

Simulação do Crescimento de Tumores Malignos

Arthur Passos
Fernando Concatto
Halersson Paris





Contextualização

O câncer é uma das doenças mais temidas pela sociedade, devido à sua alta taxa de mortalidade e incidência combinadas com a ausência de uma cura definitiva.

Segundo Altrock, Liu e Michor (2015), a modelagem matemática das dinâmicas do câncer se provou útil no entendimento dos complexos mecanismos da doença, sendo utilizada para controlar tratamentos, sugerir novos experimentos, entre outras aplicações.



Primeiros passos: proposta

Neste contexto, buscou-se construir uma plataforma para a simulação do crescimento de tumores malignos em indivíduos.

A proposta inicial levaria em consideração características pessoais do indivíduo (fatores de risco) e o tipo/intensidade do tratamento, tendo como objetivo determinar o tempo e/ou chance do avanço dos estágios do câncer.



Primeiros passos: coleta de dados

Após a realização de diversas pesquisas, duas fontes de dados em potencial foram identificadas: o estudo CONCORD-2, por Coleman et al. (2008), e a base de dados do programa Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), do National Cancer Institute (NCI) dos Estados Unidos.

Problemas: CONCORD-2 possui baixa granularidade e o SEER demanda um termo de compromisso para acesso aos dados.

Last Name: Concatto
SEER ID: 14158-Nov2016
Request Type: Internet Access

SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS PROGRAM
Data-Use Agreement for the SEER 1973-2014 Research Data File

It is of utmost importance to protect the identities of cancer patients. Every effort has been made to exclude identifying information on individual patients from the computer files. Certain demographic information - such as sex, race, etc. - has been included for research purposes. All research results must be presented or published in a manner that ensures that no individual can be identified. In addition, there must be no attempt either to identify individuals from any computer file or to link with a computer file containing patient identifiers.

In order for the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program to provide access to its Research Data File to you, it is necessary that you agree to the following provisions.

1. I will not use - or permit others to use - the data in any way other than for statistical reporting and analysis for research purposes. I must notify the SEER Program if I discover that there has been any other use of the data.
2. I will not present or publish data in which an individual patient can be identified. I will not publish any information on an individual patient, including any information generated on an individual case by the case listing session of SEER*Stat. In addition, I will avoid publication of statistics for very small groups.
3. I will not attempt either to link - or permit others to link - the data with individual level records in another database.
4. I will not attempt to learn the identity of any patient whose cancer data is contained in the supplied file(s).
5. If I inadvertently discover the identity of any patient, then (a) I will make no use of this knowledge, (b) I will notify the SEER Program of the incident, and (c) I will inform no one else of the discovered identity.
6. I will not either release - or permit others to release - the data - in full or in part - to any person except with the written approval of the SEER Program. In particular, all members of a research team who have access to the data must sign this data-use agreement.
7. I will use appropriate safeguards to prevent use or disclosure of the information other than as provided for by this data-use agreement. If accessing the data from a centralized location on a time sharing computer system or LAN with SEER*Stat or another statistical package, I will not share my logon name or password with any other individuals. I will also not allow any other individuals to use my computer account after I have logged on with my logon name and password.
8. For all software provided by the SEER Program, I will not copy it, distribute it, reverse engineer it, profit from its sale or use, or incorporate it in any other software system.
9. I will cite the source of information in all publications. The appropriate citation is associated with the data file used. (Please see either Suggested Citations on the SEER*Stat Help menu or the Readme.txt associated with the ASCII text version of the SEER data.)

My signature indicates that I agree to comply with the above stated provisions.

Fernando Concatto
Signature

October 04, 2017
Date



Mudanças de planos

Em alguns dias, o SEER concedeu acesso à sua base: aproximadamente 3 GB de dados em texto, contendo mais de 500 mil registros apenas para um dos tipos de câncer.

Entretanto, os dados forneciam pouquíssima informação quanto à evolução da doença, além de possuírem um formato extremamente complexo, dificultando a análise e manipulação.



Mudanças de planos

Realizou-se então uma revisão bibliográfica na literatura científica quanto à modelagem matemática das dinâmicas de tumores malignos a nível celular.

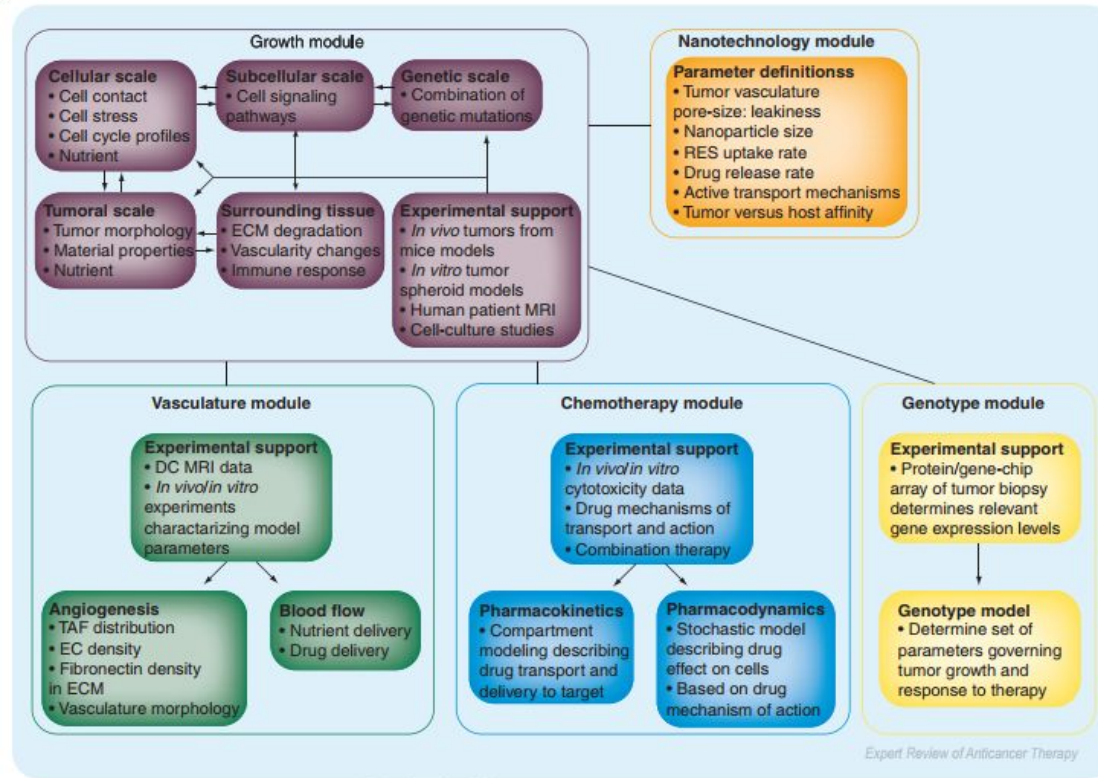
A abordagem por equações diferenciais foi a mais frequentemente observada, com raros casos de trabalhos que propunham a utilização de autômatos celulares e sistemas multiagentes.



Mecanismos do câncer

Hanahan e Weinberg (2000) propõem que todos os tipos de câncer possuem seis aspectos em comum: crescimento autosuficiente; insensibilidade a sinais de anticrescimento; evasão da apoptose; potencial de replicação ilimitado; angiogênese prolongada; invasão da matriz extracelular e metástase.

Tratar de todas estas características demandaria um modelo extremamente complexo.



Os diversos módulos de um simulador ideal de câncer.
 Fonte: Sanga et al. (2006).



Revisão de Enderling-Chaplain (2014)

Os autores apresentam progressivamente os diferentes modelos matemáticos de câncer publicados ao longo dos anos, partindo de uma breve explicação sobre equações diferenciais.

As equações diferenciais ordinárias apresentadas pelos autores são bastante compreensíveis, porém as equações diferenciais parciais se mostraram complexas demais para os propósitos deste trabalho.

$$\frac{dc}{dt} = \alpha c - \beta c$$

$$\frac{\text{mudança em células}}{\text{tempo}} = + \text{células que nasceram} - \text{células que morreram}$$



O modelo mais simples de crescimento de tumores malignos.
Fonte: adaptado de Enderling e Chaplain (2014).



Adaptação: crescimento não-linear

A equação anterior assume que a quantidade de células cresce de maneira linear. Entretanto, segundo os próprios autores (com apoio na literatura científica), tumores crescem lentamente no início, seguidos de um crescimento exponencial e desacelerando à medida que o tumor atinge seu tamanho máximo.

O modelo logístico de crescimento possui estas características, assim como o crescimento de Gompertz.

$$\frac{dc}{dt} = \lambda c \left(1 - \frac{c}{K}\right)$$

c : número de células cancerígenas

r : taxa de crescimento das células cancerígenas

K : capacidade de carga de células cancerígenas do organismo

$$\lim_{c \rightarrow K} \left(1 - \frac{c}{K}\right) = 0$$



Modelo logístico de crescimento de tumores malignos.
Fonte: adaptado de Enderling e Chaplain (2014).



Modelo de Panetta (1994)

Apesar de ser uma publicação bastante antiga, o autor apresenta dois modelos bastante similares àqueles descritos por Enderling e Chaplain. O primeiro leva em conta a interação entre células normais e células cancerígenas, além de pulsos de quimioterapia; o segundo adiciona subpopulações de células cancerígenas resistentes a quimioterapia.

Mais de 200 citações, segundo o Google Scholar.

$$\frac{dc}{dt} = rc \left(1 - \frac{c}{K} \right)$$

$$c(np^+) = e^{-\alpha D} c(np^-)$$

c : número de células cancerígenas

r : taxa de crescimento de células cancerígenas

K : capacidade de carga de células cancerígenas

p : período entre doses de quimioterapia

D : intensidade da dose de quimioterapia

α : impacto da quimioterapia sobre as células cancerígenas



Simplificação do modelo de Panetta, considerando apenas quimioterapia.

Fonte: adaptado de Panetta (1994)

$$\frac{ds}{dt} = r_1 s \left(1 - \frac{s}{K_1} - \lambda_1 c \right)$$

$$\frac{dc}{dt} = r_2 c \left(1 - \frac{c}{K_2} - \lambda_2 s \right)$$

$$s(np^+) = e^{-\alpha_1 D} s(np^-)$$

$$c(np^+) = e^{-\alpha_2 D} c(np^-)$$

s : número de células saudáveis

c : número de células cancerígenas

r_1 : taxa de crescimento de células saudáveis

r_2 : taxa de crescimento de células cancerígenas

K_1 : capacidade de carga de células saudáveis

K_2 : capacidade de carga de células cancerígenas

λ_1 : fator de impacto de células cancerígenas em células saudáveis

λ_2 : fator de impacto de células saudáveis em células cancerígenas

p : período entre doses de quimioterapia

D : intensidade da dose de quimioterapia

α_1 : impacto da quimioterapia sobre as células saudáveis

α_2 : impacto da quimioterapia sobre as células cancerígenas



Primeiro modelo de Panetta em sua forma completa.

Fonte: adaptado de Panetta (1994).



Desenvolvimento

Neste trabalho, optou-se por adotar o primeiro modelo de Panetta, que não considera células resistentes, pois constitui um incremento razoável (porém não exagerado) em relação aos modelos apresentados por Enderling e Chaplain (2014), os quais foram cruciais para a compreensão da modelagem matemática da doença. Em seu artigo, Panetta apresenta também comparações com dados *in vitro*, auxiliando a avaliação do modelo.



Desenvolvimento: início

Em um primeiro momento, buscou-se implementar o modelo simplificado de Panetta, com apenas células cancerígenas. Para desenvolver a interface gráfica, a biblioteca **p5.js** foi utilizada, a qual oferece apenas operações básicas de desenho, sendo uma adaptação da linguagem Processing para JavaScript.

Para discretizar a equação diferencial que rege o crescimento do tumor, o método de Euler foi utilizado.



Desenvolvimento: discretização

Falar sobre o método de Euler

$$x(t + 1) = h * x(t),$$

$$x(0) = y$$



Experimentos

Falar sobre as variáveis de entrada

Panetta (1994) fornece



Resultados

Falar sobre o programa e sobre as comparações com dados in vitro

Citações de Panetta



Conclusões

Finalizar