos.

## 7.2 Conclusiones

- **C1.** Del estudio del estado del arte de los modelos matemáticos de crecimiento tumoral, se concluye que existen en la actualidad numerosos modelos continuos multiescala de crecimiento tumoral, siendo el más extendido el PIHNA. Este modelo continuo está basado en numerosas PDEs acopladas que representan diferentes aspectos biológicos del crecimiento tumoral. Aunque la aplicación en entornos clínicos es complicada por la complejidad matemática y la cantidad de parámetros libres, este modelo es el que presenta un mayor potencial en este sentido.
- **C2.** Se ha propuesto en este trabajo un modelo continuo multiescala basado en el modelo PIHNA seleccionado, que considera el cambio fenotípico de las células cancerosas en función del oxígeno, tiene en cuenta el efecto de la angiogénesis mediada por factores proangiogénicos, e incluye modelado de radioterapia fraccionada por haz externo.
- **C3.** Al no existir un software capaz de resolver el modelo específico propuesto, se ha desarrollado un software escrito en lenguaje MatLab, que resuelve el sistema de ecuaciones mediante la discretización espaciotemporal por diferencias finitas y el método iterativo de resolución de sistemas no lineales de Newton-Raphson.
- **C4.** Tras el análisis dinámico y morfológico del frente invasivo tumoral, a partir de la simulación de casos sintéticos, se ha desarrollado una metodología propia de inicialización de

las variables en casos reales a partir de MRI, que supone una mejora frente a la inicialización estándar.

- **C5.** Finalmente, se ha inicializado con éxito un caso de GBM real y se ha realizado una simulación de crecimiento libre a 58 días. Los resultados muestran un valor de coeficiente Dice de 0,8292 y una sensibilidad de 0,9383, lo cual implica una elevada capacidad predictora del modelo.

### 7.3 Trabajo futuro

El trabajo futuro se organiza en tres líneas principales:

En primer lugar, mejorar la representatividad de los fenómenos biológicos modelados y avanzar hacia la personalización al paciente de los procesos, mediante la inclusión de nuevos biomarcadores de imagen y otra información disponibles de los pacientes.

En este sentido, la inclusión de tensores de difusión para cada vóxel, extraídos a partir de DWI-MRI, mejoraría en gran medida la morfología de la predicción de crecimiento.

También la inclusión del efecto de masa, entendido como el efecto mecánico de tensión y deformación que sufren los tejidos y las estructuras cerebrales como consecuencia del crecimiento tumoral, ayudaría a mejorar el ajuste de la morfología predicha con la observación real.

En segundo lugar, optimizar el software de simulación para conseguir tiempos de simulación que permitan en un futuro la integración de esta herramienta en un entorno clínico como sistema de ayuda a la decisión o asistencia a la planificación de terapias.

Para ello sería conveniente implementar el código en un lenguaje de menor nivel, más eficiente, como Python, o incluso C. Ciertas partes del código que son paralelizables, podrían también beneficiarse en gran medida de ser implementadas en CUDA u OpenGL, para el cálculo mediante GPU.

Finalmente, evaluar todavía más la capacidad predictora del modelo en su aplicación a un conjunto de casos reales longitudinales de GBM.

Aunque en este trabajo se ha inicializado un caso real y se ha comparado la predicción con la realidad, más casos longitudinales de GBM son necesarios para caracterizar con mayor precisión y de manera más informada el valor de las predicciones obtenidas de las simulaciones computacionales.



Parte II

# Presupuesto



## Capítulo 1

# Planificación de trabajos

CÓDIGO	CANTIDAD	UD	RESUMEN	PRECIO	SUBTOTAL	IMPORTE
<b>01.1</b>		<b>ud</b>	<b>Reunión inicial</b>			
			Reunión inicial con el tutor del proyecto para presentar la temática del mismo y planificar las diferentes actividades a desarrollar.			
MO_IS	5,000	h	Ingeniero superior	35,00	175,00	
MO_IBJ	5,000	h	Ingeniero biomédico junior	25,00	125,00	
<b>TOTAL PARTIDA .....</b>						<b>300,00</b>
Asciende el precio total de la partida a la mencionada cantidad de TRESCIENTOS EUROS						
<b>01.2</b>		<b>h</b>	<b>Instalación de programas</b>			
			Instalación de programas necesarios para el desarrollo del proyecto, así como horas de aprendizaje de los mismos para su manejo a nivel avanzado.			
MO_IBJ	3,000	h	Ingeniero biomédico junior	25,00	75,00	
MAT_PC	3,000	h	Ordenador portátil	0,89	2,67	
MAT_MATLAB15	1,000	ud	MatLab r2016	103,32	103,32	
MAT_MAC10.9	1,000	ud	Mac OS X 10.9	34,98	34,98	
MAT_MOFF 16	1,000	ud	Microsoft Office 2016	57,48	57,48	
<b>TOTAL PARTIDA .....</b>						<b>273,45</b>
Asciende el precio total de la partida a la mencionada cantidad de DOSCIENTOS SETENTA Y TRES EUROS con CUARENTA Y CINCO CÉNTIMOS						



## Capítulo 2

# Estado del arte y propuesta de modelo matemático

CÓDIGO	CANTIDAD	UD	RESUMEN	PRECIO	SUBTOTAL	IMPORTE
<b>02.1</b>		h	<b>Revisión bibliográfica</b>			
			Revisión del estado del arte sobre modelos multiescala de crecimiento tumoral aplicados a gliomas de bajo y alto grado. Habiendo sido consultadas numerosas bases de datos, entre las que destaca la de NCBI.			
MO_IBJ	40,000	h	Ingeniero biomédico junior	25,00	1.000,00	
<b>TOTAL PARTIDA .....</b>						<b>1.000,00</b>
Asciende el precio total de la partida a la mencionada cantidad de MIL EUROS						
<b>02.2</b>		h	<b>Propuesta de modelo matemático de crecimiento tumoral</b>			
			Selección de el modelo matemático multiescala PIHNA de crecimiento tumoral en base a la información recabada en el análisis del estado del arte.			
MO_IBJ	20,000	h	Ingeniero biomédico junior	25,00	500,00	
MAT_PC	20,000	h	Ordenador portátil	0,89	17,80	
<b>TOTAL PARTIDA .....</b>						<b>517,80</b>
Asciende el precio total de la partida a la mencionada cantidad de QUINIENTOS DIECISIETE EUROS con OCHENTA CÉNTIMOS						



## Capítulo 3

# Diseño y desarrollo del software de simulación

### CUADRO DE DESCOMPUESTOS

CÓDIGO	CANTIDAD	UD	RESUMEN	PRECIO	SUBTOTAL	IMPORTE
<b>03.1</b>		<b>ud</b>	<b>Diseño del software en pseudocódigo</b>			
			Diseño de los diagramas de flujo y estructuras de control necesarias para el software.			
MO_IBJ	40,000	h	Ingeniero biomédico junior	25,00	1.000,00	
<b>TOTAL PARTIDA .....</b>						<b>1.000,00</b>
Asciende el precio total de la partida a la mencionada cantidad de MIL EUROS						
<b>03.2</b>		<b>ud</b>	<b>Implementación del código en MatLab</b>			
			Conversión del pseudocódigo a scripts y funciones en el lenguaje de programación MatLab.			
MO_IBJ	60,000	h	Ingeniero biomédico junior	25,00	1.500,00	
MAT_PC	60,000	h	Ordenador portátil	0,89	53,40	
<b>TOTAL PARTIDA .....</b>						<b>1.553,40</b>
Asciende el precio total de la partida a la mencionada cantidad de MIL QUINIENTOS CINCUENTA Y TRES EUROS con CUARENTA CÉNTIMOS						
<b>03.3</b>		<b>ud</b>	<b>Testeado y optimización del código</b>			
			Experimentos iniciales de prueba y modificación del código para optimizar el coste computacional.			
MO_IBJ	10,000	h	Ingeniero biomédico junior	25,00	250,00	
MAT_PC	10,000	h	Ordenador portátil	0,89	8,90	
<b>TOTAL PARTIDA .....</b>						<b>258,90</b>
Asciende el precio total de la partida a la mencionada cantidad de DOSCIENTOS CINCUENTA Y OCHO EUROS con NOVENTA CÉNTIMOS						



## Capítulo 4

# Simulaciones computacionales de crecimiento tumoral

CÓDIGO	CANTIDAD UD	RESUMEN	PRECIO	SUBTOTAL	IMPORTE
<b>04.1</b>	<b>ud</b>	<b>Simulaciones sintéticas</b>			
		Aplicación del software implementado en MatLab a la simulación de casos sintéticos en geometría controlada y medio homogéneo.			
MO_IBJ	60,000 h	Ingeniero biomédico junior	25,00	1.500,00	
MAT_PC	60,000 h	Ordenador portátil	0,89	53,40	
<b>TOTAL PARTIDA .....</b>					<b>1.553,40</b>
Asciende el precio total de la partida a la mencionada cantidad de MIL QUINIENTOS CINCUENTA Y TRES EUROS con CUARENTA CÉNTIMOS					
<b>04.2</b>	<b>ud</b>	<b>Aplicación a caso real</b>			
04.2.1	1,000 ud	Recopilación datos	125,00	125,00	
04.2.2	1,000 ud	Procesado de imágenes	258,90	258,90	
04.2.3	1,000 ud	Simulaciones computacionales	1.035,60	1.035,60	
<b>TOTAL PARTIDA .....</b>					<b>1.419,50</b>
Asciende el precio total de la partida a la mencionada cantidad de MIL CUATROCIENTOS DIECINUEVE EUROS con CINCUENTA CÉNTIMOS					



## Capítulo 5

# Redacción y defensa del TFG

CÓDIGO	CANTIDAD	UD	RESUMEN	PRECIO	SUBTOTAL	IMPORTE
<b>05.1</b>		<b>ud</b>	<b>Interpretación de resultados y elaboración de figuras</b>			
			Interpretación de los resultados obtenidos en las simulaciones computacionales y elaboración de representaciones gráficas adecuadas.			
MO_IBJ	15,000	h	Ingeniero biomédico junior	25,00	375,00	
MAT_PC	15,000	h	Ordenador portátil	0,89	13,35	
<b>TOTAL PARTIDA</b> .....						<b>388,35</b>
Asciende el precio total de la partida a la mencionada cantidad de TRESCIENTOS OCHENTA Y OCHO EUROS con TREINTA Y CINCO CÉNTIMOS						
<b>05.2</b>		<b>ud</b>	<b>Redacción documentación TFG</b>			
			Trabajos de redacción y edición de la documentación que conformará el Trabajo Fin de Grado.			
MO_IBJ	25,000	h	Ingeniero biomédico junior	25,00	625,00	
MAT_PC	25,000	h	Ordenador portátil	0,89	22,25	
<b>TOTAL PARTIDA</b> .....						<b>647,25</b>
Asciende el precio total de la partida a la mencionada cantidad de SEISCIENTOS CUARENTA Y SIETE EUROS con VEINTICINCO CÉNTIMOS						
<b>05.3</b>		<b>h</b>	<b>Revisión documentación y subsanación de errores</b>			
			Revisión de los documentos generados, por parte del alumno redactor del TFG y sus tutores y posterior subsanación de los errores encontrados, hasta total conformidad por ambas partes.			
MO_IBJ	10,000	h	Ingeniero biomédico junior	25,00	250,00	
MO_IS	10,000	h	Ingeniero superior	35,00	350,00	
MAT_PC	10,000	h	Ordenador portátil	0,89	8,90	
<b>TOTAL PARTIDA</b> .....						<b>608,90</b>
Asciende el precio total de la partida a la mencionada cantidad de SEISCIENTOS OCHO EUROS con NOVENTA CÉNTIMOS						
<b>05.4</b>		<b>ud</b>	<b>Impresión y encuadernación del proyecto</b>			
			Impresión a color de los documentos que componen el TFG y encuadernación.			
C_IMP	80,000	ud	Impresión a color	0,15	12,00	
C_ENC	1,000	ud	Encuadernación	2,50	2,50	
<b>TOTAL PARTIDA</b> .....						<b>14,50</b>
Asciende el precio total de la partida a la mencionada cantidad de CATORCE EUROS con CINCUENTA CÉNTIMOS						



## Capítulo 6

# Resumen

<b>CAPITULO</b>	<b>RESUMEN</b>	<b>EUROS</b>	<b>%</b>
01	Planificación de trabajos a realizar.....	573,45	5,99
02	Estado del arte y propuesta de modelo matemático.....	1.517,80	15,85
03	Diseño y desarrollo del software de simulación.....	2.812,30	29,36
04	Simulaciones computacionales de crecimiento tumoral.....	2.972,90	31,04
05	Redacción y defensa del TFG.....	1.702,50	17,77
	<b>TOTAL EJECUCIÓN MATERIAL</b>	<b>9.578,95</b>	
	19,00% GG + BI.....	1.820,00	
	21,00% I.V.A.....	2.393,78	
	<b>TOTAL PRESUPUESTO CONTRATA</b>	<b>13.792,73</b>	
	<b>TOTAL PRESUPUESTO GENERAL</b>	<b>13.792,73</b>	

Asciede el presupuesto general a la expresada cantidad de TRECE MIL SETECIENTOS NOVENTA Y DOS EUROS con SETENTA Y TRES CÉNTIMOS



# Bibliografía

- [Angelini et al., 2007] Angelini, E., Clatz, O., Mandonnet, E., Konukoglu, E., Capelle, L., and Duffau, H. (2007). Glioma Dynamics and Computational Models: A Review of Segmentation, Registration, and In Silico Growth Algorithms and their Clinical Applications. *Current Medical Imaging Reviews*, 3(4):262–176.
- [Brown et al., 2004] Brown, J. M. et al. (2004). Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment. *Nature Reviews Cancer*, 4(6):437–447.
- [Cai et al., 2011] Cai, Y. et al. (2011). Coupled modelling of tumour angiogenesis, tumour growth and blood perfusion. *Journal of Theoretical Biology*, 279(1):90–101.
- [Chapman and Nahum, 2016] Chapman, J. D. and Nahum, A. E. (2016). *Radiotherapy Treatment Planning: Linear-Quadratic Radiobiology*. CRC Press, Baton Rouge. OCLC: 956739792.
- [Clatz et al., 2005] Clatz, O., Sermesant, M., Bondiau, P.-Y., Delingette, H., Warfield, S. K., Malandain, G., and Ayache, N. (2005). Realistic Simulation of the 3d Growth of Brain Tumors in MR Images Coupling Diffusion with Biomechanical Deformation. *Ieee Transactions on Medical Imaging*, 24(10):1334–1346.
- [Deisboeck et al., 2009] Deisboeck, T. S., Zhang, L., Yoon, J., and Costa, J. (2009). In silico cancer modeling: is it ready for primetime? *Nature clinical practice. Oncology*, 6(1):34–42.
- [Eikenberry et al., 2009] Eikenberry, S. E. et al. (2009). Virtual glioblastoma: growth, migration and treatment in a three-dimensional mathematical model. *Cell Proliferation*, 42(4):511–528.
- [Elmaoglu and Çelik, 2012] Elmaoglu, M. and Çelik, A. (2012). *MRI handbook: MR physics, patient positioning, and protocols*. Springer, New York. OCLC: 778039994.
- [Fisher, 1937] Fisher, R. A. (1937). The wave of advance of advantageous genes. *AHG Annals of Eugenics*, 7(4):355–369. OCLC: 5153506499.
- [Fonov et al., 2009] Fonov, V., Evans, A., McKinstry, R., Almlí, C., and Collins, D. (2009). Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. *YNIMG Neuroimage: Supplement 1*, 47:S102–S102. OCLC: 4934034917.

- [Gerlee P and Nelander S, 2012] Gerlee P and Nelander S (2012). The impact of phenotypic switching on glioblastoma growth and invasion. *PLoS computational biology*, 8(6). OCLC: 796690937.
- [Germano, 2015] Germano, I. M. (2015). *Glioblastoma multiforme: symptoms, diagnosis, therapeutic management and outcome*. OCLC: 926705862.
- [Gregoire, 2005] Gregoire, V. (2005). Tumor control probability (TCP) and normal tissue complication probability (NTCP) in head and neck cancer. *Rays*, 30(2):105–108.
- [Grimes et al., 2014] Grimes, D. R. et al. (2014). A method for estimating the oxygen consumption rate in multicellular tumour spheroids. *Journal of The Royal Society Interface*, 11(92):20131124–20131124.
- [Hanahan and Weinberg, 2011] Hanahan, D. and Weinberg, R. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5):646–674.
- [Harpold et al., 2007] Harpold, H. L. P., Alvord, E. C., and Swanson, K. R. (2007). The evolution of mathematical modeling of glioma proliferation and invasion. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 66(1):1–9.
- [Harter et al., 2014] Harter, D. et al. (2014). Glioblastoma multiforme: State of the art and future therapeutics. *Surgical Neurology International*, 5(1):64.
- [Jewell, 2001] Jewell, U. R. (2001). Induction of HIF-1 $\alpha$  in response to hypoxia is instantaneous. *The FASEB Journal*.
- [Jones, 2011] Jones, D. K. (2011). *Diffusion MRI: theory, methods, and application*. Oxford University Press, New York. OCLC: 778867839.
- [Juan-Albarracín et al., 2016] Juan-Albarracín, J., Fuster-Garcia, E., and García-Gómez, J. M. (2016). An Online Platform for the Automatic Reporting of Multi-parametric Tissue Signatures: A Case Study in Glioblastoma. In *Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries*, Lecture Notes in Computer Science, pages 43–51. Springer, Cham.
- [Kumar et al., 2015] Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., Robbins, S. L., and Cotran, R. S. (2015). *Patología estructural y funcional*. Elsevier, Barcelona [etc. OCLC: 914504776.
- [Lamszus et al., 2014] Lamszus, K., Kathagen, A., Holz, M., Schulte, A., and Westphal, M. (2014). "go or grow links between cellular function, glucose metabolism and glioma microenvironment. *Neuro-Oncology*, 16(suppl\_3):iii6–iii6. OCLC: 5620719564.
- [Manoussaki, 2003] Manoussaki, D. (2003). A mechanochemical model of angiogenesis and vasculogenesis. *ESAIM: Mathematical Modelling and Numerical Analysis*, 37(4):581–599.
- [Marias et al., 2015] Marias, K. et al. (2015). A Proposed Paradigm Shift in Initializing Cancer Predictive Models with DCE-MRI Based PK Parameters: A Feasibility Study. *Cancer Informatics*, page 7.
- [Markland et al., 2010] Markland, F. S., Swenson, S., and Minea, R. (2010). *Tumor angiogenesis: from molecular mechanisms to targeted therapy*. Wiley-Blackwell, Weinheim. OCLC: 624406772.

- [Martínez-González et al., 2016] Martínez-González, A., Calvo, G. F., Ayuso, J. M., Ochoa, I., Fernández, L. J., and Pérez-García, V. M. (2016). Hypoxia in Gliomas: Opening Therapeutical Opportunities Using a Mathematical-Based Approach. In Rejniak, K. A., editor, *Systems Biology of Tumor Microenvironment*, number 936 in *Advances in Experimental Medicine and Biology*, pages 11–29. Springer International Publishing. DOI: 10.1007/978-3-319-42023-3\_2.
- [Mazurek and Shoshan, 2015] Mazurek, S. and Shoshan, M. (2015). *Tumor cell metabolism: pathways, regulation and biology*. OCLC: 900539795.
- [McLellan et al., 2004] McLellan, S. A. et al. (2004). Oxygen delivery and haemoglobin. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 4(4):123–126.
- [Mendoza-Juez et al., 2012] Mendoza-Juez, B., Martínez-González, A., Calvo, G. F., and Pérez-García, V. M. (2012). A Mathematical Model for the Glucose-Lactate Metabolism of in Vitro Cancer Cells. *Bulletin of Mathematical Biology*, 74(5):1125–1142.
- [Orme, 1996] Orme, M. E. (1996). *The vascularization of solid tumours: mathematical models of tumour angiogenesis and vascular tumour growth*. University of Bath. OCLC: 557375513.
- [Ortiz-Pla et al., 2016] Ortiz-Pla, J., Fuster-Garcia, E., Juan-Albarracin, J., and Garcia-Gomez, J. M. (2016). GBM Modeling with Proliferation and Migration Phenotypes: A Proposal of Initialization for Real Cases. In *Simulation and Synthesis in Medical Imaging*, Lecture Notes in Computer Science, pages 65–74. Springer, Cham.
- [Pacheco, 2016] Pacheco, M. V. (2016). La muerte tenía un gráfico.
- [Pedraza Muriel V, 2012] Pedraza Muriel V (2012). Fraccionamiento de la dosis en la radioterapia del cáncer. *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 129(2):443–55. OCLC: 5534285369.
- [Phipps et al., 2014] Phipps, C., University of Waterloo, and Department of Applied Mathematics (2014). *Mathematical models for angiogenic, metabolic and apoptotic processes in tumours*. OCLC: 892200172.
- [Poldrack et al., 2012] Poldrack, R. A., Mumford, J. A., and Nichols, T. (2012). *Handbook of functional MRI data analysis*. Cambridge University Press, Cambridge. OCLC: 858780368.
- [Revert Ventura AJ et al., 2010] Revert Ventura AJ, Sanz-Requena R, Mart̃n-Bonmat̃ L, Jornet J, Piquer J, Cremades A, and Carot JM (2010). Análisis nosológico con parámetros de perfusión tisular de RM obtenidos mediante los modelos monocompartmental y farmacocinético en los glioblastomas cerebrales. *Radiologia*, 52(5). OCLC: 704807237.
- [Rockne et al., 2010] Rockne, R. et al. (2010). Predicting the efficacy of radiotherapy in individual glioblastoma patients *in vivo*: a mathematical modeling approach. *Physics in Medicine and Biology*, 55(12):3271–3285.
- [Roniotis et al., 2012] Roniotis, A., Sakkalis, V., Tzamali, E., Tzedakis, G., Zervakis, M., Marias, K., and 2012 5th International Advanced Research Workshop on In Silico Oncology and Cancer Investigation TUMOR Project Workshop (IARWISOCI 2012) (2012). Solving the PIHNA model while accounting for radiotherapy. pages 1–4. OCLC: 5873571956.

- [Saut et al., 2014] Saut, O. et al. (2014). A Multilayer Grow-or-Go Model for GBM: Effects of Invasive Cells and Anti-Angiogenesis on Growth. *Bulletin of Mathematical Biology*, 76(9):2306–2333.
- [Shrestha et al., 2014] Shrestha, S. M. B., Joldes, G., Wittek, A., and Miller, K. (2014). Modeling Three-Dimensional Avascular Tumor Growth Using Lattice Gas Cellular Automata. In *Computational Biomechanics for Medicine*, pages 15–26. Springer, New York, NY. DOI: 10.1007/978-1-4939-0745-8\_2.
- [Stretton et al., 2014] Stretton, E., Ayache, N., Delingette, H., école nationale supérieure des mines (Paris), école doctorale Sciences et technologies de l’information et de la communication (Sophia Antipolis, A.-M., Centre de mathématiques appliquées (Sophia Antipolis, A.-M., and Asclepios INRIA (Sophia Antipolis, A.-M. (2014). *Simulation de modèles personnalisés de gliomes pour la planification de thérapies*. OCLC: 907762832.
- [Stretton et al., 2013] Stretton, E., Geremia, E., Menze, B., Delingette, H., Ayache, N., and 2013 IEEE 10th International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro (ISBI 2013) (2013). Importance of patient DTI’s to accurately model glioma growth using the reaction diffusion equation. pages 1142–1145. OCLC: 5873234870.
- [Swanson et al., 2011] Swanson, K. R., Rockne, R. C., Claridge, J., Chaplain, M. A., Alvord, E. C., and Anderson, A. R. (2011). Quantifying the role of angiogenesis in malignant progression of gliomas: In silico modeling integrates imaging and histology. *Cancer Research*, 71(24):7366–7375.
- [Tang et al., 2014] Tang, L. et al. (2014). Computational Modeling of 3d Tumor Growth and Angiogenesis for Chemotherapy Evaluation. *PLoS ONE*, 9(1):e83962.
- [Tikhomirov, 2007] Tikhomirov, A. (2007). *Mathematical modeling of structure formation in angiogenesis*. PhD thesis. OCLC: 420394043.
- [Tran et al., 2007] Tran, P. T., Su, Z., Hara, W., Husain, A., Teng, N., and Kapp, D. S. (2007). Long-term survivors using intraoperative radiotherapy for recurrent gynecologic malignancies. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 69(2):504–511.
- [Vaupel, 2004] Vaupel, P. (2004). The role of hypoxia-induced factors in tumor progression. *The oncologist*, 9(Supplement 5):10–17.
- [Zacharaki et al., 2008] Zacharaki, E. I., Hogeia, C. S., Biros, G., and Davatzikos, C. (2008). A comparative study of biomechanical simulators in deformable registration of brain tumor images. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 55(3):1233–1236.