

Alguns Aspectos na Modelagem Matemática e Computacional de Gliomas: A experiência da UFF em Volta Redonda

Gustavo Benitez Alvarez,

V. S. Garcia, E. S. Christo, T. A. Neves, Y. R. Núñez, D. C.
Lobão, J. J. da Silva, J. C. de Jesus, E. B. de Souza.

PPG-Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia
Universidade Federal Fluminense

Tópicos

- 1 **Câncer do Tipo Gliomas - Síntese**
 - Conceitos Básicos
 - Gliomas
 - Tratamento Convencional
- 2 **Modelos Matemáticos e/ou Computacionais**
 - Crescimento de Gliomas
 - Terapias
- 3 **Nossos Resultados**
 - Nossa Experiência Anterior
 - Modelagem Computacional via Diferenças Finitas
 - Modelagem Computacional via Séries Temporais
 - Otimização via Algoritmos Genético
 - Trabalhos em Andamento

Tópicos

- 1 **Câncer do Tipo Gliomas - Síntese**
 - **Conceitos Básicos**
 - Gliomas
 - Tratamento Convencional
- 2 Modelos Matemáticos e/ou Computacionais
 - Crescimento de Gliomas
 - Terapias
- 3 Nossos Resultados
 - Nossa Experiência Anterior
 - Modelagem Computacional via Diferenças Finitas
 - Modelagem Computacional via Séries Temporais
 - Otimização via Algoritmos Genético
 - Trabalhos em Andamento

Câncer - Problema Interdisciplinar?

Entender, Descrever e Curar o Câncer \iff Conhecimentos
Diversos (Tabela do CNPq):

- **Ciências Exatas e da Terra** => Matemática; Probabilidade e Estatística; Ciência da Computação; Física; Química e mais.
- **Ciências Biológicas** => Genética; Morfologia; Fisiologia; Bioquímica; Biofísica; Farmacologia; Imunologia; Microbiologia; Biotecnologia e mais.
- **Engenharias** => Elétrica; Mecânica; Química; Nuclear; Biomédica e mais.
- **Ciências da Saúde** => Medicina; Farmácia; Nutrição e mais.
- **Outra** => Bioética; Microeletrônica e mais.
- **Todas as áreas do conhecimento tem a contribuir.**

Existem Vários Grupos Interdisciplinares no Mundo!

- **International Agency for Research on Cancer - OMS (1965):** França, Alemanha, Itália, Reino Unido, USA, Austrália, Áustria, Bélgica, Brasil (2013), Canadá, Dinamarca, Finlândia, Índia, Irlanda, Japão, Marrocos, Noruega, Países Baixos, Catar, República da Coreia, Rússia, Espanha, Suécia, Suíça e Turquia.
- **Estados Unidos:** National Cancer Institute - NIH (National Cancer Program), Koch Institute for Integrative Cancer Research at MIT, George Washington University, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, The University of Texas at Austin,
- **Reino Unido:** Cancer Research UK Beatson Institute, Cancer Research UK Cambridge Institute, Cancer Research UK Manchester Institute, Francis Crick Institute, Oxford Institute for Radiation Oncology.
- **Brasil:** INCA e outros grupos (talvez não sejam tão interdisciplinares).

O que é Cancer?

- **Nome genérico** para mais de 100 doenças => Crescimento de células foge ao padrão das "células normais".
 - **Maligno** => Células agressivas e incontroláveis que podem formar tumores ou neoplasias.
 - **Benigno** => Massa de células com crescimento "semelhante ao tecido normal".
- **Causas Externas ao Organismo** => Meio Ambiente; Costumes e/ou Hábitos.
- **Causas Internas do Organismo** => Genética; Capacidade Individual de Defesa.
- **Tipos de Câncer** \iff Tipos de células do organismo.

Fonte: INCA, www.inca.gov.br, acessado em 06/2014.

Tópicos

- 1 **Câncer do Tipo Gliomas - Síntese**
 - Conceitos Básicos
 - **Gliomas**
 - Tratamento Convencional
- 2 Modelos Matemáticos e/ou Computacionais
 - Crescimento de Gliomas
 - Terapias
- 3 Nossos Resultados
 - Nossa Experiência Anterior
 - Modelagem Computacional via Diferenças Finitas
 - Modelagem Computacional via Séries Temporais
 - Otimização via Algoritmos Genético
 - Trabalhos em Andamento

Gliomas e Classificação.

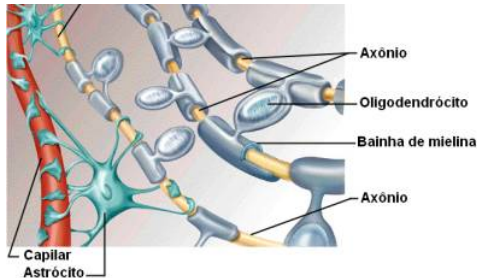
- São **tumores cerebrais primários**, agressivos e invasivos.
- Inicialmente crescem em tecidos adjacentes (**células gliais**) sem manifestar sintomas.
- Classificados conforme grau de malignidade e velocidade de crescimento (característica histológica):
 - Grau I => crescimento lento, considerados benignos.
 - Grau II => em geral benignos, mas podem apresentar recorrência para grau maior.
 - Grau III => maligno, estágio intermediário.
 - **Grau IV** => **Glioblastoma Multiforme**, maligno, estágio terminal.

Fontes: INCA, www.inca.gov.br, acessado em 06/2014.

N. Bellomo, M. Chaplain, E. de Angelis. Selected Topics in Cancer Modeling: Genesis, Evolution, Immune Competition and Therapy. Birkhäuser, 2008.

Células Gliais - Síntese.

- **Auxiliam no funcionamento do sistema nervoso.**
 - **Astrócitos:** suporte mecânico e alimentam a rede de circuitos nervosos.
 - **Oligodendrócitos:** função equivalente à das células de Schwann.
 - **Micróglia:** fagocitam detritos e restos celulares.



Células da Glia

Glioblastoma Multiforme - Peculiaridades.

- Frequente em indivíduos entre 45 e 60 anos.
- Muito invasivo e rápido crescimento.
- **Diâmetro Médio Letal: 6 cm.**
- Alta taxa de letalidade (aproximadamente 100%).
- Tempo médio de sobrevida entre 10 e 12 meses após o diagnóstico e tratamento.
- Poucos pacientes sobrevivem além de 3 anos.
- Sintomas comuns: dores de cabeça, convulsões, perda de memória, alteração comportamental, problema na fala, alterações cognitivas, perda de movimento, etc.
- Os sintomas dependem do tamanho e localização do tumor.
- **Raramente faz metástase.**

Fontes: INCA, www.inca.gov.br, acessado em 06/2014.

N. Bellomo, M. Chaplain, E. De Angelis. Selected Topics in Cancer Modeling: Genesis, Evolution, Immune Competition and Therapy. Birkhäuser, 2008.

G. H. Barnett. High-Grade Gliomas: Diagnosis and Treatment. Humana Press, 2006.

Tópicos

- 1 **Câncer do Tipo Gliomas - Síntese**
 - Conceitos Básicos
 - Gliomas
 - **Tratamento Convencional**
- 2 Modelos Matemáticos e/ou Computacionais
 - Crescimento de Gliomas
 - Terapias
- 3 Nossos Resultados
 - Nossa Experiência Anterior
 - Modelagem Computacional via Diferenças Finitas
 - Modelagem Computacional via Séries Temporais
 - Otimização via Algoritmos Genético
 - Trabalhos em Andamento

Glioblastoma Multiforme - Algumas Terapias.

- **Ressecção Cirúrgica**: objetiva diagnosticar, remover o máximo possível de tumor, amenizar os sintomas, ajudar no planejamento do tratamento.
- **Radioterapia e/ou Quimioterapia**: independentes ou combinadas. Objetivam eliminar o máximo possível de células tumorais antes ou após a cirurgia.
- **Evolução do tumor** acompanhada por **Imagens de Ressonância Magnética (MRI)** antes, durante e após a terapia.
- **Tratamento convencional** mostra **pouca melhora** no tempo e na qualidade de vida do paciente.
- Existem **terapias mais seletivas**, por exemplo, **BNCT - Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro**.

Fontes: G. H. Barnett. High-Grade Gliomas: Diagnosis and Treatment. Humana Press, 2006.
T. Yamamoto, K. Nakai and A. Matsumura. Boron neutron capture therapy for glioblastoma. Cancer Letters, 262:143–152, 2008.

Tópicos

- 1 Câncer do Tipo Gliomas - Síntese
 - Conceitos Básicos
 - Gliomas
 - Tratamento Convencional
- 2 Modelos Matemáticos e/ou Computacionais
 - Crescimento de Gliomas
 - Terapias
- 3 Nossos Resultados
 - Nossa Experiência Anterior
 - Modelagem Computacional via Diferenças Finitas
 - Modelagem Computacional via Séries Temporais
 - Otimização via Algoritmos Genético
 - Trabalhos em Andamento

Crescimento do Câncer - Alguns Modelos I.

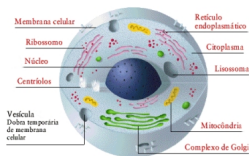
- **Modelos Discretos** utilizam quantidades discretas:
 - uteis para modelar "heterogeneidades" do tumor e o microambiente circundante próprio das células cancerosas (**escala sub-célular e celular**).
 - fácil uso de regras biológicas.
 - alto custo computacional (**poucas células, nível submilimétrico**).
- **Modelos Contínuos** utilizam quantidades contínuas:
 - captam uma escala maior da dinâmica do crescimento de tumor (**imagens clínicas, nível milimétrico**) com menor custo computacional.
 - fácil uso dos princípios da física.
 - pouco usado para "heterogeneidades".
- **Modelos Híbridos** utilizam quantidades discretas e contínuas:

Desafio: Escolha apropriada das escalas biológicas (espacial e temporal). Genes e Proteínas => Células individuais => Tecidos => Órgão e Organismo. Existe dependência entre todas as escalas. Quanto mais escalas, maiores incertezas inerentes aos mecanismos biológicos de cada escala. Modelo difícil de validar e com alto custo computacional.

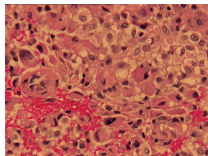
Fonte: Th.S. Deisboeck, G.S. Stamatakos, Multiscale Cancer Modeling. Chapman & Hall CRC Press: Mathematical & Computational Biology, 2011.

Crescimento do Câncer - Alguns Modelos II.

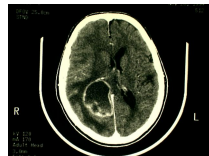
- **Célula e interior (escala microscópica)**: modelos discretos.
- **Tecido celular (escala mesoscópica)**: modelos discretos, contínuos, híbridos e/ou multi-escalas.
- **Cérebro (escala macroscópica)**: modelos contínuos, híbridos e/ou multi-escalas.



Célula



Tecido Cerebral



Cérebro

Paciente com Glioblastoma

Fontes: **Célula**, <http://www.webciencia.com/11-03celula.htm> (24/12/2015).

Paciente com Glioblastoma, Department of Pathology - University of Pittsburgh School of Medicine
<http://path.upmc.edu/cases/case3/images/micro5.jpg> (24/12/2015).

Por Qué Modelos Matemáticos e/ou Computacionais?

- Modelos baseados em agentes (**agent-based model**) têm permitido **identificar e quantificar relações entre propriedades moleculares individuais, condições microambientais e a morfologia do tumor.**
- Insights sobre a **dinâmica de crescimento do tumor.**
- Auxiliam na **melhoria dos diagnósticos e tratamentos atuais.**
 - **Evitam submeter o paciente a diferentes esquemas de doses de radiações e/ou de drogas.**
 - Auxiliam na **otimização do tratamento.**
- Outros Insights.

Modelo Macroscópico Linear Difusivo - Reativo.

GLIOMAS: Proposto por Murray na década de 90.

- $c(x, t)$ concentração de células tumorais e \hat{n} vetor normal ao contorno $\partial\Omega$.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D(x)\nabla c) + \rho c - T(x, t)c \quad \text{em } \Omega \quad \Rightarrow \text{ Cérebro}$$

$$c(x, 0) = c_0(x) \quad \text{em } \Omega \quad \text{Cond. Inicial} \Rightarrow \text{ Tumor Inicial}$$

$$\hat{n} \cdot \nabla c = 0 \quad \text{em } \partial\Omega \quad \text{Cond. Contorno} \Rightarrow \text{ Sem Mestástase}$$

- **Modelo invasivo via difusão $D(x)$** com **cérebro heterogêneo**. **Isotrópico**: matéria cinza D_C e branca D_B ($D_B \approx 5D_C$). Existe Atlas Neuro-Anatômico (BrainWeb database) com a distribuição espacial de matéria cinza e branca e resolução de 1 mm^3 . **Anisotrópico**: o coeficiente de difusão é um tensor. Existe migração preferencial ao longo de vasos sanguíneos e fibras na matéria branca.
- **Modelo proliferativo via reação ρ** .
- **Modelo das Terapias via reação $T(x, t)$** : Quimioterapia, Radioterapia e BNCT.
- Condição para diminuição do tumor $\rho - T(x, t) < 0$.
- **Tumor pode crescer indefinidamente**.

Fonte: H.L.P. Harpold, E.C. Alvord, Jr. and K.R. Swanson, The Evolution of Mathematical Modeling of Glioma Proliferation and Invasion. J Neuropathol Exp Neurol, Vol. 66, 2007, pp. 1-9.



Modelo Macroscópico Linear Difusivo - Reativo.

GLIOMAS: Calibração do Modelo.

- Aproximação de Fisher $v = 2\sqrt{D\rho}$ ($v =$ velocidade da margem detectável do tumor), motivada pela observação de que uma população descrita por proliferação e difusão se expande com v constante para tempos grandes.
- Velocidade média v : gliomas de baixo grau 2 mm/ano e de alto grau entre [10,200] mm/ano.
- O modelo pode ser calibrado para um indivíduo se houver uma sequência de MRI (T1-Gd e T2).
 - A "borda histológica" do "tumor sólido" coincide aproximadamente com a circunferência do tumor visualizada por CT ou MRI (T1-Gd).
 - Células tumorais isoladas estariam preferencialmente na circunferência do tumor visualizada por MRI (T2).
 - Estimando v por MRI podemos determinar D e ρ .
 - D/ρ pode representar um indicador da invisibilidade do glioma.
- Desafio: encontrar dados reais e confiáveis de pacientes.

Fonte: H.L.P. Harpold, E.C. Alvord, Jr. and K.R. Swanson, The Evolution of Mathematical Modeling of Glioma Proliferation and Invasion. J Neuropathol Exp Neurol, Vol. 66, 2007, pp. 1-9.

Imagens por MRI e PET - Discrepâncias.

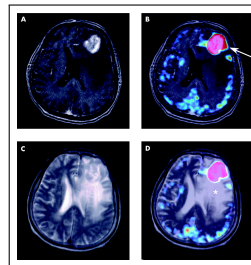
- **MRI** - Magnetic Resonance Imaging. **PET** - Positron Emission Tomography.
- **MET - PET** - ^{11}C Methyl Methionine PET.
- **Vermelho** em (B, D) => área do tumor por MET maior que por Gd. → em (B) ponto onde área por MET ultrapassa área por Gd. Em (D) área do tumor por T2 maior que por MET. * em (D) ponto por T2 existe e não por MET.

(A) Gd T1 MRI

(B) Gd T1 MRI co-registrada MET - PET

(C) T2 MRI

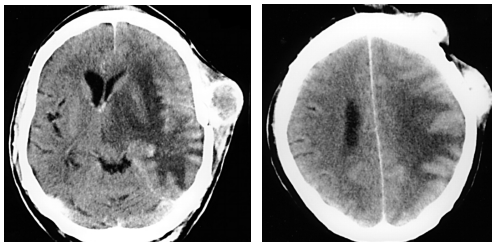
(D) T2 MRI co-registrada MET - PET



Fontes: K Miwa, J Shinoda, H Yano, A Okumura, T Iwama, T Nakashima, N Sakai, Discrepancy between lesion distributions on methionine PET and MR images in patients with glioblastoma multiforme- insight from a PET and MR fusion image study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1457-1462 doi: 10.1136 / jnnp.2003.028480 <http://www.qfmer.ch/selected-images-v2/> (25/12/2015).

Evidências de Metástase em Gliomas.

- Metástases extracranianas de gliomas são ocorrências raras. Entretanto, existem relatos de matástase para:
 - linfonodos, ossos cranianos, abdômem,
 - implantação de células de tumor durante a cirurgia e metástases após a neurocirurgia.



Fontes: Scalp metastasis from glioblastoma - J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004 75:
559 doi: 10.1136/jnnp.2003.020370

<http://www.gfmer.ch/selected-images-v2/> (24/12/2015).

Modelo Macroscópico Não Linear Difusivo - Reativo.

GLIOMAS: Melhorias no modelo.

- Modelo Macroscópico Linear Difusivo - Reativo permite **crescimento indefinido do glioma**.
- Sabe-se que o diâmetro médio letal é de ≈ 6 cm.
- Um **termo não linear de saturação** é introduzido com $c_{max} \approx 10^8$ células/cm³.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D(x)\nabla c) + \left(\rho - \frac{c}{c_{max}}\right)c - T(x, t)c \quad \text{em } \Omega$$

$$c(x, 0) = c_0(x) \quad \text{em } \Omega \quad \text{Condição Inicial}$$

$$\hat{n} \cdot \nabla c = 0 \quad \text{em } \partial\Omega \quad \text{Condição de Contorno}$$

Fonte: N. Bellomo, M. Chaplain, E. De Angelis. Selected Topics in Cancer Modeling: Genesis, Evolution, Immune Competition and Therapy. Birkhäuser, 2008.

Tópicos

- 1 Câncer do Tipo Gliomas - Síntese
 - Conceitos Básicos
 - Gliomas
 - Tratamento Convencional
- 2 Modelos Matemáticos e/ou Computacionais
 - Crescimento de Gliomas
 - Terapias
- 3 Nossos Resultados
 - Nossa Experiência Anterior
 - Modelagem Computacional via Diferenças Finitas
 - Modelagem Computacional via Séries Temporais
 - Otimização via Algoritmos Genético
 - Trabalhos em Andamento

Algumas Terapias - Alguns Modelos.

O tratamento ideal deveria eliminar e/ou destruir todas as células cancerígenas, mesmo em lugares onde há predisposição ao aparecimento delas, ocasionando o menor dano possível para as células saudáveis.

- Ressecção Cirúrgica,
- Quimioterapia,
- Radioterapia,
- BNCT - Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro,
- Combinações delas,
- Outras!

Ressecção Cirúrgica.

- A remoção por cirurgia tem maior eficácia quando combinada com quimioterapia e/ou radioterapia.
- **Testemunho de João Donizete Mafra Toledo** (Fonte: Paciente Brasileiro). Diagnosticado em 1999 com Glioblastoma Multiforme de ≈ 4 cm.



1) Ressonância Magnética do Diagnóstico. 2) Aparelho Estereotáxico. 3) **Ressecção Cirúrgica 22/4/1999. Um mês após a cirurgia 35 sessões de radioterapia. Acompanhamento por Ressonância Magnética de 6 em 6 meses.** 4) Ressonância Magnética em 19/10/2001 mostrando radio-necrose. Em 1/05/2015 paciente vivo com 16 anos de sobrevida!

Fonte: <http://www.tumorgbm.com.br/Testemunho/teste07.html>

Quimioterapia.

- Os **medicamentos são levados a todas as partes do corpo** através da corrente sanguínea. Células doentes no tumor são destruídas e impedidas de espalhar-se pelo corpo.
- Células saudias também podem ser afetadas.
- Um modelo (Fonte):

$$T(x, t) = G(t) = \begin{cases} 0, & \forall t \notin \text{terapia} \\ Q, & \forall t \in \text{terapia} \end{cases}$$

- Q uma constante que modela a eficácia do tratamento.
- Em geral, **não se tem controle do tratamento na posição x .**
- Existem outros modelos matemáticos.

Fonte: Swanson, K.R., Bridge, C., Murray, J., Alvord Jr, E. C. Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. Journal of the neurological sciences 216, 1 (2003), 1-10.

Radioterapia I.

- 1895 Rontgen descobre os raios X na Universidade de Wurzburg em Alemanha.
- Imediatamente surgiram as primeiras tentativas de usar os raios X para curar câncer de mama, estômago e pele na Alemanha, França e Áustria.
- Posteriormente ocorrem dois fatos importantes na evolução da radioterapia: Becquerel descobre a radioactividade natural e inicia-se a produção de elementos radioactivos artificiais.
- Consiste em administrar altas doses fracionadas de radiação gamma ou raios X.
- A radiação afeta o DNA das células, que controlam o crescimento e a divisão celular.
- A radiação pode ser emitida por uma fonte externa, interna ou por radiofármacos.

Radioterapia II.

- Um Modelo Matemático (Fonte):

$$T(x, t) = R(\alpha, d(x, t)) = \begin{cases} 0, & \forall t \notin \text{terapia} \\ 1 - S(\alpha, d(x, t)), & \forall t \in \text{terapia} \end{cases}$$

$$S(\alpha, d(x, t)) = e^{-\alpha BED}, \quad BED = N \left(d + \frac{d^2}{\alpha/\beta} \right)$$

- $d(x, t)$ dose fracionada em N frações, α parâmetro de sensibilidade à radiação.
- $S(\alpha, d(x, t))$ probabilidade de sobrevivência das células tumorais.
- BED dose biológica efetiva (modelo radiobiológico linear-quadrático).
- α e β parâmetros ajustáveis do modelo radiobiológico.

Fonte: R. Rockne, K. R. Swanson, E. C. Alvord Jr., and J. K. Rockhill. A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy. *Journal of Mathematical Biology*, 58:561-578, 2008.

BNCT - Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro I.

- 1932 Chadwick descobre o nêutron. 1934 Goldhaber descobre que átomos de ^{10}B absorvem nêutrons térmicos.
- 1936 o biofísico Gordon L. Locker propõe a BNCT. Ele imaginava a possibilidade de concentrar o boro nas células tumorais para aumentar a dose no tumor e preservar as células sadias.
- 1951 W. H. Sweet mostra que o BORAX se concentra nas células. Primeiros ensaios clínicos em humanos no *Brokhaven National Laboratory* entre (1951 - 1961) e no *Massachussets Institute of Technology* (1959 - 1961).
- Habia pouca seletividade: pouco poder de concentração do BORAX no tumor. 1961 última irradiação clínica por BNCT nos Estados Unidos.
- Na década de 60, no Japão, H. Hatanaka realiza testes clínicos com o composto *sodium borocapate* conseguindo seletividade de 1:3 (sangue:tumor).
- 1988 *New England Medical Center (Harvard)* e *Massachussets Institute of Technology* iniciaram um novo programa de BNCT com o composto *borofenilalanina* conseguindo 1:4.
- Seletividade da terapia depende do poder de concentração do composto químico não tóxico a base de ^{10}B .

BNCT - Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro II.

- Baseada na **reação nuclear** $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$: Feixe colimado de nêutrons epitérmicos é absorvido pelo ^{10}B liberando partículas α e ^7Li (**alcance médio \approx célula**).
- Sem emissão de raios γ em 6% das reações com $E_\alpha = 1,78$ MeV e $E_{Li} = 1,01$ MeV. Raios γ em 94% das reações com $E_\alpha = 1,47$ MeV, $E_{Li} = 0,84$ MeV e $E_\gamma = 0,478$ MeV.
- **Alta Transferência Linear de Energia (LET)** \Leftrightarrow energia cinética depositada nas células \Leftrightarrow ionização e excitação com rompimento/morte celular.
- **Nêutrons tem bom poder de penetração** (pele e ossos) \Leftrightarrow **tratamento de tumores em regiões profundas do cérebro**.
- Para determinar a dose $d(x, t)$ na BNCT é necessário resolver a **Equação de Transporte de Nêutrons** para estimar o fluxo de nêutrons $\varphi(\vec{r}, E, \hat{\Omega})$ no cérebro.

BNCT - Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro III.

Equação de Transporte de Nêutrons

$$L(\varphi(\vec{r}, E, \hat{\Omega})) = S_{ext}(\vec{r}, E, \hat{\Omega})$$

$$L(\bullet) = \hat{\Omega} \cdot \nabla(\bullet) + \Sigma_t(\vec{r}, E)(\bullet) - \int_{4\pi} \int_0^\infty \Sigma_s(\vec{r}, E' \rightarrow E, \hat{\Omega}' \rightarrow \hat{\Omega})(\bullet) dE' d\hat{\Omega}'$$

- $\varphi(\vec{r}, E, \hat{\Omega})$ fluxo de nêutrons, $S_{ext}(\vec{r}, E, \hat{\Omega})$ fonte externa de nêutrons, E energia dos nêutrons, $\hat{\Omega}$ ângulo sólido.
- **Seções de Choque Macroscópica:** $\Sigma_t(\vec{r}, E)$ seção total, $\Sigma_s(\vec{r}, E, \hat{\Omega})$ seção de espalhamento.
 - O cálculo das seções de choque macroscópicas requer domínio de **Processamento de Dados Nucleares**.
 - Conhecer a composição química do escalpo, crânio e cérebro, além das seções de choque microscópicas de todas as possíveis reações nucleares.

BNCT - Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro IV.

Cálculo da Dose $d(x, t)$

$$\phi_g(x) = \int_{4\pi} \int_0^{\text{térmica}} \varphi(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) dE d\hat{\Omega}$$

$$d(x) = \kappa \phi_g(x) \sigma_g NA(x) E_{NR}$$

- $\phi_g(x)$ fluxo escalar de nêutrons térmicos no ponto x ($\text{n}/\text{cm}^2\text{s}$), $d(x)$ taxa de dose absorvida (Gy/h).
- σ_g seção de choque microscópica (cm^2), $NA(x)$ quantidade de átomos específicos por grama de material (núcleo/gr).
- E_{NR} energia total liberada na reação (MeV), κ coeficiente de conversão ($\text{MeV}/\text{gr s} \rightarrow \text{Gy}/\text{h}$).
- $R(\alpha, d(x, t))$ é semelhante ao da radioterapia.

Tópicos

- 1 Câncer do Tipo Gliomas - Síntese
 - Conceitos Básicos
 - Gliomas
 - Tratamento Convencional
- 2 Modelos Matemáticos e/ou Computacionais
 - Crescimento de Gliomas
 - Terapias
- 3 **Nossos Resultados**
 - **Nossa Experiência Anterior**
 - Modelagem Computacional via Diferenças Finitas
 - Modelagem Computacional via Séries Temporais
 - Otimização via Algoritmos Genético
 - Trabalhos em Andamento

Experiência Anterior ao Surgimento do Grupo em VR.

- **D.Sc. Gustavo Benitez Alvarez.** Físico Nuclear com alguma experiência em:
 - Técnicas Nucleares e Aplicações.
 - Dosimetria e Proteção Radiológica.
 - Processamento de Dados Nucleares.
 - Matemática Aplicada e Computacional.
- **D. Sc. Vanessa da Silva Garcia.** Matemática e Engenharia Nuclear:
 - Tese de Doutorado, UFRJ-2009. Estudos de sensibilidade em BNCT usando a teoria de perturbação generalizada.
- **Projeto PRODOC 2010-2014.** Modelagem computacional aplicada à medicina nuclear: simulação da taxa de dose absorvida em BNCT para o tratamento do câncer.
 - **Início formal do grupo da UFF em Volta Redonda.**
- **Projeto PNPD 2014-** . Modelagem Matemática e Computacional do Crescimento de Gliomas em Resposta à Terapias. **D. Sc. Yoisell Rodríguez Núñez e Ph. D. Peter Konstantinov Petrov.**

Tópicos

- 1 Câncer do Tipo Gliomas - Síntese
 - Conceitos Básicos
 - Gliomas
 - Tratamento Convencional
- 2 Modelos Matemáticos e/ou Computacionais
 - Crescimento de Gliomas
 - Terapias
- 3 **Nossos Resultados**
 - Nossa Experiência Anterior
 - **Modelagem Computacional via Diferenças Finitas**
 - Modelagem Computacional via Séries Temporais
 - Otimização via Algoritmos Genético
 - Trabalhos em Andamento

Modelagem Computacional Aplicada ao Tratamento do Câncer via Medicina Nuclear I.

(Dissertação) J.J. da Silva, G.B. Alvarez, D.C. Lobão e V.S. Garcia.

Modelagem por EDP Linear Difusiva-Reativa

$$\begin{cases} \frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla c) + \rho c - R(\alpha, d(x, t))c & \text{em } \Omega \\ \hat{n} \cdot \nabla c = 0 & \text{em } \partial\Omega \quad \text{e} \quad c(x, 0) = c_0 & \text{em } \Omega \end{cases}$$

Tratamento por Radioterapia

$$R(\alpha, d(x, t)) = \begin{cases} 0, & \forall t \notin \text{terapia} \\ 1 - S(\alpha, d(x, t)), & \forall t \in \text{terapia} \end{cases}$$

$$S(\alpha, d(x, t)) = e^{-\alpha BED}, \quad BED = N \left(d + \frac{d^2}{\alpha/\beta} \right)$$

Modelagem Computacional Aplicada ao Tratamento do Câncer via Medicina Nuclear II.

(Dissertação) J.J. da Silva, G.B. Alvarez, D.C. Lobão e V.S. Garcia.

Derivadas de $\frac{\partial c}{\partial t} = F(c, \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}, \frac{\partial^2 c}{\partial y^2})$ Aproximadas por Diferenças Finitas:

- Temporal $\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{C_{i,j}^{k+1} - C_{i,j}^k}{\Delta t}$

- Espacial Centrada de 2ª Ordem

$$\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} = \frac{C_{i+1,j}^k - 2C_{i,j}^k + C_{i-1,j}^k}{\Delta x^2}, \quad \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} = \frac{C_{i,j+1}^k - 2C_{i,j}^k + C_{i,j-1}^k}{\Delta y^2}$$

- Método de Euler Implícito

$$\frac{C_{i,j}^{k+1} - C_{i,j}^k}{\Delta t} = F(C_{i-1,j}^{k+1}, C_{i,j-1}^{k+1}, C_{i,j}^{k+1}, C_{i+1,j}^{k+1}, C_{i,j+1}^{k+1})$$

- Método de Crank-Nicolson

$$\frac{C_{i,j}^{k+1} - C_{i,j}^k}{\Delta t} =$$

$$\frac{1}{2} [F(C_{i-1,j}^{k+1}, C_{i,j-1}^{k+1}, C_{i,j}^{k+1}, C_{i+1,j}^{k+1}, C_{i,j+1}^{k+1}) + F(C_{i-1,j}^k, C_{i,j-1}^k, C_{i,j}^k, C_{i+1,j}^k, C_{i,j+1}^k)]$$

Modelagem Computacional Aplicada ao Tratamento do Câncer via Medicina Nuclear III.

(Dissertação) J.J. da Silva, G.B. Alvarez, D.C. Lobão e V.S. Garcia.

Condições de Contorno Aproximadas por Diferenças Finitas:

- Caso 1D: Avançada e Atrasada de 2ª Ordem

$$\text{em } x = 0 \quad \frac{\partial c}{\partial x} = \frac{-3C_i^k + 4C_{i+1}^k - C_{i+2}^k}{2\Delta x}, \quad \text{em } x = 1 \quad \frac{\partial c}{\partial x} = \frac{3C_i^k - 4C_{i-1}^k + C_{i-2}^k}{2\Delta x}$$

- Caso 2D: Avançada e Atrasada de 2ª Ordem

$$\frac{\partial c}{\partial x} = \frac{-3C_{i,j}^k + 4C_{i+1,j}^k - C_{i+2,j}^k}{2\Delta x}, \quad \frac{\partial c}{\partial x} = \frac{3C_{i,j}^k - 4C_{i-1,j}^k + C_{i-2,j}^k}{2\Delta x}$$
$$\frac{\partial c}{\partial y} = \frac{-3C_{i,j}^k + 4C_{i,j+1}^k - C_{i,j+2}^k}{2\Delta y}, \quad \frac{\partial c}{\partial y} = \frac{3C_{i,j}^k - 4C_{i,j-1}^k + C_{i,j-2}^k}{2\Delta y}$$

Modelagem Computacional Aplicada ao Tratamento do Câncer via Medicina Nuclear IV.

(Dissertação) J.J. da Silva, G.B. Alvarez, D.C. Lobão e V.S. Garcia.

Cinco Esquemas de Fracionamento de Dose

Dose Máxima de 61,2 Gy + 5%: Centro Médico da Universidade de Washington
Não há tratamento nos finais de semana

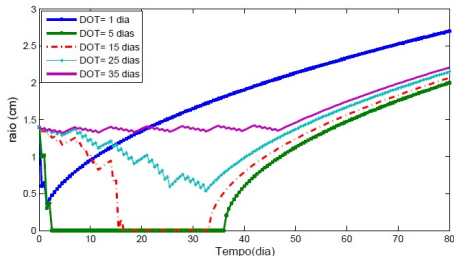
- 60 Gy em um **único dia** e 4,2 Gy de reforço no dia seguinte (**DOT = 1 dia**).
- **1 Semana de Tratamento**: 5 frações de 12,2 Gy diariamente e 3,2 Gy no sexto dia como reforço (**DOT = 5 dias**).
- **3 Semanas de Tratamento**: Semana 1 - doses diárias de 2,8 Gy, Semana 2 - doses diárias de 3,5 Gy, Semana 3 - doses diárias de 6,5 Gy (**DOT = 15 dias**).
- **5 Semanas de Tratamento**: Semana 1 - doses diárias de 2,0 Gy, Semana 2 e 3 - doses diárias de 2,9 Gy, Semana 4 - doses diárias de 3,0 Gy, Semana 5 - doses diárias de 2,0 Gy (**DOT = 25 dias**).
- **7 Semanas de Tratamento**: Adiministrando 1,8 Gy durante todos os cinco dias de cada semana (**DOT = 35 dias**).

Fonte: R. Rockne, K. R. Swanson, E. C. Alvord Jr., and J. K. Rockhill. A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy. *Journal of Mathematical Biology*, 58:561-578, 2008.

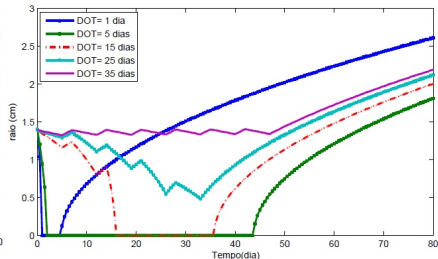
Modelagem Computacional Aplicada ao Tratamento do Câncer via Medicina Nuclear V.

(Dissertação) J.J. da Silva, G.B. Alvarez, D.C. Lobão e V.S. Garcia.

Método de Euler



Método de Crank-Nicolson

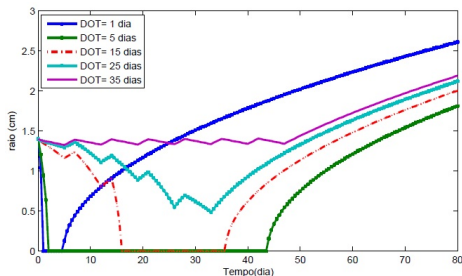


Evolução do raio do glioma durante 80 dias para todos os casos de fracionamento de doses (Problema 1D)

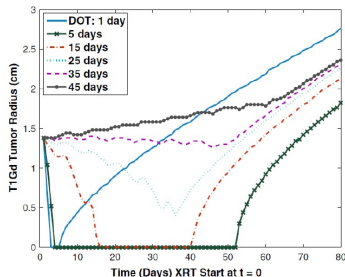
Modelagem Computacional Aplicada ao Tratamento do Câncer via Medicina Nuclear VI.

(Dissertação) J.J. da Silva, G.B. Alvarez, D.C. Lobão e V.S. Garcia.

Método de Crank-Nicolson



Rockne et al. (Fonte)



Evolução do raio do glioma durante 80 dias para todos os casos de fracionamento de doses (Problema 1D)

Fonte: R. Rockne, K. R. Swanson, E. C. Alvord Jr., and J. K. Rockhill. A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy. *Journal of Mathematical Biology*, 58:561-578, 2008.

Modelagem Computacional Aplicada ao Tratamento do Câncer via Medicina Nuclear VII.

(Dissertação) J.J. da Silva, G.B. Alvarez, D.C. Lobão e V.S. Garcia.

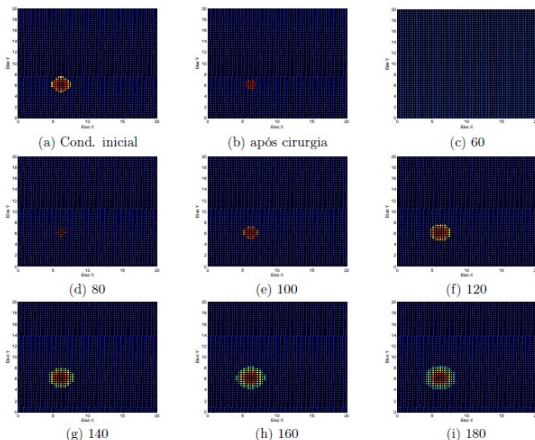
Outros Resultados

- **Análise de Estabilidade Numérica pelo Método de von Neumann** foi realizada para os métodos de Euler Implícito e Crank-Nicolson.
- Foi **simulado um tratamento com BNCT** com base em estudos clínicos de Kawabata et al (Fonte).
 - paciente de 61 anos com glioblastoma na tempora direita, removido totalmente por cirurgia.
 - após um ano recorrência do glioblastoma.
 - ressecção cirúrgica parcial e 5 dias após irradiação com BNCT.
 - redução contínua do tumor e 6 meses após a irradiação paciente vivo.
 - obtivemos diferenças entre a simulação e o relato de Kawabata et al.
 - **para BNCT a morte celular pode ocorrer por apoptose** (morte celular programada) e foi usado o modelo linear quadrático que não considera a apoptose.

Fonte: S. Kawabata, S. Miyatake, Y. Kajimoto, Y. Kuroda, T. Kuroiwa, Y. Imahori, M. Kirihata, Y. Sakurai, T. Kobayashi and K. Ono. The early successful of glioblastoma patients with modified boron neutron capture therapy. Journal of Neuro-Oncology, 65:159-165, 2003.

Modelagem Computacional Aplicada ao Tratamento do Câncer via Medicina Nuclear VIII.

(Dissertação) J.J. da Silva, G.B. Alvarez, D.C. Lobão e V.S. Garcia.



Tópicos

- 1 Câncer do Tipo Gliomas - Síntese
 - Conceitos Básicos
 - Gliomas
 - Tratamento Convencional
- 2 Modelos Matemáticos e/ou Computacionais
 - Crescimento de Gliomas
 - Terapias
- 3 **Nossos Resultados**
 - Nossa Experiência Anterior
 - Modelagem Computacional via Diferenças Finitas
 - **Modelagem Computacional via Séries Temporais**
 - Otimização via Algoritmos Genético
 - Trabalhos em Andamento

Modelagem do Crescimento de Glioma por Séries Temporais em Resposta à Radioterapia I.

(Dissertação) J.C. de Jesus, E.S. Christo, G.B. Alvarez e V.S. Garcia.

Premissas

- **Objetivo:** modelar o crescimento de glioma em resposta à radioterapia por Séries Temporais com determinado nível de confiança.
- Os dados para construir as Séries Temporais foram adquiridos do modelo matemático baseado na EDP Linear Difusiva-Reativa.
- Constata-se dados com tendência exponencial sem sazonalidade.
- Logo, o método de Suavização Exponencial Holt é o mais indicado para modelar e realizar previsões dos dados em estudo.

Modelagem do Crescimento de Glioma por Séries Temporais em Resposta à Radioterapia II.

(Dissertação) J.C. de Jesus, E.S. Christo, G.B. Alvarez e V.S. Garcia.

Método de Holt com Erros Aditivos (A, A, N) e Multiplicativos (M, A, N)

- Seja a série c_t no período t com nível l_t , tendência b_t e sazonalidade s_t .
- Seja $\mu_t = l_{t-1} + b_{t-1}$ a média do método de suavização exponencial via espaço de estados $x_t = (l_t, b_t, s_{t-1}, \dots, s_{t-m-1})$ e $e_t = c_t - \mu_t$ o erro aditivo em cada período.
- Método de Holt com Erros Aditivos (A, A, N):
 $l_t = l_{t-1} + b_{t-1} + \alpha e_t$ e $b_t = b_{t-1} + \alpha \beta e_t$.
- Método de Holt com Erros Multiplicativos (M, A, N):
 $l_t = (l_{t-1} + b_{t-1})(1 + \alpha e_t)$ e $b_t = b_{t-1} + \alpha \beta (l_{t-1} + b_{t-1}) e_t$.
- Os parâmetros α, β são estimados pelo método da máxima verossimilhança dos erros.

Modelagem do Crescimento de Glioma por Séries Temporais em Resposta à Radioterapia III.

(Dissertação) J.C. de Jesus, E.S. Christo, G.B. Alvarez e V.S. Garcia.

Tratamentos	Dias (Nº)	Fração	Reforço
Caso 1	1	60 Gy	4,2 Gy
Caso 2	5	12,2 Gy	3,2 Gy
Caso 3	35	1,8 Gy	-
Sem Terapia	-	-	-

- Tratamentos por radioterapia estudados:
- O grau de aproximação dos métodos (A,A,N) e (M,A,N) com os dados foi avaliado via Gráfico de Autocorrelação dos Resíduos (ACF) e Akaike Information Criterion (AIC).
- Os resíduos devem estar normalmente distribuídos e não apresentar autocorrelações.
- O método (A, A, N) aproxima todos os casos dentro de um intervalo de confiança de 95% para ACF.
- O método (M, A, N) apresenta casos com autocorrelações que ultrapassam o intervalo de confiança de 95% para ACF.

Fonte: J.C. de Jesus, E.D.S. Christo, V.D.S. Garcia and G.B. Alvarez. Time series analysis for modeling of glioma growth in response to radiotherapy. IEEE-R9, 2015 submetido.

Modelagem do Crescimento de Glioma por Séries Temporais em Resposta à Radioterapia IV.

(Dissertação) J.C. de Jesus, E.S. Christo, G.B. Alvarez e V.S. Garcia.

- O método (A, A, N) apresenta menor AIC que (M, A, N) em todos os casos e

Tratamentos	A, A, N	M, A, N
Caso 1	5025, 578	5058, 357
Caso 2	5043, 305	5562, 079
Caso 3	4700, 272	4840, 821
Sem Terapia	5044, 561	6119, 082

mostrou-se mais adequado. Tabela de AIC:

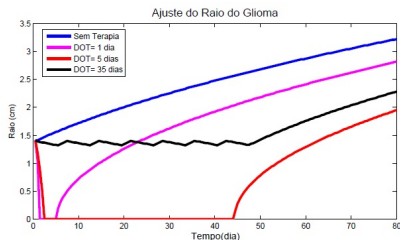
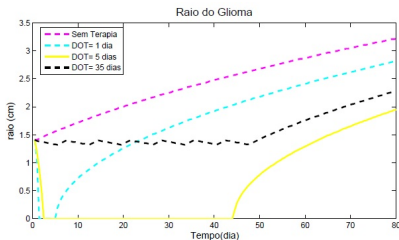
- **Estimação dos parâmetros α e β para o método (A, A, N):**
 - O parâmetro α caracteriza o nível da série temporal do glioma e o parâmetro β determina o crescimento e/ou decréscimo da mesma.
 - Os parâmetros α e β encontrados mostram um **crescimento exponencial com dois níveis e duas tendências diferentes**: um para a região do glioma e outro para a região sem tumor.
 - O decréscimo do parâmetro β é diferente para cada tratamento e o **melhor tratamento (Caso 2) corresponde ao maior decréscimo de β** .

Fonte: J.C. de Jesus, E.D.S. Christo, V.D.S. Garcia and G.B. Alvarez. Time series analysis for modeling of glioma growth in response to radiotherapy. IEEE-R9, 2015 submetido.

Modelagem do Crescimento de Glioma por Séries Temporais em Resposta à Radioterapia V.

(Dissertação) J.C. de Jesus, E.S. Christo, G.B. Alvarez e V.S. Garcia.

Comparação entre os dados da EDP via MDF e os do método de Holt com Erro Aditivo.
EDP via MDF (Fonte) Séries Temporais



Evolução do raio do glioma durante 80 dias para todos os casos de fracionamento de doses (Problema 1D)

Fonte: J.J. Silva, G.B. Alvarez, V.S. Garcia, and D.C. Lobão. Modelagem computacional do crescimento do glioma via diferenças finitas. XXXV CNMAC, 2014.

Tópicos

- 1 Câncer do Tipo Gliomas - Síntese
 - Conceitos Básicos
 - Gliomas
 - Tratamento Convencional
- 2 Modelos Matemáticos e/ou Computacionais
 - Crescimento de Gliomas
 - Terapias
- 3 **Nossos Resultados**
 - Nossa Experiência Anterior
 - Modelagem Computacional via Diferenças Finitas
 - Modelagem Computacional via Séries Temporais
 - **Otimização via Algoritmos Genético**
 - Trabalhos em Andamento

Otimização do Plano de Tratamento por Radioterapia em Paciente com Gliomas via Algoritmos Genéticos I.

(Dissertação) E.B. de Souza, T.A. Neves e G.B. Alvarez.

Premissas

- **Objetivo:** construir um **algoritmo genético** capaz de encontrar o "**melhor plano de tratamento**" por radioterapia para um paciente.
- O plano de tratamento consiste em **definir os dias em que haverá radioterapia e a dose para cada dia.**
- Neste estudo o "**melhor plano de tratamento**" é aquele que **reduz ao máximo o raio do glioma.**
- **A função objetivo do problema de otimização é o raio no final do período de tratamento.**
- Para calcular o raio do tumor foi resolvido, pelo método de diferenças finitas, o modelo matemático baseado na EDP Linear Difusiva-Reativa.
- Os **planos de tratamento** considerados estudam o raio do glioma **durante 80 dias.**

Otimização do Plano de Tratamento por Radioterapia em Paciente com Gliomas via Algoritmos Genéticos II.

(Dissertação) E.B. de Souza, T.A. Neves e G.B. Alvarez.

Metodologia

- **Função objetivo** é composta por um código computacional que resolve por diferenças finitas o problema:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} D \frac{\partial c}{\partial x} + \rho c - R(\alpha, d(x, t))c \quad \forall x \in (0; L), L = 200 \text{ mm e } t > 0$$
$$c(x, t = 0) = c_0 e^{-100(x/L)^2} \quad \text{e} \quad \frac{\partial c(x = 0, t)}{\partial x} = \frac{\partial c(x = L, t)}{\partial x} = 0$$

$$R(\alpha, d(x, t)) = \begin{cases} 0, & \forall t \notin \text{terapia} \\ 1 - S(\alpha, d(x, t)), & \forall t \in \text{terapia} \end{cases}$$

$$S(\alpha, d(x, t)) = e^{-\alpha BED}, \quad BED = N \left(d + \frac{d^2}{\alpha/\beta} \right)$$

- Para um paciente específico (D e ρ fixos) o **Raio do Glioma** é função de d e N .
- **Duas restrições introduzidas**: dose máxima durante o tratamento de 65 Gy e não haverá radioterapia sábado e domingo.
- Margem detectável do glioma $\bar{c} = 5 \cdot 10^6$ células/mm³.

Otimização do Plano de Tratamento por Radioterapia em Paciente com Gliomas via Algoritmos Genéticos II.

(Dissertação) E.B. de Souza, T.A. Neves e G.B. Alvarez.

Metodologia

- O vetor **solução do algoritmo genético tem 81 posições**: as 80 primeiras posições armazenam a dose correspondente a cada dia do tratamento e a posição 81 o raio do glioma.



- O algoritmo **se inicia com a geração de 256 indivíduos**, seguido de uma avaliação da população gerada.
- Posteriormente, o algoritmo entra numa **repetição com condição de parada se não há surgimento de uma solução mais bem adaptada em 300 gerações**.
- Existe **outra repetição interna que gera 10 novos indivíduos** (seleção de pais por torneio, crossover, mutação).
- **Restrição que evita a convergência prematura do algoritmo**: se em 60 gerações não houver o surgimento de uma solução mais adaptada que o melhor indivíduo, então 1/4 da população dos piores indivíduos é substituída por novos indivíduos gerados aleatoriamente.

Otimização do Plano de Tratamento por Radioterapia em Paciente com Gliomas via Algoritmos Genéticos II.

(Dissertação) E.B. de Souza, T.A. Neves e G.B. Alvarez.

Metodologia

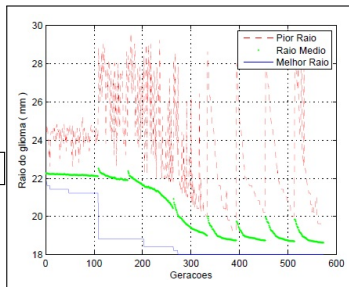
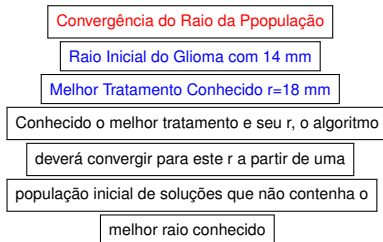
Algoritmo 1 Algoritmo Genético

- 1: Gere uma população inicial de N indivíduos
- 2: Avalie esta população com a função objetivo
- 3: Ordene a população segundo o grau de adaptação
- 4: **enquanto** Número de gerações sem melhora < 300 **faça**
- 5: **repita**
- 6: Selecione dois pais pela Seleção por Torneio
- 7: Realize o *crossover*
- 8: **se** A condição de mutação for satisfeita **então**
- 9: Realize a mutação
- 10: **fim se**
- 11: **até** Até que n filhos sejam gerados
- 12: Avalie o grau de adaptação dos filhos gerados
- 13: Introduza os filhos gerados na população
- 14: **se** Número de gerações sem melhora for múltiplo de 60 **então**
- 15: Substitua 1/4 dos piores indivíduos por novos indivíduos gerados aleatoriamente
- 16: **fim se**
- 17: Selecione a nova população
- 18: **fim enquanto**
- 19: Retorne o(s) melhor(es) indivíduo(s)

Otimização do Plano de Tratamento por Radioterapia em Paciente com Gliomas via Algoritmos Genéticos II.

(Dissertação) E.B. de Souza, T.A. Neves e G.B. Alvarez.

O algoritmo genético proposto foi capaz de encontrar o "melhor" plano de tratamento conhecido na literatura: 61,2 Gy +5%, sendo 61,2 Gy aplicado em cinco doses iguais de 12,24 Gy de 2^a a 6^a feira e os 5% de reforço aplicada na 2^a feira seguinte.



Fonte: E.B. Souza, T.A. Neves, G.B. Alvarez. Estudo sobre otimização da radioterapia em pacientes com gliomas. XLVII SBPO-Simpósio Brasileiro de Pesquisa Operacional, 2015.

Otimização do Plano de Tratamento por Radioterapia em Paciente com Gliomas via Algoritmos Genéticos II.

(Dissertação) E.B. de Souza, T.A. Neves e G.B. Alvarez.

Comparação de raios do glioma: Melhor Tratamento da Literatura (MTL) e tratamento encontrado na otimização (Média=média de 5 execuções do algoritmo genético).

D. Padrão=desvio padrão nas 5 execuções do Algoritmo

Erro(%)=erro percentual entre a Média e MTL

O fracionamento da dose que minimizou o raio do glioma

foi igual para todas as instâncias, exceto a 9, 14 e 15:

5 doses iguais aplicadas em 5 dias consecutivos.

Para as exceções o raio cresce lentamente possibilitando

várias combinações de fracionamento que atingem um

valor não detectável do raio do glioma.

Instância	MTL	A.G.		
		Média	D. Padrão	Erro(%)
1	46.65	46.65	0	0.00%
2	109.31	109.71	0	0.36%
3	11.81	11.41	0	3.51%
4	16.62	16.42	0	1.22%
5	49.45	49.45	0	0.00%
6	107.31	107.71	0	0.37%
7	14.41	14.21	0	1.39%
8	20.82	20.62	0	0.97%
9	0	0	0	0.00%
10	56.26	56.26	0	0.00%
11	28.03	27.99	0.09	0.14%
12	19.22	19.06	0.09	0.84%
13	17.22	17.02	0	1.18%
14	0	0	0	0.00%
15	0	0	0	0.00%

Fonte: E.B. Souza, T.A. Neves, G.B. Alvarez. Estudo sobre otimização da radioterapia em pacientes com gliomas. XLVII SBPO-Simpósio Brasileiro de Pesquisa Operacional, 2015.

Otimização do Plano de Tratamento por Radioterapia em Paciente com Gliomas via Algoritmos Genéticos II.

(Dissertação) E.B. de Souza, T.A. Neves e G.B. Alvarez.

Comentários sobre a Convergência do Algoritmo Genético

- Foram necessários **vários testes para encontrar operadores e parâmetros adequados** para:
 - operadores de crossover e mutação,
 - taxa de mutação,
 - número de indivíduos na população inicial,
 - número de filhos a cada geração,
 - tamanho do grupo selecionado,
 - algoritmos de reposição e seleção.
- Estes **parâmetros e algoritmos auxiliares** estão diretamente relacionados à convergência do algoritmo genético.

Tópicos

- 1 Câncer do Tipo Gliomas - Síntese
 - Conceitos Básicos
 - Gliomas
 - Tratamento Convencional
- 2 Modelos Matemáticos e/ou Computacionais
 - Crescimento de Gliomas
 - Terapias
- 3 **Nossos Resultados**
 - Nossa Experiência Anterior
 - Modelagem Computacional via Diferenças Finitas
 - Modelagem Computacional via Séries Temporais
 - Otimização via Algoritmos Genético
 - **Trabalhos em Andamento**




Trabalhos para Concluir.

- Acoplamento dos códigos que resolvem a Equação de Transporte de Nêutrons e cálculo da dose para BNCT com o código do Modelo Matemático de Crescimento de Glioma (V. S. Garcia e G.B. Alvarez).
- Modelagem do Crescimento de Glioma via Elementos Finitos. Desenvolvimento de um código em MatLab (Y. R. Núñez e G.B. Alvarez).

Comentários Finais

- Conhecemos **um tipo de modelo matemático** de crescimento de gliomas.
- O crescimento de **gliomas pode ser modelado por séries temporais**.
- Fizemos **otimização da radioterapia via algoritmos genéticos**.
- Futuramente
 - Incorporar no modelo equações para as células sadias.
 - Fazer otimização novamente.

Livros, Tese, Dissertações e Artigos para Leitura I

-  Nicola Bellomo, Mark Chaplain and Elena de Angelis.
Selected Topics in Cancer Modeling: Genesis, Evolution, Immune Competition and Therapy.
Birkhäuser, 2008.
-  Gene H. Barnett.
High-Grade Gliomas: Diagnosis and Treatment.
Humana Press, 2006.
-  Th.S. Deisboeck, G.S. Stamatakos.
Multiscale Cancer Modeling.
Chapman & Hall CRC Press: Mathematical & Computational Biology, 2011.

Livros, Tese, Dissertações e Artigos para Leitura II



V. S. Garcia.

Estudos de Sensibilidade em BNCT Usando a Teoria de Perturbação Generalizada.

Tese Doutorado UFRJ, 2009.



J.J. da Silva.

Modelagem Computacional Aplicada ao Tratamento do Câncer via Medicina Nuclear.

Dissertação UFF, 2014.



J.C. de Jesus.

Modelagem do Crescimento de Glioma por Séries Temporais em Resposta à Radioterapia.

Dissertação UFF, 2014.

Livros, Tese, Dissertações e Artigos para Leitura III



E.B. de Souza.

Otimização do Plano de Tratamento por Radioterapia em Paciente com Gliomas via Algoritmos Genéticos.

Dissertação UFF, 2015.



T. Yamamoto, K. Nakai and A. Matsumura.

Boron neutron capture therapy for glioblastoma.

Cancer Letters, 262:143–152, 2008.



Vários Autores.

Todos as listadas nas transparências.

Várias Fontes.