

Autómatas Celulares Aplicados al Comportamiento de Células de Cáncer Cervicouterino Cellular Automaton Applied to the Simulation of the Behavior of Cervical Cancer Cells

Tania Muñoz Jiménez · Aurora Torres Soto · María Dolores Torres Soto ·

· Ingeniería en Computación Inteligente
tania.m.jimenez24@gmail.com.mx

· Universidad Autónoma de Aguascalientes Av. Universidad 940, Ciudad Universitaria, C. P. 20131, Aguascalientes, Ags. México.

atorres@correo.uaa.mx

³ Universidad Autónoma de Aguascalientes Av. Universidad 940, Ciudad Universitaria, C. P. 20131, Aguascalientes, Ags. México.

mdtorres@correo.uaa.mx

Fecha de recepción: 29 de junio de 2018

Fecha de aceptación: 14 de abril de 2019

Resumen. En este documento se describe el desarrollo e implementación de un modelo para simular computacionalmente la dinámica del crecimiento y migración del cáncer cervicouterino, considerando sus principales características: proliferación, migración y necrosis, así como sus etapas de desarrollo. El modelo se desarrolló mediante un autómata celular con enfoques paralelo y secuencial. El autómata celular se basó en el modelo de Gompertz para simular las etapas de desarrollo de este cáncer, el cual se dividió en tres etapas cada una con diferentes comportamientos durante la simulación. Se realizó un diseño experimental con parámetros de entrada que se seleccionaron a partir de la investigación literaria y su discusión con médicos expertos. Al final del proceso de investigación, se logró obtener un algoritmo computacional de simulación muy bueno comparado con el modelo médico de Gompertz y se encontraron los mejores parámetros para su ejecución mediante un diseño factorial soportado estadísticamente.

Palabras Clave: Autómatas Celulares, Cáncer Cervicouterino, Modelo Gompertz.

Abstract. This paper describes the development and implementation of a model to computationally simulate the growth and migration dynamics of cervical cancer, considering its main characteristics: proliferation, migration and necrosis, as well as its stages of development. The model was developed by means of a cellular automaton with parallel and sequential approaches. The cellular automaton was based on the model of Gompertz to simulate the stages of development of this cancer, which was divided into three stages, each with different behaviors during the simulation. An experimental design was carried out with input parameters that were selected from literary research and its discussion with expert physicians. At the end of the research process, a very good simulation algorithm was obtained compared to the Gompertz medical model and the best parameters for its execution were found by means of a statistically supported factorial design.

Keywords: Cellular Automaton, Cervical Cancer, Model of Gompertz.

1 Introducción

El cáncer del cuello uterino es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer en México. Anualmente, se estima una ocurrencia de 13,960 casos en mujeres, con una incidencia de 23.3 casos por 100,000 mujeres. En el año 2013, en el grupo específico de mujeres de 25 años y más, se registraron 3,771 defunciones en mujeres con una tasa de 11.3 defunciones por 100,000 mujeres. En la actualidad, las entidades con mayor mortalidad por cáncer de cuello uterino son Morelos (18.6), Chiapas (17.2) y Veracruz (16.4) [1].

En este trabajo se presenta una aproximación al comportamiento y velocidad de crecimiento de este cáncer mediante autómatas celulares, ya que los modelos existentes carecen de reglas que rijan su comportamiento; lo que limita la funcionalidad de las herramientas disponibles, es decir, se realizan simulaciones de sólo algunas características de su comportamiento. Teniendo presente que día con día se realizan nuevos descubrimientos de características y comportamientos de este tipo de patologías médicas, la descripción de su comportamiento de manera completa permite entenderlas mejor.

El objetivo de esta investigación es desarrollar un modelo computacional basado en Autómatas Celulares que nos permita simular el comportamiento de las células de cáncer cervicouterino, por medio de reglas de crecimiento y migración. Por tratarse de una temática médica y una propuesta de simulación computacional, se consideran inicialmente varios conceptos importantes relacionados íntimamente con la temática del artículo. Primero se presenta una sección con los conceptos básicos: definición de autómatas celulares, simulación y cáncer. Más adelante, se presentan varias de las características desde el punto de vista médico del tipo de cáncer que se simula y el modelo que se tomó como base de la simulación computacional.

2 Conceptos relacionados

A lo largo de la historia el hombre ha buscado representar los diversos fenómenos de la naturaleza ya sea físicos o biológicos, para poder comprenderlos, es ahí donde la simulación toma un papel tan importante, como es el caso de esta investigación en donde se realiza la simulación del cáncer cervicouterino por medio de autómatas celulares para entender el comportamiento del cáncer cervicouterino.

2.1 Autómatas Celulares

Un autómata celular es un objeto matemático que consiste en un conjunto de celdas, un conjunto finito de estados y un conjunto de reglas de transición [2]. Cada celda adquiere un valor o estado de acuerdo a ciertas reglas. Los valores de cada una de las celdas (en este caso llamadas células), son afectados exclusivamente por su vecindad (las celdas que rodean a la célula), otro de los factores que puede afectar a una célula es la generación en la que se encuentra, esto es, el tiempo es un factor importante para que el valor de la célula sea afectado de acuerdo a las reglas dictadas.

2.2 Simulación

Simulación es el desarrollo de un modelo lógico-matemático de un sistema, de tal forma que se obtiene una imitación de la operación de un proceso de la vida real o de un sistema a través del tiempo [3].

2.3 Cáncer

El cáncer es el desarrollo de células anormales en el cuerpo humano. Si las células se reproducen sin control, su número crece desmedidamente por lo cual se dice que se ha desarrollado un cáncer [4]. Cuando las células normales envejecen o se dañan, mueren, y células nuevas las remplazan, sin embargo, en el cáncer, este proceso se descontrola. En el cáncer las células viejas o dañadas sobreviven cuando deberían morir, y células nuevas se forman cuando no son necesarias. [5]. Algunas células cancerosas pueden desprenderse y moverse a lugares distantes del cuerpo por medio del sistema circulatorio o linfático y formar nuevos tumores lejos del tumor original a este proceso se le llama metástasis [6]. El crecimiento celular o proliferación es la forma de reproducción de las células, cuando la célula madre, crece y se divide para producir dos células hijas [7].

2.3.1 Cáncer cervicouterino

De acuerdo al lugar del cuerpo en el que se desarrolla el crecimiento desmedido de células, se tienen diferentes tipos de cáncer. El cáncer que se estudia en este trabajo es el cáncer cervicouterino CaCu el cual obedece a un cambio en las células que cubren las paredes del cuello uterino. La infección por el virus del papiloma humano (HPV) ha sido reconocida como un factor etiológico para el desarrollo del CaCu. Se han descrito más de 120 tipos de HPV y aproximadamente una tercera parte de ellos son capaces de infectar el tracto genital. Las células son inicialmente normales y gradualmente se convierten en precancerosas, manifestándose como lesiones en la pared del útero [8].

2.4 Modelo Gompertz

El modelo de Gompertz es un modelo matemático publicado en 1825 que en principio y fin es lento y su desarrollo es rápido como se muestra en la figura 1, este modelo fue creado por Benjami Gompertz un matemático judío, el cual es muy utilizado para modelar el crecimiento del cáncer en general, ya que este tipo de enfermedad tiene un comportamiento muy similar [9]. Este modelo tiene varias aplicaciones no solo en el área médica como lo es venta de tecnología, crecimiento de microorganismo y la geometría espectral de materiales químicos. Este modelo fue propuesto por el cirujano oncólogo del equipo de expertos que orientó el desarrollo de este trabajo por su gran congruencia con el comportamiento del cáncer cervicouterino.

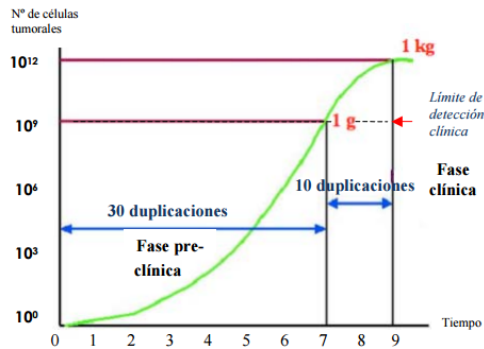


Figura 1. Curva de crecimiento cancerígeno según modelo Gompertz [10]

3 Metodología

La inserción de las TIC en los contextos educativos puede reportar beneficios para el sistema educativo en su conjunto: alumnos, docentes y la comunidad educativa en general [7]. Para que estos beneficios se puedan lograr es necesario dotar de equipo que soporte e impulse dichas tecnologías, esta infraestructura debe de considerar y cubrir diferentes escenarios de acuerdo con la misma infraestructura y necesidades del cliente o la topología terrestre.

En esta sección se explica el desarrollo de la presente investigación. Como primer paso, se realizó la investigación sobre la enfermedad, mediante literatura y la guía de médicos expertos en el área.

En la “Identificación de Técnicas de Modelación” se realizó una investigación sobre herramientas de modelación, así como los problemas a los que se enfocan y técnicas utilizadas para modelar este tipo de problema en particular. La modelación por medio de autómatas celulares fue seleccionada ya que cuenta con las características que permiten empatar el comportamiento biológico con el computacional, otros investigadores también seleccionaron esta técnica para modelar como Sergio Ventura Flores Cortes [11], José Santos Reyes [12] y Ángel Monteagudo [13]. Para la identificación de los parámetros se consultaron trabajos anteriores donde se seleccionaron migración, proliferación y muerte espontánea [11], además se incorporó el parámetro de “probabilidad de ser una célula madre”. Finalmente, se decidió considerar como base el modelo de Gompertz además de integrar el parámetro de “porcentaje de necrosis”.

Antes de desarrollar nuestro diseño factorial para la determinación de los mejores valores para los parámetros de entrada del algoritmo computacional, se establecieron los parámetros con los que el algoritmo trabajaría para la mejor simulación del fenómeno médico. La simulación se dividió en 3 etapas de acuerdo al comportamiento del modelo de Gompertz. La primera etapa es el inicio de la simulación en donde el cáncer debe tener un crecimiento lento, la segunda etapa corresponde a un crecimiento exponencial y por último, en la tercera etapa el cáncer nuevamente tiene un crecimiento lento.

Consensuando con los médicos expertos, se identificaron algunos elementos con valores constantes en cada una de las etapas de simulación como; porcentaje proliferación en la etapa 1 y 2, el inicio de la necrosis, proliferación, migración y muerte espontánea, quedando con valores variables: el porcentaje de proliferación en la etapa 3, el porcentaje de necrosis y la probabilidad de ser célula madre.

Después de tener plenamente identificados los parámetros a simular computacionalmente, se procedió a diseñar un diseño factorial para encontrar la mejor combinación de los parámetros de entrada del algoritmo para obtener los mejores resultados. Se realizaron pruebas combinando cada uno de los valores en los parámetros con valores no constantes: proliferación en la etapa 3 con valores de 10 y 20, necrosis con valores de 30, 40 y 20, y probabilidad de ser madre con valores de 30, 20 y 40, como se muestra en la tabla 1, teniendo un total de 18 combinaciones haciendo 10 réplicas de cada una y por consiguiente, un total de 180 ejecuciones de la simulación.

3° Etapa Proliferación %	% Necrosis	Probabilidad de ser Madre
10	30	30
20	40	20
	20	40

Tabla 4. Parámetros de Entrada

Para poder realizar un análisis de los resultados arrojados en cada experimento, se realizaron diferentes pruebas estadísticas. Debido a que solamente la salida de la primera etapa cumplió con los supuestos de la estadística paramétrica (distribución normal y homocedasticidad), se le aplicó la prueba de ANOVA; mientras que a las salidas de las etapas 2 y 3, así como al tiempo de ejecución, se les aplicaron pruebas no paramétricas.

Una vez realizadas estas pruebas los parámetros que mejor ajustaron el comportamiento del algoritmo al modelo de Gompertz fueron identificados.

4 Algoritmo computacional de simulación

Como hemos comentado anteriormente, el principal resultado de la presente investigación, consistió en el desarrollo de un algoritmo computacional de simulación de cáncer cervicouterino basado en autómatas celulares, que a continuación se describe:

- 1 En primer lugar se coloca una primer célula en la matriz, esta primer célula tiene característica cancerígenas.
- 2 Con lo anterior se inicia el ciclo de proliferación del cáncer.
- 3 Se verifica que no exista necrosis, esto es que el número de células no sea mayor a 350 000 00.
- 4 Si existe necrosis las células del centro mueren.
- 5 Se verifica en que etapa del ciclo de vida del cáncer se encuentra la simulación ya que en el primer 20% del ciclo de vida (primer etapa) se prolifera el 20% de las células. Si esta entre 20% y 80% del ciclo de vida, proliferan el 100%. Si es mayor al 80% su ciclo de vida, prolifera el 10%
- 6 Se inicia la proliferación de las células, para esto se selecciona una célula al azar y se verifica que esta célula tenga posibilidades de migrar o proliferar, esto quiere decir que en su vecindad existan por lo menos un lugar vacío.
- 7 Se genera un número al azar para verificar si la célula seleccionada vivirá o morirá, este número es comparado con su característica de muerte espontánea para decidir si la célula muere o vive. De morir, se tendrá que seleccionar otra célula regresando con esto al paso 6.
- 8 Si la célula seleccionada no murió se verifica que su vecindad no este totalmente ocupada. Si esta ocupada toda su vecindad, se le asigna un 0 y si no, se le asigna un 1.
- 9 Se selecciona una posición de la vecindad de la célula de forma aleatoria y se checa que no este ocupada, si esta ocupada se repite el proceso hasta encontrar una desocupada.
- 10 Se genera un número aleatorio para ver si la célula puede migrar.
- 11 Si la célula puede migrar se mueve a la vecindad seleccionada y la posición anterior queda vacía.
- 12 De no poder migrar se verifica si la célula puede proliferar.
- 13 Si la célula prolifera se crea una nueva célula, la cual ocupa la posición de la vecindad seleccionada, para esto, se decide de forma aleatoria si será una célula madre o no, una vez seleccionado esto, se le asignan sus características correspondientes.
- 14 Se regresa al punto 3 hasta que el ciclo de vida del cáncer este completo.

5 Experimentación y Resultados

El equipo en el que se realizó la experimentación cuenta con las siguientes características: memoria RAM de 4GB y procesador AMD A6, se desarrollo en el lenguaje C# y en el entorno de desarrollo Visual Studio.

Como ya se mencionó, la experimentación consistió en un diseño factorial para el que se varían los parámetros de porcentaje de proliferación de la etapa 3, porcentaje de necrosis y la probabilidad de una célula de ser madre. Se tiene un total de 18 combinaciones con 10 ejecuciones para cada combinación ver tabla 1. El total del proceso (100 iteraciones) se divide en 3 etapas (correspondientes a las del modelo de Gompertz), en la primera etapa, se tiene un crecimiento lento del cáncer cervicouterino, en la segunda, el crecimiento de esta patología médica es exponencial y por último en la tercera etapa, se observa un crecimiento lento nuevamente como se muestra en la tabla 2.

Etapa	% de las iteraciones	% de proliferación
1	20%	20%
2	60%	100%
3	20%	10%-20%

Tabla 2 Etapas de la experimentación

El valor para la proliferación en la etapa 1 se determinó en 20% ya que en esta etapa, se presenta un crecimiento lento en el tipo de cáncer simulado. En la etapa 2 el valor de proliferación es del 100% ya que es un crecimiento muy acelerado y en la etapa 3 en la experimentación se variaron los porcentajes dando 10% en las primeras 90 ejecuciones y después un 20% en las siguientes, puesto que el modelo de Gompertz presenta en la etapa 3 un crecimiento lento, ya que se presenta la muerte de las células que se encuentran en el centro del cáncer por la falta de oxígeno y nutrientes. Cada parámetro fue valorado por el personal médico experto.

El porcentaje de necrosis tomó los valores de 30, 20 y 40 por ciento ya que como se mencionó anteriormente este valor es variante, se tomaron porcentajes pequeños para esta variable porque este es un valor regido por el tiempo, es decir que entre más rápido crezca mayor es su porcentaje y como el cáncer cervicouterino es un cáncer que crece de manera lenta no puede adquirir valores muy grandes.

El tamaño de la matriz como ya fue mencionado, es de 1000X1000; basándonos en el modelo de Gompertz en donde se considera en promedio que cuando el cáncer se encuentra en la etapa final llega a tener 10^{10} células. Las células tomaron los siguientes valores en cada una de sus características como se observa en la tabla 3.

	Célula No Madre	Célula Madre
Proliferación	90	90
Migración	10	10
Muerte Espontánea	20	1

Tabla 3 Características Célula Madre y No Madre

Se considera un valor de proliferación del 90% ya que la característica principal del cáncer es que las células se proliferan sin control. Un 10% para la migración, ya que el cáncer cervicouterino tiene índices de metástasis muy bajos, se dará en valores iguales ya que una célula madre tiene las mismas posibilidades de migrar que una no madre [11]. Para la muerte espontánea se considera un 1% para las células madre, ya que son las encargadas de que el cáncer se mantenga vivo y proliferando, por lo tanto, la célula no madre tendrá un valor de muerte espontánea de un 20%, ya que esto se presenta en casos muy asilados. La probabilidad de ser madre tomó los valores de 30, 20 y 40, ya que como se mencionó anteriormente las células madre son las encargadas de hacer que el cáncer sobreviva y el cáncer cervicouterino responde bien a quimioterapia y radioterapia por lo cual no sobrevive mucho.

Para cada combinación de los parámetros de entrada (ver tabla 1) del algoritmo, se registró el número de células que aparecieron en cada una de las etapas del modelo y el tiempo en segundos que duró el desarrollo de la simulación. Al analizar los resultados de las 180 ejecuciones, se verificó que solamente el número de células de la primera etapa cumplía normalidad y homoscedasticidad, por lo que se aplicó la prueba ANOVA, que permitió concluir que los resultados de esta etapa son diferentes de acuerdo a los valores de los parámetros de entrada. Por otro lado, el número de células de las etapas 2 y 3 así como el tiempo de la simulación, no exhibieron comportamiento normal ni homoscedástico, por lo que se tuvo que aplicar la prueba H de Kruskal Wallis, de la que se concluye que también existe diferencia de acuerdo a los valores de los parámetros de entrada.

Se calcularon las medias de cada grupo de parámetros. Las medias de las variables resultantes se pueden revisar en la tabla 5 la cual muestra los 5 mejores grupos:

Grupo	Media etapa 1	Media etapa 2	Media etapa 3	Tiempo
1. 10-30-30	22.7	222274.5	334389.1	996.6
2. 10-30-20	23.4	193620.9	284159.6	884.5
3. 10-40-20	29.1	188780	268841.1	549.4
4. 20-40-30	24.2	187932.8	358747.8	902.9
5. 20-20-20	22.4	189375	330971.5	1443

Tabla 4. Resultados promedio del diseño factorial

Como se puede observar el grupo 2 y 3 tienen la mejor combinación de parámetros, en donde se observa que el algoritmo se comporta de manera eficiente, es decir se apega al modelo gompertziano y tiene un tiempo de ejecución bajo.

6 Conclusiones

La técnica de simulación por medio de autómatas celulares resultó ser muy adecuada, ya que logró integrar todas las características esenciales de comportamiento del cáncer cervicouterino y pudo simular un comportamiento como el que se visualiza en el modelo de Gompertz. El ajuste de la técnica computacional con el modelo médico de Gompertz fue estupendo con los parámetros de entrada ajustados mediante el diseño factorial.

De los 18 grupos de experimentación, se concluye que la combinación que logra que el algoritmo se comporte de forma fiel es el grupo 2 “10-30-20” que implica : que en la tercer etapa de desarrollo de la simulación se tenga una proliferación del 10%, un porcentaje de necrosis del 30% para toda la simulación, al igual que una probabilidad del 20% para la creación de células madres; esta combinación de parámetros se ejecutó en los tiempos computacionales más eficientes y con un desempeño que encaja perfecto con el modelo de Gompertz. Este trabajo es una muestra de la aplicación de una técnica computacional para explicar y entender los componentes que constituyen al cáncer cervicouterino, uno de los principales causantes de muerte en mujeres mexicanas en la actualidad. Podemos considerar que la simulación computacional es una poderosa herramienta en áreas tan complejas como el entendimiento de patologías médicas.

En este trabajo se experimentó con el paradigma en paralelo, se realizó una modelación siguiendo este principio y se realizaron pruebas de tiempo comparando cada uno de los modelos paralelo y secuencial, se pudo observar que para este tipo de algoritmo la versión secuencial fue la que trabajó mejor, sin embargo, este camino puede ser estudiado en otros contextos de simulación médica.

Agradecimientos. A los médicos: Dr. Ramírez Loza y Dra. Terrones Saldívar, así como a MC. Recio Hernández por sus aportaciones en la realización de este trabajo.

Referencias

- [1] Secretaría De Salud. *Estadísticas de cáncer de mama y cáncer cérvico uterino*. 2015.
- [2] G. Caligaris, M., B. Rodríguez, g. Simulaciones computacionales: autómatas celulares. *Emnus*, (2010).
- [3] Esfandiari, M. R. A., & Dunna, E. G. *Simulación y análisis de modelos estocásticos*, (1996).
- [4] Alatorre, A. ¿ Qué es el cáncer? *Selector*, (2004).
- [5] American Cancer Society. *Cancer* . 2016.
- [6] Cariello, A. Oncología: Generalidades. *I 10 Dolor*, p. 106, (2002).
- [7] Morgan, d. El ciclo celular: Principios de control: *London: New Science Press*. (2007).
- [8] Alcántara García, G. *Susceptibilidad genética a cáncer cervicouterino y virus circulantes inductores*, (2007).
- [9] Gompertz, B.. XXIV. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies. In a letter to Francis Baily, Esq. FRS &c. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*, 115, 513-583, (1825).
- [10] Elvis E. M. Principios de quimioterapia. Universidad Central del Ecuador Posgrado en Ortopedia y Traumatología. (2014).
- [11] Flores, S. V. Modelado de reproducción e invasión de neoplasias malignas usando autómatas celulares. Centro de investigación en computación, Instituto Politécnico Nacional, p.126, (2012).
- [12] Ínsua, Á. M. *Tumor growth analysis using cellular automata based on the cancer hallmarks* (Doctoral dissertation, Universidade da Coruña). (2016).
- [13] A. Monteagudo and J. Santos, "Studying the capability of different cancer hallmarks to initiate tumor growth using a cellular automaton simulation. Application in a cancer stem cell context," *BioSystems*, vol. 115, p. 46, (2014).