

# Alguns comentários sobre dois modelos de crescimento de gliomas

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

III Encontro em Modelagem Matemática e Computacional do Crescimento Tumoral, 2017

# Tópicos

- 1 Gliomas - Síntese
  - Conceitos Básicos
  - Sobre os Modelos Matemáticos
- 2 Modelo 1- EDP Linear Difusiva-Reativa
  - Detalhes do Modelo
  - Alguns Resultados do Modelo
- 3 Modelo 2- Mouse Model of PDGF-Driven Glioma
  - Detalhes do Modelo

# Tópicos

- 1 **Gliomas - Síntese**
  - **Conceitos Básicos**
  - Sobre os Modelos Matemáticos
- 2 **Modelo 1- EDP Linear Difusiva-Reativa**
  - Detalhes do Modelo
  - Alguns Resultados do Modelo
- 3 **Modelo 2- Mouse Model of PDGF-Driven Glioma**
  - Detalhes do Modelo

# Gliomas e Classificação.

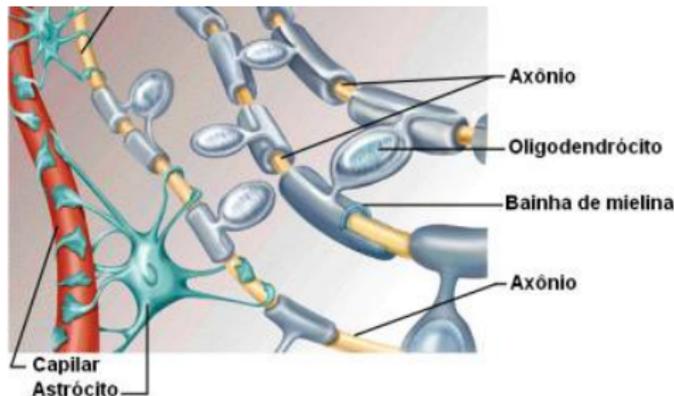
- São **tumores cerebrais primários**, agressivos e invasivos.
- Inicialmente crescem em tecidos adjacentes (**células gliais**) sem manifestar sintomas.
- Classificados conforme grau de malignidade e velocidade de crescimento (característica histológica):
  - Grau I => crescimento lento, considerados 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](http://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.
  - **Micróglias:** 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](http://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.

# Glioblastoma Multiforme - Algumas Terapias.

## Tratamento Convencional no Brasil

- **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.

## Tratamentos mais Selectivos

- **BNCT - Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro.**
- **Imunoterapia.**
- **Outros.**

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 **Gliomas - Síntese**
  - Conceitos Básicos
  - **Sobre os Modelos Matemáticos**
- 2 Modelo 1- EDP Linear Difusiva-Reativa
  - Detalhes do Modelo
  - Alguns Resultados do Modelo
- 3 Modelo 2- Mouse Model of PDGF-Driven Glioma
  - Detalhes do Modelo

# Tipos de Modelos de Crescimento do Câncer.

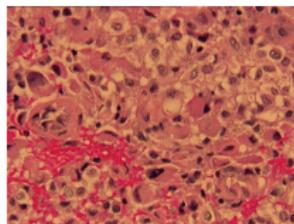
- **Modelos Discretos** utilizam quantidades discretas:
  - uteis para modelar "heterogeneidades" do tumor e o microambiente circundante próprio das células cancerosas (**escala sub-célular e celular**).
  - fácil uso de regras biológicas.
  - alto custo computacional (**poucas células, nível submilimétrico**).
- **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. Stamatikos, Multiscale Cancer Modeling. Chapman & Hall CRC Press: Mathematical & Computational Biology, 2011.

# Três Escalas para Modelar.

- **Escala Microscópica (Célula e interior)**: modelos discretos.
- **Escala Mesoscópica (Tecido celular)**: modelos discretos, contínuos, híbridos e/ou multi-escalas.
- **Escala Macroscópica (Cérebro)**: modelos contínuos, híbridos e/ou multi-escalas.



## 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).

# Motivação durante o II Encontro em 2016.

- Modelo -1 - Macroscópico em forma diferencial.

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

<http://www.professores.uff.br/gbenitez/gustavo-glioma-Incc-2016.pdf>

- Palestra do **Diego** mencionou um esquema de fracionamento de dose promissor e diferente do padrão.

The mathematician versus the malignancy, Vol. 20, No. 5, May 2014, NATURE MEDICINE.

Mathematical modeling of PDGF-driven glioblastoma reveals optimized radiation dosing schedules, Cell 156, 603–616, January 30, 2014.

- Modelo -2 - Macroscópico em forma integral.

# Tópicos

- 1 Gliomas - Síntese
  - Conceitos Básicos
  - Sobre os Modelos Matemáticos
- 2 **Modelo 1- EDP Linear Difusiva-Reativa**
  - **Detalhes do Modelo**
  - Alguns Resultados do Modelo
- 3 Modelo 2- Mouse Model of PDGF-Driven Glioma
  - Detalhes do Modelo

# Modelo Macroscópico Linear Difusivo - Reativo.

- $c(x, t)$  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<sup>3</sup>. **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  $\rho$** .
- **Modelo das Terapias via reação  $T(x, t)$** : Quimioterapia, **Radioterapia** e BNCT.
- **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.

# Um Modelo Matemático para Radioterapia.

- **Modelo radiobiológico linear-quadrático:**

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

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

- $d(x, t)$  dose fracionada em  $N$  frações,  $\alpha$  parâmetro de sensibilidade à radiação.
- $S(\alpha, d(x, t))$  probabilidade de sobrevivência das células tumorais.
- $BED$  dose biológica efetiva.
- $\alpha$  e  $\beta$  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.

# Calibração do Modelo. Valores para $D$ e $\rho$ ?

- 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  $\rho$ .
  - $D/\rho$  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.

# Tópicos

- 1 Gliomas - Síntese
  - Conceitos Básicos
  - Sobre os Modelos Matemáticos
- 2 **Modelo 1- EDP Linear Difusiva-Reativa**
  - Detalhes do Modelo
  - **Alguns Resultados do Modelo**
- 3 Modelo 2- Mouse Model of PDGF-Driven Glioma
  - Detalhes do Modelo

# Dissertações UFF / PPG - MCCT:

- 2014, J.J. da Silva, **Modelagem Computacional Aplicada ao Tratamento do Câncer via Medicina Nuclear.**  
Orientadores: G.B. Alvarez, D.C. Lobão e V.S. Garcia.
  - Soluções via Diferenças Finitas: Métodos de Euler e Crank-Nicolson.
  - Resultados concordam com a literatura.
  - Simulação de tratamento BNCT (Fonte: Kawabata et al).
- 2014, J.C. de Jesus, **Modelagem do Crescimento de Glioma por Séries Temporais em Resposta à Radioterapia.**  
Orientadores: E.S. Christo, G.B. Alvarez e V.S. Garcia.
- 2015, E.B. de Souza, **Otimização do Plano de Tratamento por Radioterapia em Paciente com Gliomas via Algoritmos Genéticos.**  
Orientadores: T.A. Neves e G.B. Alvarez.

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.

# Cinco Esquemas de Fracionamento de Dose:

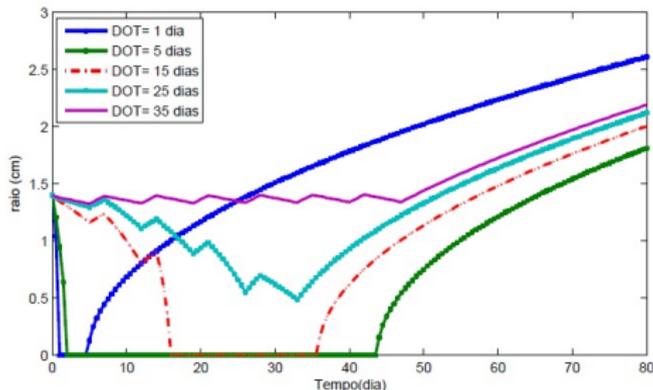
**Dose Máxima de 61,2 Gy + 5%: Centro Médico da Universidade de Washington**  
**Não há tratamento nos finais de semana.**

- 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**). **Melhor fracionamento.**
- **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**).

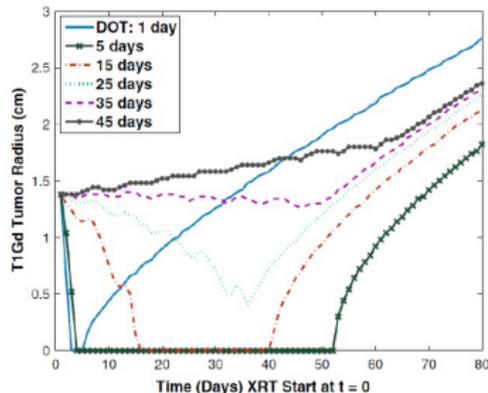
Fonte: R. Rockne, K. R. Swanson, E. C. Alvord Jr., and J. K. Rockhill. A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy. *Journal of Mathematical Biology*, 58:561-578, 2008.

# Verificação dos Resultados.

## 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.

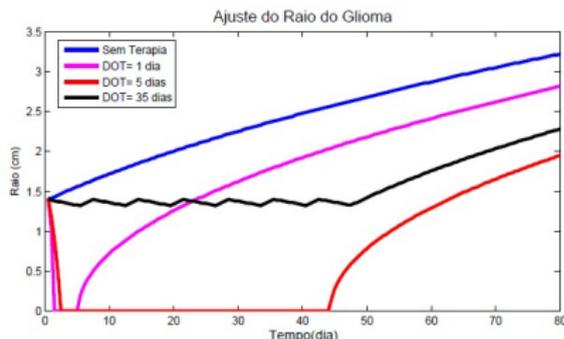
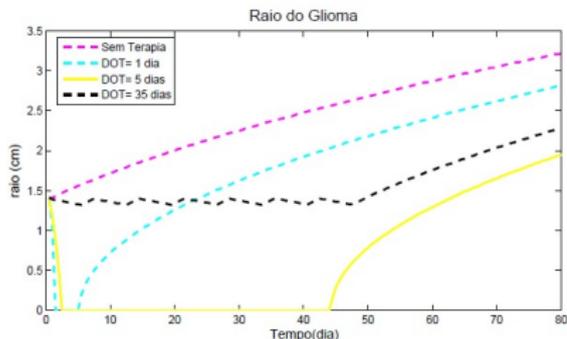
# Modelagem de Glioma por Séries Temporais.

- O crescimento de gliomas pode ser modelado pelo **Método de Suavização Exponencial Holt** com determinado nível de confiança.
- Testados os Métodos de Holt com Erros Aditivos (A, A, N) e Erros Multiplicativos (M, A, N).
- O método (A, A, N) mostrou-se mais adequado: intervalo de confiança de 95% para ACF e menor AIC.
- O método (M, A, N) apresenta casos com autocorrelações que ultrapassam o intervalo de confiança de 95% para ACF e maior AIC.
- Os dois parâmetros do método mostram **dois níveis e duas tendências diferentes**: um para a região do glioma e outro para a região sem tumor.
- O decréscimo do **parâmetro tendência** é diferente para cada tratamento e o **melhor tratamento (Caso 2) corresponde ao maior decréscimo da tendência**.

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. Revista IEEE América Latina, v. 14, p. 1532-1537, 2016.

# Verificação do Modelo por Séries Temporais.

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.

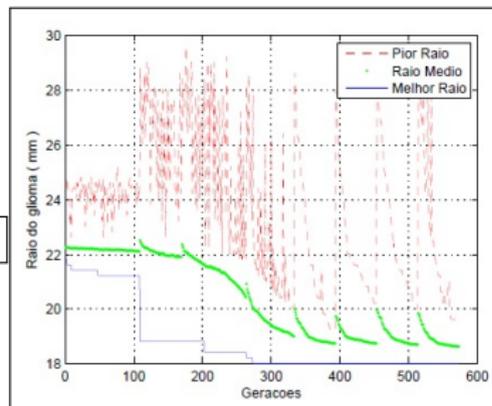
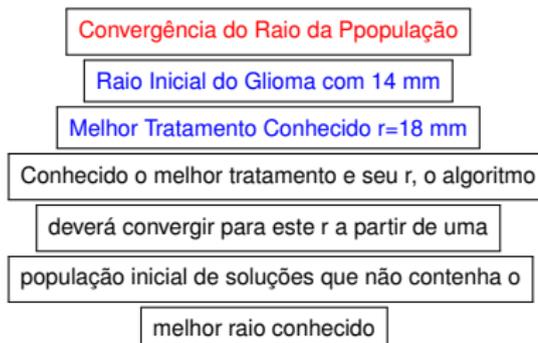
# Otimização da Radioterapia via Algoritmos Genéticos.

- O **fracionamento padrão** para este modelo é o **"melhor plano de tratamento"**?
- 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 (80 dias).**
- **Algoritmo Genético** que calcula o raio do tumor resolvendo a EDP Linear Difusiva-Reativa pelo método de diferenças finitas.
- Para um paciente específico ( $D$  e  $\rho$  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.
- 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.



# Otimização da Radioterapia via Algoritmos Genéticos.

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<sup>a</sup> a 6<sup>a</sup> feira e os 5% de reforço aplicada na 2<sup>a</sup> 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 da Radioterapia via Algoritmos Genéticos.

## 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 Gliomas - Síntese
  - Conceitos Básicos
  - Sobre os Modelos Matemáticos
- 2 Modelo 1- EDP Linear Difusiva-Reativa
  - Detalhes do Modelo
  - Alguns Resultados do Modelo
- 3 Modelo 2- Mouse Model of PDGF-Driven Glioma
  - Detalhes do Modelo

# Mouse Model of PDGF-Driven Glioma.

## Três avanços na biologia de Glioblastomas podem impactar as terapias.

- Glioblastomas se enquadram em vários **subgrupos moleculares** que parecem ser dominados por **specific signaling pathways**.
  - **Proneural Glioblastomas**  $\Leftrightarrow$  **abnormal Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) signaling**.
  - **Classical Glioblastomas**  $\Leftrightarrow$  **canonical Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) amplification**.
  - **Mesenchymal Glioblastomas**  $\Leftrightarrow$  **common loss of NF1 function**.
- Desenvolvimento e uso de modelos de glioblastomas em ratos geneticamente manipulados que fornecem modelos geneticamente e histologicamente "precisos" destes subtipos moleculares de glioblastomas.
- Vários trabalhos descrevem um subconjunto de células de gliomas que compartilham muitas características com células-tronco (**stem cells**). Estas células são preferencialmente resistentes à radiação e temozolomida (temozolomide) e são consideradas uma causa subjacente da recorrência da doença.

Fonte: K. Leder, K. Pitter, Q. LaPlant, D. Hambardzumyan, B. D. Ross, T. A. Chan, E. C. Holland and F. Michor. Mathematical modeling of PDGF-driven glioblastoma reveals optimized radiation dosing schedules, Cell 156, 603–616, January 30, 2014.

# Mouse Model of PDGF-Driven Glioma.

## Premissas do Modelo e Parâmetros

- O anterior sugere que **glioblastomas** têm uma heterogeneidade dinâmica de estados de diferenciação que permite que eles **adquiram rápida e dinamicamente um fenótipo mais resistente**.
- Considera duas populações de células tumorais diferentes:
  - **Stem-like Resistant Cells (SLRCs)**
  - **Differentiated Sensitive Cells (DSCs)**
- A fração inicial de **DSCs/SLRCs** é  $R$ .
- **SLRCs** se reproduzem de duas formas:
  - Simetricamente dando origem a duas **SLRCs** com taxa  $r_{SLRCs}$
  - Assimetricamente dando origem a uma **SLRC** e uma **DSC** com taxa  $a_{SLRCs}$
- Há transformações de células **DSCs** e **SLRCs** nos dois sentidos:
  - **SLRCs** gerando **DSCs** como indicado acima.
  - Depois de serem expostas à radiação ionizante uma fração  $\gamma$  de **DSCs** pode se reverter em **SLRCs** com taxa  $\nu$ .

Fonte: K. Leder, K. Pitter, Q. LaPlant, D. Hambardzumyan, B. D. Ross, T. A. Chan, E. C. Holland and F. Michor. Mathematical modeling of PDGF-driven glioblastoma reveals optimized radiation dosing schedules, Cell 156, 603–616, January 30, 2014.

# Mouse Model of PDGF-Driven Glioma.

## Premissas do Modelo e Parâmetros

- **SLRCs** são relativamente radioresistentes.
- **DSCs** respondem à radiação de três formas diferentes: cell-cycle arrest, mitotic cell death, apoptosis.
- O **modelo radiobiológico linear-quadrático** é usado para representar a resposta das células à radiação. As frações de células **DSCs** ( $N_{i+1}^{DSCs} / N_i^{DSCs}$ ) e **SLRCs** ( $N_{i+1}^{SLRCs} / N_i^{SLRCs}$ ) que sobrevivem a i-ésima dose de  $d_i$  Gy são:

$$N_{i+1}^{DSCs} / N_i^{DSCs} = e^{-[\alpha_{DSCs} d_i + \beta_{DSCs} d_i^2]}, \quad N_{i+1}^{SLRCs} / N_i^{SLRCs} = e^{-[\alpha_{SLRCs} d_i + \beta_{SLRCs} d_i^2]}$$

- $\alpha_{DSCs}$ ,  $\beta_{DSCs}$ ,  $\alpha_{SLRCs}$  e  $\beta_{SLRCs}$  são parâmetros ajustáveis do modelo radiobiológico e específicos para cada tecido.
- Simplificação do modelo  $\alpha_{SLRCs} = \rho \alpha_{DSCs}$  e  $\beta_{SLRCs} = \rho \beta_{DSCs}$  com  $0 < \rho < 1$ .

Fonte: K. Leder, K. Pitter, Q. LaPlant, D. Hambardzumyan, B. D. Ross, T. A. Chan, E. C. Holland and F. Michor. Mathematical modeling of PDGF-driven glioblastoma reveals optimized radiation dosing schedules, Cell 156, 603–616, January 30, 2014.

# Mouse Model of PDGF-Driven Glioma.

## Premissas do Modelo e Parâmetros

- Depois da irradiação as células **SLRCs** e **DSCs** permanecem em estado de repouso (quiescence) por no mínimo  $L_{SLRCs}$  e  $L_{DSCs}$  horas. Saem do estado de repouso com taxas  $\lambda_{SLRCs}$  e  $\lambda_{DSCs}$ .
- Há um retardo de no mínimo  $M_{DSCs}$  unidades de tempo entre a criação de uma célula **DSC** (gerada pela **SLRC**) e o momento em que ela começa se reproduzir com a taxa  $\eta_{DSCs}$ .
- Inicialmente é considerado o cenário com  $\lambda_{SLRCs}, \lambda_{DSCs}, \eta_{DSCs} \rightarrow \infty$ , ou seja, as células saem do repouso e começam a reproduzir-se de forma síncrona nos tempos  $L_{SLRCs}$  e  $L_{DSCs}$ .
- Então, as populações **DSCs** e **SLRCs** no tempo  $t$  depois da irradiação com dose  $d_j$  será:

Fonte: K. Leder, K. Pitter, Q. LaPlant, D. Hambardzumyan, B. D. Ross, T. A. Chan, E. C. Holland and F. Michor. Mathematical modeling of PDGF-driven glioblastoma reveals optimized radiation dosing schedules, Cell 156, 603–616, January 30, 2014.

# Mouse Model of PDGF-Driven Glioma.

Equação para DSCs no tempo  $t_i < t < t_{i+1}$  entre as doses  $d_i$  e  $d_{i+1}$

$$\begin{aligned}
 N_{i+1}^{DSCs}(t) = & N_i^{DSCs} e^{-[\alpha_{DSCs}d_i + \beta_{DSCs}d_i^2]} \left[ (1 - \gamma) e^{r_{DSCs}(t-L_{DSCs})^+} + \gamma e^{-\nu t} \right. \\
 & \left. + a_{SLRCs} \gamma \nu \int_0^t e^{r_{DSCs}(t-s-M_{DSCs})^+} \int_0^{(s-L_{SLRCs})^+} e^{-\nu y} e^{r_{SLRCs}(s-y-L_{SLRCs})^+} dy ds \right] \\
 & + N_i^{SLRCs} a_{SLRCs} \int_{L_{SLRCs}}^{\max(t, L_{SLRCs})} e^{r_{SLRCs}(s-L_{SLRCs})} e^{r_{DSCs}(t-s-M_{DSCs})^+} ds
 \end{aligned}$$

T1- Quantidade de DSCs que sobrevivem à radiação, não se transformam em SLRCs e crescem se  $t > L_{DSCs}$ ;

T2- Quantidade de DSCs que se transformarão em SLRCs, mas ainda são DSCs em  $t$ ;

T3- Quantidade de novas DSCs criadas a partir de aquelas SLRCs originadas pela reversão de DSCs;

T4- Quantidade de novas DSCs criadas a partir das SLRCs originais.

Fonte: K. Leder, K. Pitter, Q. LaPlant, D. Hambardzumyan, B. D. Ross, T. A. Chan, E. C. Holland and F. Michor. Mathematical modeling of PDGF-driven glioblastoma reveals optimized radiation dosing schedules, Cell 156, 603–616, January 30, 2014.

# Mouse Model of PDGF-Driven Glioma.

Equação para SLRCs no tempo  $t_i < t < t_{i+1}$  entre as doses  $d_i$  e  $d_{i+1}$

$$N_{i+1}^{SLRCs}(t) = N_i^{SLRCs} e^{-[\alpha_{SLRCs} d_i + \beta_{SLRCs} d_i^2]} e^{r_{SLRCs}(t - L_{SLRCs})^+} \\ + N_i^{DSCs} e^{-[\alpha_{SLRCs} d_i + \beta_{SLRCs} d_i^2]} \gamma \nu \int_0^t e^{-\nu s} e^{r_{SLRCs}(t-s - L_{SLRCs})^+} ds$$

- T1- Quantidade de SLRCs que sobrevivem à radiação e crescem se  $t > L_{SLRCs}$ ;  
 T2- Quantidade de SLRCs criadas a partir das DSCs e tem crescido desde então.

Se dividimos as equações anteriores pelas quantidades iniciais  $N_1^{DSCs}$  e  $N_1^{SLRCs}$  obtemos  $F_i^{DSCs} = N_i^{DSCs} / N_1^{DSCs}$  e  $F_i^{SLRCs} = N_i^{SLRCs} / N_1^{SLRCs}$  em função de  $R = N_1^{DSCs} / N_1^{SLRCs}$

Fonte: K. Leder, K. Pitter, Q. LaPlant, D. Hambardzumyan, B. D. Ross, T. A. Chan, E. C. Holland and F. Michor. Mathematical modeling of PDGF-driven glioblastoma reveals optimized radiation dosing schedules, Cell 156, 603–616, January 30, 2014.

# Mouse Model of PDGF-Driven Glioma.

## Premissas do Modelo e Parâmetros

- Para ajustar melhor os dados experimentais da sobrevivência dos ratos o modelo é modificado supondo que a fração  $\gamma$  de DSCs que se reverte em SLRCs depende das doses já administradas e do tempo transcurrido desde a última irradiação  $t_0$ :

$$\gamma(t_0) = \gamma_0 e^{-[(t_0 - \mu)/\sigma]^2}$$

$0 < \gamma_0 < 1$  é a fração correspondente à dose inicial,  $\mu$  é o espaçamento entre doses que produz máxima fração de reversão e  $\sigma^2$  representa quão sensível é este máximo a mudanças no espaçamento.

- Então, as equações para DSCs e SLRCs são modificadas trocando  $\gamma$  por  $\gamma(t_0)$ .
- Uma técnica de otimização baseada em algoritmo de busca estocástico (**simulated annealing algorithm**) é usada para procurar fracionamento de dose melhor que o padrão.
- São encontrados dois esquemas de fracionamento de dose que prevêm sobrevivência dos ratos maior que o fracionamento padrão.

Fonte: K. Leder, K. Pitter, Q. LaPlant, D. Hambardzumyan, B. D. Ross, T. A. Chan, E. C. Holland and F. Michor. Mathematical modeling of PDGF-driven glioblastoma reveals optimized radiation dosing schedules, Cell 156, 603–616, January 30, 2014.

# Mouse Model of PDGF-Driven Glioma.

## Análise de Sensibilidade do Modelo

- Identificar parâmetros importantes ou que podem ser desconsiderados e os intervalos em que os parâmetros podem variar.
- Os parâmetros  $\eta_{DSCs}$ ,  $\lambda_{DSCs}$ ,  $M_{DSCs}$  e  $L_{SLRCs}$  forneceram respostas viáveis para todos os valores testados. Por este motivo eles foram excluídos de uma versão simplificada do modelo.
- Foi investigada a eficácia relativa da terapia padrão para uma das melhores encontradas à medida que se varia cada parâmetro. Os dois parâmetros mais importantes são a radiosensibilidade ( $\alpha$ ) e a taxa de proliferação  $r_{DSCs}$ . Entretanto, os próximos três parâmetros mais sensíveis são:  $\gamma_0$  (fração de células capaz de reversão),  $\mu$  (tempo de reversão máxima após a irradiação) e  $\sigma^2$  (largura da janela de reversão após irradiação).

Fonte: K. Leder, K. Pitter, Q. LaPlant, D. Hambardzumyan, B. D. Ross, T. A. Chan, E. C. Holland and F. Michor. Mathematical modeling of PDGF-driven glioblastoma reveals optimized radiation dosing schedules, Cell 156, 603–616, January 30, 2014.

# Comentários Finais

- Conhecemos **dois modelos matemático** para gliomas:
  - **Modelo - 1** EDP Linear Difusiva-Reativa. Desenvolvido para seres humanos e pode ser individualizado. Sugere **fracionamento de dose padrão** como melhor tratamento.
  - **Modelo - 2** Mouse Model of PDGF-Driven Glioma. Desenvolvido para ratos e precisa de ajustes para ser individualizado. Sugere **fracionamento de dose diferente do padrão** como melhor tratamento.
- Futuramente
  - Reproduzir os resultados do Modelo - 2.
  - Comparar os dois modelos.

# 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.*