

Herramienta para la simulacion del crecimiento de tumores en diversas regiones del cuerpo humano en 3 dimensiones.

**Universidad de la Habana
Facultad de Matemática y Computación**

Año 2023

Fórum Científico Estudiantil

*Carlos Carret Miranda
Faculty of Mathematics and Computer Science, University of Havana
carlos.carret@estudiantes.matcom.uh.cu*

*Reinaldo Rodríguez Ramos
Department of Mathematics, Faculty of Mathematics and Computer Science, University of Havana,
Cuba, and PPG-MCCT, Federal Fluminense University, Volta Redonda, Rio de Janeiro, Brazil.
reinaldo@matcom.uh.cu and reinaldorr@id.uff.br*

*Panthers Rodríguez Bermúdez
Departamento de Ciências Exatas, Universidade Federal Fluminense, Volta Redonda, Rio de Janeiro,
Brazil
pantersrb@id.uff.br*

Resumen: El cáncer es una enfermedad que se caracteriza por el crecimiento descontrolado de células anormales en el cuerpo, es una enfermedad compleja y multifacética que ha desafiado a los investigadores y médicos durante décadas. La capacidad de visualizar y entender el crecimiento de los tumores puede proporcionar una valiosa comprensión de cómo se desarrolla y se propaga el cáncer, lo que puede llevar a mejoras significativas en el diagnóstico, tratamiento y prevención del cáncer. La herramienta de simulación tridimensional del crecimiento de tumores que se está desarrollando es un paso importante en este sentido. Permite la visualización detallada del crecimiento de los tumores en diferentes partes del cuerpo humano, lo que puede proporcionar una valiosa comprensión de cómo se desarrolla y se propaga el cáncer. Además, la capacidad de esta herramienta para simular el crecimiento de tumores en diferentes partes del cuerpo significa que puede ser utilizada para estudiar una amplia gama de tipos de cáncer. Esta herramienta utiliza un autómata celular y una red de mundo pequeño para crear las conexiones entre las células, permitiendo una representación más precisa de la estructura de los órganos y los tumores. Además, permite cargar configuraciones y parámetros desde archivos externos, lo que aporta una gran flexibilidad a la herramienta y permite adaptar la simulación a las necesidades específicas de cada caso. Para la renderización en 3D, se utiliza la técnica de Marching Cubes, que permite una representación tridimensional detallada y precisa de los tumores.

Palabras clave: Scientific Computing, Numerical Methods, and Applications. Autómata Celular. Marching Cubes. 3D. Cancer.

Introducción

El desafío de representar matemática, física y computacionalmente fenómenos biológicos requiere de una sinergia interdisciplinaria de expertos en dichos campos. Esta colaboración interdisciplinaria enriquece el método experimental que se usa tradicionalmente en las ciencias biológicas con la implementación de modelos matemáticos, que sirven como una herramienta para formular y comprobar hipótesis, orientando investigaciones experimentales y afinando el modelo a través de los resultados obtenidos. [7]

El cáncer es una enfermedad que afecta a una gran cantidad de seres vivos y se caracteriza por la presencia de un grupo de células anormales que crecen sin control, ignorando las normas de la división celular. Afecta de forma especial al ser humano donde su aparición y desarrollo constituyen un peligro para la vida. La malignidad del cáncer es variable y depende de la velocidad de crecimiento de las células cancerígenas, la capacidad de estas últimas de propagarse a otros tejidos y la posibilidad de reaparecer una vez que son removidas quirúrgicamente. [7]

El propósito de este tipo de investigación es alcanzar un entendimiento más profundo de los procesos biológicos a través de un ciclo iterativo de teoría y experimentación. Además, los modelos matemáticos pueden ser empleados para asistir en la concepción y diseño de estrategias terapéuticas, proporcionando una visión más precisa y personalizada del tratamiento de cada paciente. [7]

En el caso de este proyecto, se emplea un autómata celular y una red de mundo pequeño para modelar las interacciones entre las células, lo que proporciona una representación más precisa del crecimiento tumoral. Los parámetros y configuraciones pueden ser cargados desde archivos externos, ofreciendo una gran flexibilidad en la adaptación de la simulación a las necesidades específicas de cada caso. El trabajo que se está realizando es parte de un proyecto de tesis más grande que actualmente está en progreso. El proyecto tiene como objetivo simular el crecimiento de tumores en órganos pequeños e involucra la carga y utilización de parámetros para la simulación. El gráfico de las células con sus conexiones se visualiza y analiza, junto con la visualización del tamaño del tumor a lo largo de la simulación. El enfoque de las próximas etapas es mejorar la implementación existente e incorporar cambios basados en detalles encontrados en la literatura médica. Además, se implementarán algoritmos eficientes para procesar grandes cantidades de células y sus conexiones. En el futuro, el proyecto pretende incorporar técnicas de Inteligencia Artificial y Aprendizaje Automático para lograr mejores aproximaciones a la realidad.

La técnica de Marching Cubes [5] se utiliza para la renderización en 3D, proporcionando una visualización detallada y precisa de los tumores. La visualización resultante puede proporcionar una compren-

sión valiosa de cómo se desarrolla y se propaga el cáncer, lo que puede ser esencial para el desarrollo de terapias y tratamientos efectivos. Al visualizar el crecimiento del tumor en tres dimensiones, los médicos y científicos pueden obtener una mejor comprensión de la evolución del tumor y cómo puede afectar a los tejidos circundantes. Esta información puede ser esencial para el desarrollo de terapias y tratamientos efectivos para el cáncer¹

Desarrollo

Autómata Celular

En esta sección se concibe el modelo de autómatas celulares que se presenta en este trabajo. Se comienza definiendo formalmente un autómata celular [7].

Un autómata celular es una tupla $(\mathcal{L}; \mathcal{N}; \mathcal{E}; \mathcal{R})$ que se compone de los siguientes elementos representativos [2]:

\mathcal{L} : Es un conjunto potencialmente infinito de células.

\mathcal{N} : $\mathcal{L} \times \mathcal{L} \rightarrow \{0, 1\}$ es una función de vecindad, que puede ser vista como una relación, usualmente reflexiva y simétrica, entre las células. Esta función muestra qué pares de células son vecinas, o sea, la geometría de la organización celular.

\mathcal{E} : Es un conjunto de estados. A cada célula del conjunto \mathcal{L} se le asigna un estado asociado en cada instante de tiempo.

\mathcal{R} : $\mathcal{E}^{|\mathcal{N}(v)|} \rightarrow \mathcal{E}$ es una función de transición definida localmente. Esta función es el núcleo de la dinámica de un autómata celular, y comúnmente se expresa mediante reglas que definen el estado de la célula en el siguiente instante de tiempo a partir del estado de las células vecinas. El conjunto que contiene el estado de las células vecinas se obtiene mediante la función $\mathcal{N}(v)$, que se define en breve.

Los conjuntos $A^n(G)$ y $A^d(G)$ agrupan las aristas del grafo que corresponden a conexiones inmediatas y distantes, respectivamente. Estos conjuntos cumplen con las siguientes propiedades:

$$A^n(G) \cup A^d(G) = A(G), \quad (1a)$$

$$A^n(G) \cap A^d(G) = \emptyset. \quad (1b)$$

Estas propiedades indican que los subconjuntos de aristas $A^n(G)$ y $A^d(G)$ constituyen una partición del conjunto de aristas $A(G)$

En base a los conjuntos de vértices $V(G)$ y de aristas $A(G)$, se definen los elementos representativos \mathcal{L} y \mathcal{N} del modelo de autómatas celulares de la siguiente manera:

El conjunto de células \mathcal{L} se define a partir del conjunto de vértices del grafo $V(G)$:

$$\boxed{\mathcal{L} = V(G)}. \quad (2)$$

La función de vecindad \mathcal{N} se define a partir del conjunto de aristas del grafo $A(G)$ como se muestra a continuación:

$$\boxed{\mathcal{N} : V(G) \times V(G) \rightarrow \{0, 1\}}, \quad (3a)$$

$$\boxed{\mathcal{N}(v, w) = \begin{cases} 0 & \text{si } \{v, w\} \notin A(G) \\ 1 & \text{si } \{v, w\} \in A(G) \end{cases}}, \quad (3b)$$

o sea, los vértices $v \in V(G)$ y $w \in V(G)$ son vecinos en el autómata celular si existe una arista en G que los conecta.

Se define a partir de la función de vecindad $\mathcal{N}(v, w)$ la vecindad del vértice $v \in V(G)$ como el conjunto de vértices $\mathcal{N}(v)$ que poseen aristas con el vértice v , es decir:

$$\mathcal{N}(v) = \{w \mid \mathcal{N}(v, w) = 1\}. \quad (4)$$

Conjunto de células: modelo Watts-Strogatz

En el estudio presentado, se define un tejido blando como un conjunto de células que presenta dos tipos de conexiones: entre células vecinas cercanas y entre células distantes. Para representar estos tipos de conexiones, se utiliza un modelo de autómatas celulares basado en una red de grafos. En [9], Duncan J. Watts Y Steven H. Strogatz mostraron que existen muchas redes biológicas, tecnológicas y sociales que yacen entre las redes regulares y las aleatorias que tradicionalmente han sido utilizadas para modelar distintos tipos de sistemas dinámicos.

Sea v un vértice del grafo que posee k_v aristas que lo conectan a k_v vértices. El valor entre el número de aristas K_v que existen en realidad entre estos k_v vértices y el número máximo de aristas posibles¹ $k_v(k_v - 1)/2$ es el coeficiente de agrupamiento del vértice v y se determina como [7]:

$$C_v = \frac{2K_v}{k_v(k_v - 1)}. \quad (5)$$

El coeficiente de agrupamiento global del grafo C_G es el promedio de todos los coeficientes de agrupamiento individuales C_v , es decir [7]:

$$C_G = \frac{1}{|V(G)|} \sum_{v=1}^{|V(G)|} C_v. \quad (6)$$

La longitud promedio del camino es la media de las distancias entre todo par de vértices pertenecientes al grafo y se denota como ℓ_G . Se observa que debido a la existencia de numerosas conexiones distantes a través del sistema circulatorio, la longitud promedio del camino en la red de células es relativamente pequeña.

Por tanto, se hipotetiza que un tejido vivo posee un alto coeficiente de agrupamiento y una pequeña longitud promedio del camino. Estas características son propias de las redes de mundo pequeño, por lo que se utilizan para representar un tejido vivo. Para generar redes de mundo pequeño con estas características, se utiliza el modelo de Watts y Strogatz [9]. Este modelo comienza con un grafo con q vértices, cada uno conectado a k vecinos inmediatos, y luego reconecta de manera aleatoria cada arista del grafo con una probabilidad p , introduciendo aristas que conectan vértices distantes.

Marching Cubes

La técnica de Marching Cubes es un algoritmo de gráficos por computadora que se usa para extraer una malla poligonal de una isosuperficie de un campo escalar discreto tridimensional, como lo son los datos de imágenes de tomografías computarizadas (CT) y resonancias magnéticas (MRI) [5]. En el contexto de este proyecto, se utiliza para la representación tridimensional de los tumores, proporcionando una visualización detallada y precisa.¹

Este algoritmo trabaja procesando las celdas de los datos de volumen (también conocidas como vóxeles), verificando la intersección entre sus respectivas aristas y la isosuperficie. Los valores de cada vértice de las celdas se comparan con un valor isosuperficial dado, y estos vértices se clasifican como "dentro" o "fuera" de la isosuperficie. Una vez definido el tipo de intersección, se realiza una aproximación de la isosuperficie contenida en la celda construyendo triángulos [1].

La visualización resultante puede proporcionar una comprensión valiosa de cómo se desarrolla y se propaga el cáncer. Al visualizar el crecimiento del tumor en tres dimensiones, los médicos y científicos

¹El número máximo de aristas posibles se alcanza cuando los k_v vecinos del vértice v pertenecen a un clique. Un clique en un grafo no dirigido es un conjunto de vértices tal que para todo par de vértices, existe una arista que los conecta.

pueden obtener una mejor comprensión de la evolución del tumor y cómo puede afectar a los tejidos circundantes. Esta información puede ser esencial para el desarrollo de terapias y tratamientos efectivos para el cáncer.

Debido a que es muy costoso representar y aplicar el algoritmo de Marching Cubes para modelos tan realistas que contengan millones de células, en este trabajo se lleva a cabo la implementación de un escalado del modelo que permite reducir el tamaño de las dimensiones de nuestro modelo original de autómatas celulares. Para hacer semejante reducción se procede de la siguiente forma:

- Se agrupan las células por cuadrantes de dimensión proporcionada por el usuario.
- Se buscan los estados de todas las células pertenecientes al cuadrante.
- El cuadrante adoptará el estado que más se repita entre las células que pertenezcan al mismo.
- Luego de hacer esto por varios cuadrantes, cada uno reducirá su tamaño desde $(n \times m \times l)$ a $(1 \times 1 \times 1)$, siendo $n \leq S_x, m \leq S_y, l \leq S_z$.

En resumen, la técnica de Marching Cubes es una herramienta potente para la visualización tri-dimensional de datos médicos. En el contexto de la investigación del cáncer, puede proporcionar una representación detallada y precisa del crecimiento de los tumores, lo que puede contribuir significativamente a nuestra comprensión de esta enfermedad y al desarrollo de terapias y tratamientos efectivos.

Configuraciones y Parámetros de la simulación.

Algunos de los parámetros y configuraciones que se pueden modificar son:

- S_x - Dimensión del espacio declarado en el eje de las x.
- S_y - Dimensión del espacio declarado en el eje de las y.
- S_z - Dimensión del espacio declarado en el eje de las z. [7].

Los rangos de valores de las componentes espaciales de los vértices del grafo son los siguientes:
 $0 \leq x \leq S_x, 0 \leq y \leq S_y$ y $0 \leq z \leq S_z$.

- p - Probabilidad de reconexión del modelo Watts-Strogatz
- P_0^a, P_0^v - Poblaciones iniciales de las etapas avascular y vascular respectivamente [7].
- Parámetros correspondientes a la cantidad de estados que pueden tener las celdas del autómata y descripciones de los mismos.
- Parámetros de posibles transiciones entre los estados del autómata.
- Parámetros de probabilidades para que ocurran las transiciones entre los estados.

Al incluir parámetros para el cálculo de ciertas probabilidades, se puede tener en cuenta el cálculo de la probabilidad de la interacción de las células tumorales con el sistema inmune, como se hace en [6].

- Parámetros correspondientes con la forma de los órganos donde se desarrollara la simulación.
- Parámetros para describir el esquema de los órganos donde se llevará a cabo la simulación. De esta forma podemos tener en cuenta las características de cada órgano por separado y realizar una simulación más realista.

Existen muchos otros parámetros que son configurables.

Manejo de la información y detalles de la simulación. Para manejar de manera eficiente la información se hace uso de diferentes técnicas y herramientas:

- Uso de archivos .json para manejar la información y los parámetros a asignar.
- Uso de lenguajes de programación rápidos y eficientes como C para el manejo de memoria y guardado de gran cantidad de información en memoria o disco.
- Empleo de matrices, grafos, estructuras similares.
- Empleo de estructuras que manejen búsquedas rápidas como diccionarios o tablas de hash.

En cuanto a la simulación se destacan los siguientes aspectos:

- Se lleva a cabo la implementación de un motor eficiente que nos permita simular cualquier tumor que se origine en el tejido epitelial de cualquier órgano.
- Para trabajar con grandes cantidades de datos se realiza el análisis región por región del órgano que se esté analizando.
- El rendimiento, la velocidad y el alcance dependerán de los recursos con los que cuente el ordenador en el que se esté ejecutando la simulación.

Conclusiones

El crecimiento de un tumor puede ser visualizado en 3D utilizando la técnica de Marching Cubes. Se utiliza ampliamente para visualizaciones médicas, como imágenes de tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM). Además, el algoritmo de Marching Cubes puede reducir el tiempo de cálculo utilizado para el muestreo en la reconstrucción 3D. Sin embargo, uno de los problemas principales de Marching Cubes es la presencia de voxels no utilizados que pueden generarse durante el análisis de las coordenadas y los valores de intensidad de las imágenes 2D. Estos voxels no utilizados pueden afectar la suavidad de la superficie 3D [8].

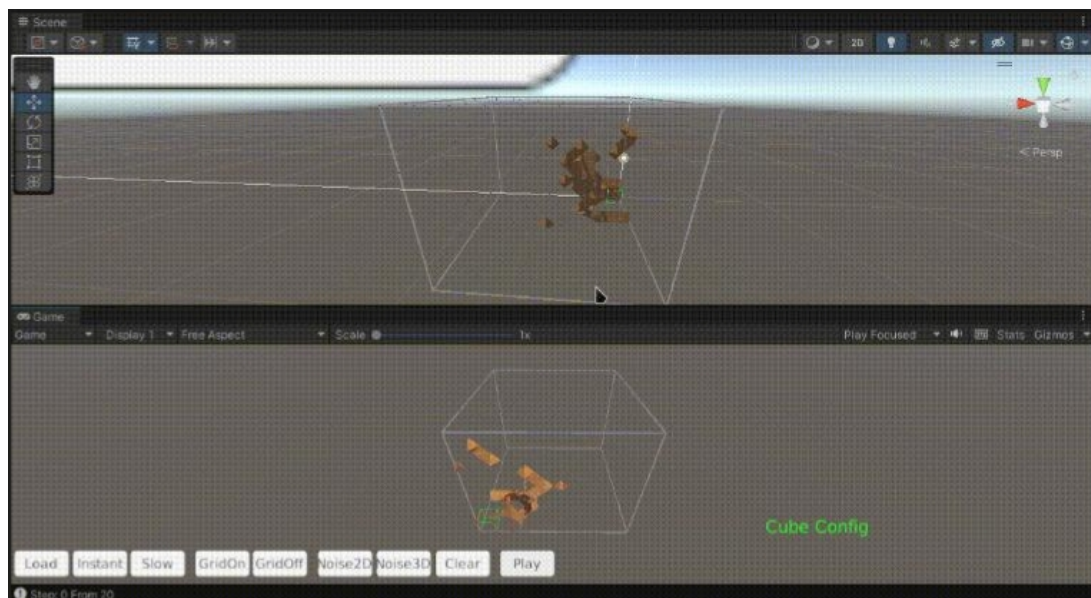


Figura 1: Ejemplo de la simulación del crecimiento de un tumor en 3D en etapas tempranas. El código fue desarrollado en Unity.

La creación de una herramienta para simular el crecimiento de un tumor con un autómata celular en cualquier órgano del cuerpo humano es un avance significativo en el campo de la modelación y

simulación de sistemas biológicos. Esta herramienta proporciona un enfoque innovador y flexible para estudiar el crecimiento de los tumores, lo cual tiene importantes implicaciones tanto en la investigación básica como en la clínica.

La capacidad de cargar configuraciones específicas y ajustar, agregar o eliminar parámetros que influyen en el realismo de la simulación permite adaptar el modelo a diferentes escenarios y condiciones. Esto hace que la herramienta sea altamente versátil y aplicable a una amplia gama de situaciones y tipos de tumores.

El uso de autómatas celulares para simular el crecimiento del tumor proporciona una representación detallada y dinámica del proceso. Los autómatas celulares son especialmente adecuados para este tipo de modelado, ya que permiten representar de forma precisa y realista la interacción entre las células y su entorno, así como los cambios que ocurren en el tiempo [2].

¿Cuánto progreso se ha hecho hasta ahora?

- Se ha implementado la carga y uso de parámetros para la simulación.
- Se ha implementado el motor para simular el crecimiento de un tumor en órganos pequeños.
- Se ha visualizado y analizado el gráfico de células con sus conexiones.
- Se ha visualizado el tamaño que tomará el tumor durante la simulación.
- Se ha implementado el código para renderizar la forma que tendrá el tumor.¹

¿Cuál será el enfoque en las próximas etapas?

- Mejorar todo lo anterior, por ejemplo, mejorar la implementación de la renderización 3D utilizando Marching Cubes para obtener caras y triángulos más suaves.
- Implementar cambios entre estados siguiendo los detalles encontrados en la literatura.
- Implementar algoritmos eficientes para procesar grandes cantidades de células y sus conexiones, estamos hablando de millones de ambos.
- Agregar técnicas de Inteligencia Artificial y Aprendizaje Automático para obtener mejores aproximaciones a la realidad.

Finalmente, la visualización en 3D del crecimiento de un tumor utilizando la técnica de Marching Cubes puede proporcionar una herramienta valiosa para los profesionales de la salud para entender mejor la dinámica del crecimiento del tumor y desarrollar estrategias de tratamiento más efectivas.

Recomendaciones

Luego de obtener varios resultados en el presente estudio se sugieren varias recomendaciones dirigidas a mejorar el modelo y potenciar posibles direcciones para investigaciones futuras y aplicaciones prácticas:

- **Mejora de las técnicas de visualización:** Aunque el uso de la técnica de Marching Cubes para la renderización en 3D ya proporciona una representación detallada y precisa de los tumores, se deben explorar técnicas de visualización más avanzadas para mejorar la precisión y la capacidad de detalle de la simulación. Esto podría permitir una comprensión aún más profunda del crecimiento y propagación del cáncer.

- **Incorporación de más parámetros en la simulación:** La simulación podría mejorarse aún más incorporando más parámetros, como la genética del paciente, el tipo y etapa del cáncer, y otros factores de salud. Esto podría permitir una simulación más precisa y personalizada del crecimiento tumoral.
- **Uso de la simulación para la educación y la formación:** La simulación podría utilizarse como herramienta de enseñanza para los estudiantes de medicina y los profesionales de la salud, ayudándoles a comprender mejor cómo se desarrolla y se propaga el cáncer. También podría utilizarse para la formación de pacientes y sus familias, proporcionándoles una comprensión visual de lo que está ocurriendo en el cuerpo.
- **Investigación adicional sobre el uso de la Inteligencia Artificial y el Aprendizaje Automático:** Como se mencionó anteriormente, se planean incorporar técnicas de Inteligencia Artificial y Aprendizaje Automático en futuras versiones de la herramienta. Se cree que esto podría permitir predecir con mayor precisión cómo se desarrollará y se propagará un tumor. Se recomienda que se realicen más investigaciones en esta área.
- **Promoción de la adopción de la herramienta por parte de los profesionales de la salud:** Para maximizar el impacto de la herramienta, sugerimos trabajar para promover su adopción por parte de los profesionales de la salud. Esto podría implicar la realización de demostraciones y talleres, la creación de materiales de capacitación y la colaboración con hospitales y clínicas.

Apéndices

Para desarrollar este trabajo se utilizaron las siguientes herramientas:

- En la parte de la generación de la simulación, C# en su versión de .net7.0.
- En la parte visual para visualizar las células y sus conexiones en determinadas regiones Python en su versión 3.11 con Streamlit y otras dependencias.
- En la parte visual para renderizar el tumor, Unity en su versión 2021.3.28f1.

Referencias bibliográficas

- [1] Cirne, M. A.; Pedrini, H. Marching cubes technique for volumetric visualization accelerated with graphics processing units. *Journal of the Brazilian Computer Society*, vol. 19, pages 223-233, 2013. Available at: <https://journal-bcs.springeropen.com/articles/10.1007/s13173-012-0097-z>.
- [2] Deutsch, A.; Maini, P.; Dormann, S. Cellular Automaton Modeling of Biological Pattern Formation: Characterization, Applications, and Analysis. *Modeling and Simulation in Science, Engineering and Technology*. Birkhauser Boston, 2007.
- [3] Guinot, V. Modelling using stochastic, finite state cellular automata: rule inference from continuum models. *Applied Mathematical Modelling*, 26:701–714, 2002.
- [4] Kansal, A.; Torquato, S. Simulated brain tumor growth dynamics using a three-dimensional cellular automaton. *Journal of Theoretical Biology*, 203:367–382, 2000.
- [5] Lorensen, W. E.; Cline, H. E. Marching cubes: A high-resolution 3D surface construction algorithm. *ACM SIGGRAPH Computer Graphics*, vol. 21, no. 4, pp. 163-169, 1987. Available at: <https://people.eecs.berkeley.edu/~jrs/meshpapers/LorensenCline.pdf>.

- [6] Ruanxiaogang, H. A simple cellular automaton model for tumor-immunity system. In *Robotics, Intelligent Systems and Signal Processing, 2003. Proceedings. 2003 IEEE International Conference on*, 2.
- [7] Viera Barredo, D. Universidad de La Habana, Facultad de Matemática y Computación. Departamento de Matemática. Autómata celular estocástico en redes complejas para el estudio de la invasión, migración y metástasis del cáncer. Asesores: Reinaldo Rodríguez Ramos, Rubén Interián, Ariel Ramírez Torres, Rocío Rodríguez Sánchez. Undergraduate thesis. June, 2019.
- [8] Visutsak, P. Marching Cubes and Histogram Pyramids for 3D Medical Visualization. *Journal of Imaging*, vol. 6, 2020. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8321043> and <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:225446991>.
- [9] Watts, D. J. & Strogatz, S. H. Collective dynamics of small-world networks. *Nature*, 393:440–442, 1998.

Anexos

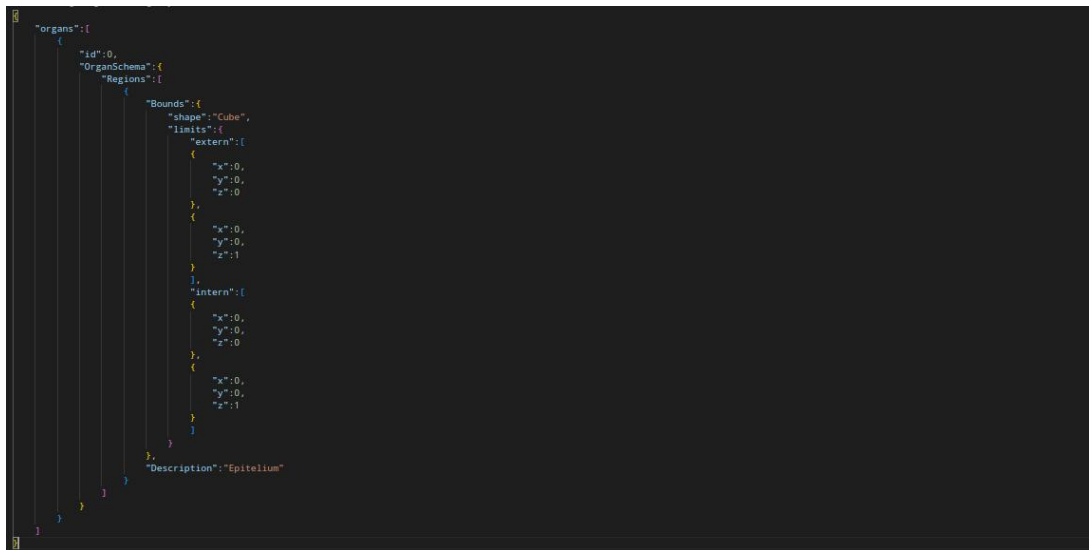


Figura 2: Ejemplo de archivo de configuración de órganos. Se indica la forma que tendrá esta región indicándola en "shape".

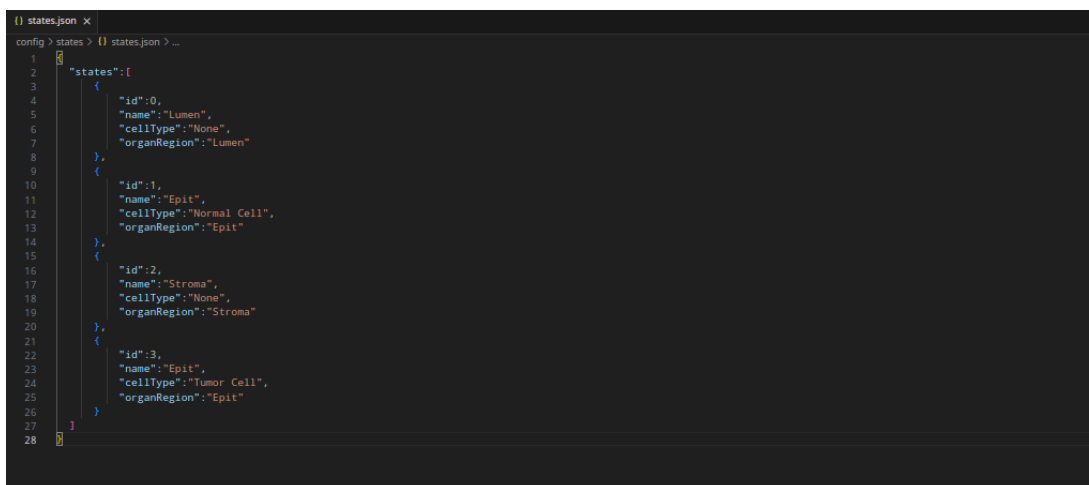


Figura 3: Ejemplo de archivo de configuración de los estados que tendrá nuestro autómatas celular.

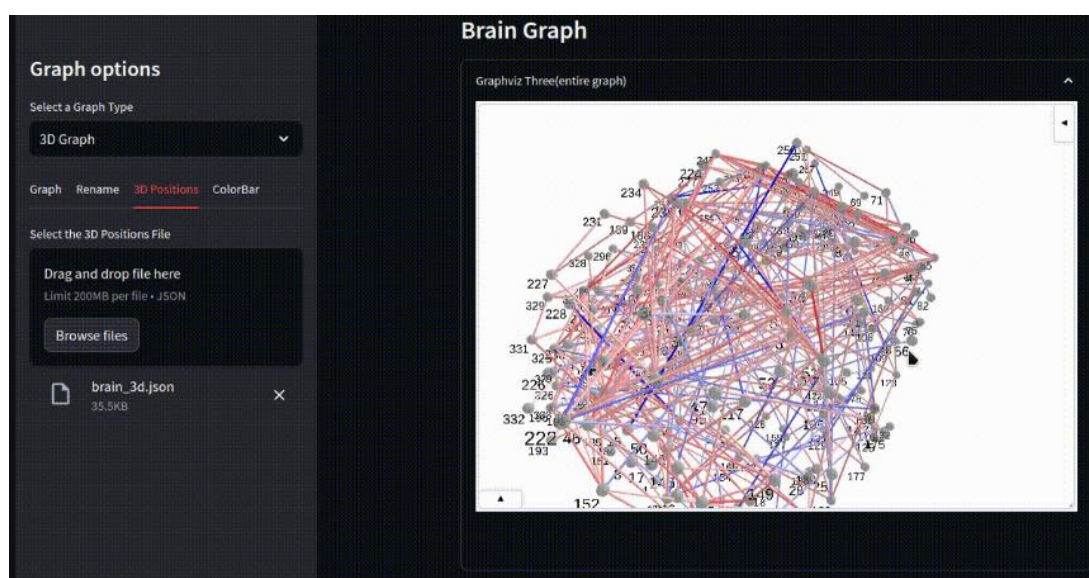


Figura 4: Visualización de las células y las conexiones entre las mismas.