

15º Congresso de Inovação, Ciência e Tecnologia do IFSP - 2024

MONTE CARLO APLICADO AO MODELO GOMPERTZ PARA SIMULAR O CRESCIMENTO DE TUMORES

Área de conhecimento (Tabela CNPq): 1.05.01.04-5 Física Estatística e Termodinâmica

RESUMO: Este trabalho explora a aplicação do método Monte Carlo para simular o crescimento de tumores. A equação de Gompertz, amplamente utilizada para descrever o crescimento de tumores, foi resolvida analiticamente e esta solução (exata), usada para comparação com os resultados obtidos na simulação. A taxa de crescimento do tumor, implícita na equação, foi aplicada na simulação. As simulações foram realizadas em uma rede quadrada com 200x200 sítios. Foram geradas até 5×10^7 configurações para representar uma trajetória análoga à da solução exata. As comparações dos resultados da simulação com a solução analítica apresentaram excelente concordância, com erro inferior a 1% em todas as etapas do processo. Além disso, com a introdução de interações locais entre as células do tumor foi possível, com a simulação, representar características geométricas dos tumores, particularmente foram obtidas medidas do raio do tumor em algumas etapas do crescimento.

PALAVRAS-CHAVE: modelo de Gompertz; crescimento tumoral; simulação Monte Carlo; raio médio tumoral.

MONTE CARLO APPLIED TO THE GOMPERTZ MODEL TO SIMULATE TUMOR GROWTH

ABSTRACT: This work explores the application of the Monte Carlo method to simulate tumor growth. The Gompertz equation, widely used to describe tumor growth, was solved analytically and this (exact) solution was used for comparison with the results obtained in the simulation. The tumor growth rate, implicit in the equation, was applied in the simulation. The simulations were performed on a square lattice with 200x200 sites. Up to 5×10^7 configurations were generated to represent a trajectory analogous to that of the exact solution. Comparisons of the simulation results with the analytical solution showed excellent agreement, with error less than 1% in all stages of the process. Furthermore, by introducing local interactions between tumor cells, it was possible, with the simulation, to represent geometric characteristics of the tumors, in particular measurements of the tumor radius were obtained in some stages of growth.

KEYWORDS: Gompertz model; tumor growth; Monte Carlo simulation; tumor mean radius.

INTRODUÇÃO

Modelos matemáticos, como o modelo de Gompertz, desenvolvido por Benjamin Gompertz em 1825, têm sido amplamente utilizados para descrever a dinâmica do crescimento de tumores devido à sua capacidade de representar a taxa de crescimento exponencialmente decrescente ao longo do tempo (GOMPERTZ, 1825; VAGHI et al., 2020). No entanto, a complexidade biológica dos tumores exige abordagens avançadas que permitam estimativas mais precisas e compreensões detalhadas dos processos envolvidos.

A simulação Monte Carlo, técnica de amostragem aleatória repetida desenvolvida por John von Neumann e Stanisław Ulam e nomeada por Nicholas Metropolis, oferece uma poderosa ferramenta para explorar a variabilidade e a incerteza nos modelos de crescimento tumoral (AIELLO; SILVA, 2003). A

combinação do modelo de Gompertz com a simulação Monte Carlo permite a geração de amostras de possíveis trajetórias de crescimento, proporcionando uma análise probabilística robusta do comportamento tumoral (ALI et al., 2021).

Este trabalho tem como hipótese que a aplicação da simulação Monte Carlo ao modelo de Gompertz pode melhorar a precisão das previsões sobre o crescimento tumoral e fornecer uma visão mais detalhada da dinâmica celular. O objetivo é desenvolver um método que integre essas duas abordagens, validar os resultados com dados analíticos e demonstrar a utilidade dessa combinação para a pesquisa do crescimento tumoral. A justificativa para este estudo é a necessidade de técnicas mais avançadas e precisas para entender melhor o comportamento dos tumores e aprimorar os modelos preditivos existentes (COSTA et al., 2013; FORNALSKI et al., 2020).

MATERIAL E MÉTODOS

O crescimento de tumores é um processo que pode ser descrito, satisfatoriamente, pela lei empírica de Gompertz:

$$\frac{d\rho}{dt} = (1 - \rho)\beta \exp(-\alpha t) \quad , \quad (1)$$

na qual ρ é a densidade de células tumorais, o fator $\beta \exp(-\alpha t)$ representa a taxa de crescimento do tumor (que decresce com o tempo t), β e α são constantes características de cada tipo de tumor. A solução analítica desta equação pode ser obtida pelos métodos convencionais, fornecendo a seguinte função:

$$\rho(t) = 1 - (1 - \rho_0) \exp \frac{\beta}{\alpha} [\exp(-\alpha t) - 1] \quad , \quad (2)$$

sendo ρ_0 a densidade inicial de células no tumor. A solução analítica (2) para o modelo como formulado pela equação (1), será utilizada como parâmetro de comparação para validar as simulações de Monte Carlo que se quer estabelecer neste trabalho.

O Método Monte Carlo consiste em realizar um “passeio aleatório” visitando configurações do sistema e gerando uma cadeia de eventos, compatíveis com a equação (1), e que representam o análogo probabilista da trajetória obtida da resolução analítica, equação (2), do modelo de Gompertz.

Neste contexto, as simulações Monte Carlo podem ter sucesso desde que dois critérios sejam estabelecidos: a) deve-se estabelecer uma hierarquia dinâmica para a sequência de passos executados na simulação; b) os intervalos de tempo entre eventos na simulação devem ser compatíveis com a evolução temporal “real” (a da solução exata).

Para satisfazer os critérios: a) é utilizada a taxa de crescimento como parâmetro que define a hierarquia do processo. Desta forma o crescimento é mais rápido no começo do processo e diminui com o passar do tempo. b) os intervalos de tempo são incrementados com base na equação (1).

Operacionalmente a configuração inicial é estabelecida colocando-se uma célula tumoral no centro de uma matriz quadrada de tamanho $N = L \times L$ e considerando todas as demais como normais. Temos então, dois estados possíveis para um sítio: célula tumoral ou célula normal. Atribui-se valor numérico 1 para células tumorais e zero para células normais. Com a ajuda de um gerador de números aleatórios gera-se pares de números aleatórios inteiros entre 1 e L para a escolha dos sítios. O esquema geral para a simulação Monte Carlo segue o algoritmo:

O esquema geral para a simulação Monte Carlo segue o algoritmo:

1. Gera-se a configuração inicial;
2. Escolhe-se aleatoriamente um sítio e verifica-se o seu estado;
3. Se o sítio estiver ocupado por uma célula normal, verifica-se a vizinhança: caso não haja vizinhos ocupados, a simulação retorna ao estágio 2, caso contrário o estado do sítio poderá ser alterado como segue:
 - a. Determina-se a probabilidade de transição T de acordo com a taxa de crescimento.

- b. Sorteia-se um número aleatório ξ com distribuição uniforme entre 0 e 1.
- c. Se $T > \xi$ a nova configuração é aceita. Neste caso, o tempo é atualizado de acordo com a equação (1), e o número de células no tumor é acrescido em uma unidade.
4. Retorna ao passo 2.

Desta forma, a evolução temporal para o crescimento de tumores é obtida usando a simulação Monte Carlo e a solução obtida da simulação é comparada com a da equação (2)

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A simulação foi realizada em uma rede quadrada de 200×200 sítios, totalizando $2,5 \times 10^7$ configurações, tanto o parâmetro α quanto β foram definidos como 1. A Figura 1 apresenta a evolução temporal da densidade de células tumorais, $\rho(t)$, em função do tempo t . A linha contínua representa a solução analítica, enquanto os círculos indicam os resultados da simulação de Monte Carlo.

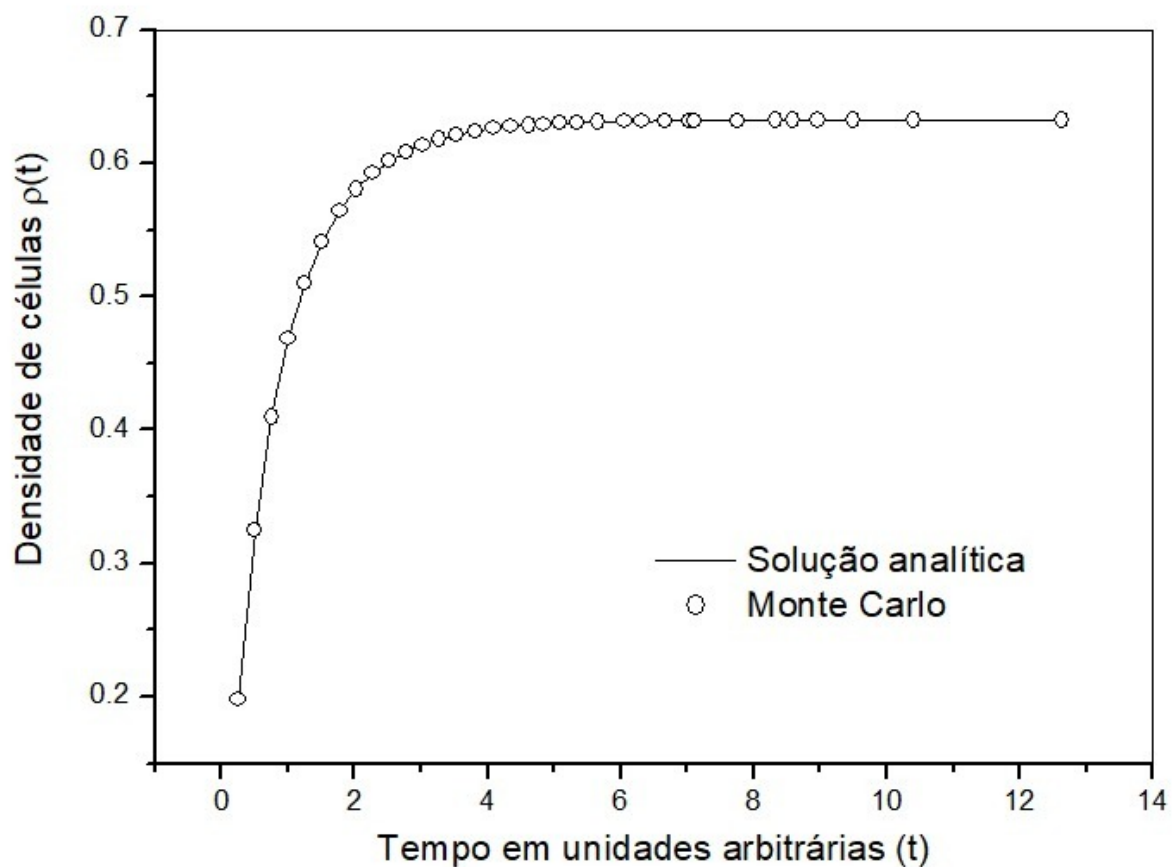


FIGURA 1. Densidade de células tumorais $\rho(t)$ em função do tempo t . A linha contínua representa a solução analítica da equação de Gompertz, e os círculos representam os resultados obtidos através da simulação Monte Carlo.

A Figura 2 exibe o crescimento do raio médio do tumor ao longo do tempo, permitindo uma comparação entre quatro diferentes momentos de crescimento: raio $R_1=22$ (unidades arbitrárias de comprimento), para 5×10^5 passos na simulação, correspondendo ao tempo $t = 4 \times 10^{-2}$ (unidades arbitrárias de tempo) e a 1511 células no tumor; raio $R_2= 45$ (unidades arbitrárias de comprimento), para 10^6 passos na simulação, correspondendo ao tempo $t = 2 \times 10^{-1}$ (unidades arbitrárias de tempo) e a 6492 células no tumor ; raio $R_3= 82$ (unidades arbitrárias de comprimento), para 2.5×10^6 passos na simulação, correspondendo ao tempo $t = 1.6$ (unidades arbitrárias de tempo) e a 22035 células no tumor ; raio $R_4= 89$ (unidades arbitrárias de comprimento), para 5×10^7 passos na simulação, correspondendo ao tempo $t = 6.2$ (unidades arbitrárias de tempo) e a 25257 células no tumor.

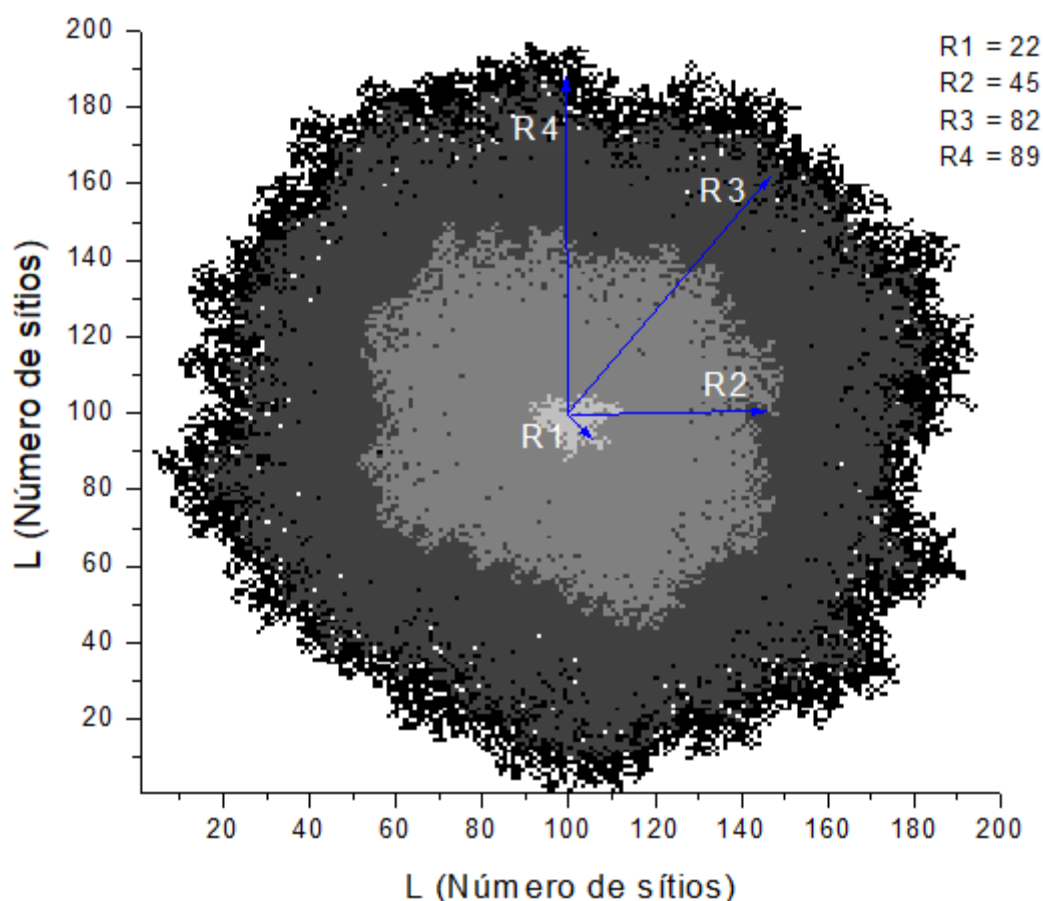


FIGURA 2. Raio médio do tumor calculado para quatro instantes de tempo. As linhas azuis indicam a medida do raio médio do tumor nos tempos na sequência do menor para o maior: 4×10^{-2} , 2×10^{-1} , 1.6 e 6.2 (unidades arbitrárias de tempo). Os eixos horizontal e vertical representam os lados da matriz quadrada de 200×200 sítios onde as configurações foram geradas.

CONCLUSÕES

A aplicação do método Monte Carlo para simular o crescimento de tumores conforme descrito pelo modelo de Gompertz foi realizada com sucesso. A metodologia aplicada permitiu a comparação dos resultados da simulação com os resultados fornecidos pela solução analítica da equação de Gompertz, demonstrando a precisão do modelo ao descrever a evolução temporal do crescimento tumoral.

Ao introduzir interações locais entre as células individuais do tumor, a geometria do tumor foi representada de maneira eficaz, revelando a evolução do raio médio do tumor ao longo do tempo. A simulação confirmou que o crescimento é mais rápido no início, conforme previsto pela taxa de crescimento do modelo de Gompertz, e desacelera até atingir o equilíbrio. Os resultados apresentados

na Figura 1 e na Figura 2 reforçam a validade dessa abordagem para a previsão do crescimento de tumores.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

B.F.B. e O.E.A. foram responsáveis pela concepção e planejamento do projeto, bem como pela definição dos objetivos e escopo da pesquisa. B.F.B. também realizou a coleta e análise dos dados, junto da simulação e aplicação da metodologia de Monte Carlo ao modelo de Gompertz. O.E.A. contribuiu para a supervisão técnica e científica, fornecendo orientação na interpretação dos resultados e na revisão crítica dos métodos utilizados. Ambos os autores participaram ativamente na redação do trabalho, discutiram os resultados e aprovaram a versão final do manuscrito.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor orientador pelo acompanhamento e supervisão durante o desenvolvimento deste projeto. Sua experiência e suporte foram essenciais para a realização da pesquisa e para garantir a qualidade dos resultados obtidos.

Também expresso minha gratidão ao CNPq pelo financiamento e apoio ao projeto de iniciação científica. O suporte financeiro do CNPq foi fundamental para a execução das atividades e para o acesso aos recursos necessários para a realização desta pesquisa.

Agradeço a todos que contribuíram de alguma forma para o sucesso deste trabalho. A colaboração e o apoio foram indispensáveis para o alcance dos objetivos propostos.

REFERÊNCIAS

AIELLO, O. E.; DA SILVA, M. A. A. New approach to dynamical monte carlo methods: application to an epidemic model. *Physica A*, v. 327, p. 525–534, 2003.

ALI, AKHTAR, *et al.* Numerical simulations and analysis of mathematical model of avascular tumor growth using Gompertz growth rate function, *Alexandria Engineering Journal* 60, 3731-3740 (2021).

COSTA, F. H. S. *et al.* Basic ingredients for mathematical modeling of tumor growth in vitro: Cooperative effects and search for space. *Journal of Theoretical Biology*, v. 337, p. 24–29, 2013.

FORNALSKI, K.W., *et al.*, Possible Source of the Gompertz Law of Proliferating Cancer Cells: Mechanistic Modeling of Tumor Growth. *Acta Physica Polonica A*, 6 (138) (2020).

GOMPERTZ, B., On the nature of the function expressive of the law of human mortality and a new mode of determining life contingencies, *Phil. Trans. R. Soc.* 1825; 115: 513.

VAGHI, C. *et al.*, Population modeling of tumor growth curves and the reduced Gompertz model improve prediction of the age of experimental tumors. *Plos Comput Biol* 16(2) (2020).