

# Dois modelos matemáticos para o crescimento de gliomas

Gustavo Benitez Alvarez,

L. M. da Silva, E. S. Christo, V. S. Garcia.

PPG-Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia  
Universidade Federal Fluminense

V Encontro em Modelagem Matemática e Computacional do Crescimento Tumoral, 2019

# Tópicos

- 1 Gliomas - Síntese
  - Conceitos Básicos
  - Sobre os Modelos Matemáticos
- 2 Comparação entre os dois modelos
  - Por que comparar os dois modelos?
  - Detalhes dos Modelos
  - Algumas Tentativas de Comparação

# Tópicos

- 1 **Gliomas - Síntese**
  - **Conceitos Básicos**
  - Sobre os Modelos Matemáticos
  
- 2 **Comparação entre os dois modelos**
  - Por que comparar os dois modelos?
  - Detalhes dos Modelos
  - Algumas Tentativas de Comparação

# Gliomas e Classificação.

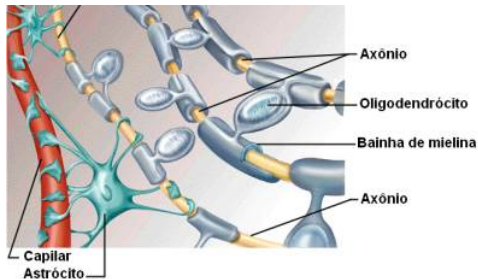
- São **tumores cerebrais primários**, agressivos e invasivos.
- Inicialmente crescem em tecidos adjacentes (**células gliais**) sem manifestar sintomas.
- Classificados conforme grau de malignidade e velocidade de crescimento (característica histológica):
  - Grau I => crescimento lento, considerados 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.
  - **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](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 **Comparação entre os dois modelos**
  - Por que comparar os dois modelos?
  - Detalhes dos Modelos
  - Algumas Tentativas de Comparação



# Tipos de Modelos de Crescimento do Câncer.

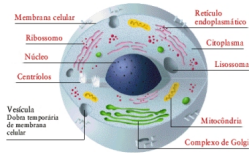
- **Modelos Discretos** utilizam quantidades discretas:
  - uteis para modelar "heterogeneidades" do tumor e o microambiente circundante próprio das células cancerosas (**escala sub-célular e celular**).
  - fácil uso de regras biológicas.
  - alto custo computacional (**poucas células, nível submilimétrico**).
- **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 processos biológicos de cada escala. Modelo difícil de validar e com alto custo computacional.

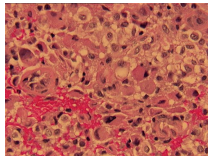
Fonte: Th.S. Deisboeck, G.S. Stamatakos, Multiscale Cancer Modeling. Chapman & Hall CRC Press: Mathematical & Computational Biology, 2011.

# Três Escalas para Modelar.

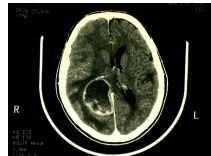
- **Escala Microscópica (Célula e interior)**: modelos discretos.
- **Escala Mesoscópica (Tecido celular)**: modelos discretos, contínuos, híbridos e/ou multi-escalas.
- **Escala Macroscópica (Cérebro)**: modelos contínuos, híbridos e/ou multi-escalas.



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).

# Os Dois Modelos para Gliomas em Foco.

- Modelo -1 (**Swanson**) - Macroscópico em forma diferencial.

Baseado em uma EDP do tipo difusiva - reativa.

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.

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.

- Modelo -2 (**Michor**) - Macroscópico em forma integral.

Baseado em Cadeias de Markov.

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.

H. Badri, K. Pitter, E. C. Holland, F. **Michor**, K. Leder. Optimization of radiation dosing schedules for proneural glioblastoma, J. Mathematical Biology, April 2016, Volume 72, Issue 5, pp 1301-1336.

# Tópicos

- 1 Gliomas - Síntese
  - Conceitos Básicos
  - Sobre os Modelos Matemáticos
- 2 Comparação entre os dois modelos
  - Por que comparar os dois modelos?
  - Detalhes dos Modelos
  - Algumas Tentativas de Comparação

# Por que comparar os dois modelos?

## Principal Justificativa:

Os modelos sugerem **Fracionamento de Dose Ótimo** bastante diferentes.

- O Modelo -1 (**Swanson**): Fracionamento Ótimo (**Standard**) formado por doses iguais durante cinco dias. Desenvolvido para seres humanos.
- O Modelo -2 (**Michor**): Fracionamento Ótimo (**No Standard**) formado por doses diferentes durante cinco ou mais dias. Desenvolvido para ratos de laboratório.

Qual é o modelo mais próximo da realidade?

Duas abordagem diferentes para o mesmo problema?

Exemplo, Dualidade **Onda - Partícula** (Huygens - Newton, século XVII)?

**Então, tentaremos comparar os modelos.**

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.

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.

Fonte: H. Badri, K. Pitter, E. C. Holland, F. Michor, K. Leder. Optimization of radiation dosing schedules for proneural glioblastoma. *Journal of Mathematical Biology*, 72 (5), 1301–1336, April, 2016.

# Tópicos

- 1 Gliomas - Síntese
  - Conceitos Básicos
  - Sobre os Modelos Matemáticos
- 2 Comparação entre os dois modelos
  - Por que comparar os dois modelos?
  - **Detalhes dos Modelos**
  - Algumas Tentativas de Comparação

# Um Modelo Matemático para Radioterapia.

## Comum para ambos modelos do glioma.

- **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.

## Modelo -1 (Swanson) - EDP Linear Difusiva-Reativa.

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

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

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

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

- **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  $1 \text{ mm}^3$ . **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  $\rho$** .
- **Modelo das Terapias via reação  $T(x, t)$** : Quimioterapia, **Radioterapia** e BNCT.
- **Tumor pode crescer indefinidamente**, mas isto pode ser corrigido acrescentando um termo não linear à EDP do tipo  $[\rho c(1 - c/K) - T(x, t)c(1 - c/K)]$ .

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.



# Calibração do Modelo 1. 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.
- Melhor fracionamento de dose: o padrão ou Standard.

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 -2 (Michor) - Mouse Model of PDGF-Driven Glioma.

### Premissas do Modelo e Parâmetros

- Considera duas populações de células tumorais diferentes:
  - Stem-like Resistant Cells (SLRCs)
  - Differentiated Sensitive Cells (DSCs)
- A fração inicial ( $t = 0$ ) 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.

## Modelo -2 (Michor) - Mouse Model of PDGF-Driven Glioma.

### Premissas do Modelo e Parâmetros

- **SLRCs** são relativamente mais resistentes à radiação que **DSCs**  
( $\alpha_{DSCs}/\alpha_{SLRCs} = 0,0987/0,0395 = 2,498$ ) e  
( $\beta_{DSCs}/\beta_{SLRCs} = 0,000000114/0,0000000458 = 2,498$ ).
- **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  $0 < \rho < 1$  ( $\rho = 0,401$ ).

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.

## Modelo -2 (Michor) - 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.

## Modelo -2 (Michor) - Mouse Model of PDGF-Driven Glioma.

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

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

Termo 1- Quantidade de DSCs que sobrevivem à radiação, não se transformam em SLRCs e crescem se  $t > L_{DSCs}$ ;

Termo 2- Quantidade de DSCs que se transformarão em SLRCs, mas ainda são DSCs em  $t$ ;

Termo 3- Quantidade de novas DSCs criadas a partir de aquelas SLRCs originadas pela reversão de DSCs;

Termo 4- 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.

## Modelo -2 (Michor) - Mouse Model of PDGF-Driven Glioma.

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

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

Termo 1- Quantidade de SLRCs que sobrevivem à radiação e crescem se  $t > L_{SLRCs}$ ;  
 Termo 2- 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  $R = N_1^{DSCs}/N_1^{SLRCs}$ .
- Esta hipóteses é necessária porque parece ser difícil determinar a quantidade de células iniciais  $N_1^{DSCs}$  e  $N_1^{SLRCs}$ . Portanto, todas as previsões deste modelo são relativas à  $R$  inicial.
- Tumor pode crescer indefinidamente.

Fonte: K. Leder, K. Pitter, Q. LaPlant, D. Hambarzumyan, 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.

## Calibração do Modelo 2. Valores dos parâmetros.

### 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 transcorrido 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 sensitivo é este máximo a cambios 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.
- Prevê dois fracionamentos de dose com sobrevivência dos ratos maior que o fracionamento padrão (**Standard**).

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.

# Tópicos

- 1 Gliomas - Síntese
  - Conceitos Básicos
  - Sobre os Modelos Matemáticos
- 2 Comparação entre os dois modelos
  - Por que comparar os dois modelos?
  - Detalhes dos Modelos
  - Algumas Tentativas de Comparação

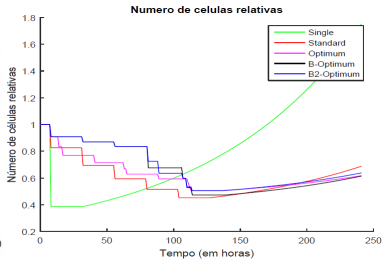
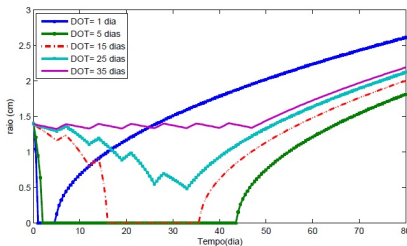


# Tentativa 0: Melhor Fracionamento de Dose.

Ambos modelos usam o modelo radiobiológico linear-quadrático para a radioterapia.

**Modelo -1 (Swanson)**

**Modelo -2 (Michor)**



**1 Semana de Tratamento: 5 frações de 12,2 Gy diariamente e 3,2 Gy no sexto dia como reforço (DOT = 5 dias) . Dose Total: 64,2 Gy.**

**1 Semana de Tratamento: 10 frações de 1 Gy ministradas na 2a. Feira (8, 14 e 17 hrs), 3a. Feira (15 hrs), 4a. Feira (15 e 17 hrs), 5a. Feira (17 hrs) e 6a. Feira (15, 16 e 17 hrs) (Optimum) . Dose Total: 10 Gy.**

Fonte: J.J. da Silva, *Modelagem Computacional Aplicada ao Tratamento do Câncer via Medicina Nuclear*.  
Dissertação UFF / PPG - MCCT, 2014.

Fonte: Silva, L. M. ; Christo, E. S. ; Alvarez, GB ; Garcia, V.S. . *Estudo de Diferentes Fracionamentos na Dose da Radioterapia para o Modelo PDGF-Driven Glioblastomas*. XXI Encontro Nacional de Modelagem Computacional, 2018, Búzios, RJ.

# Tentativa 1: Tipo de Células modeladas.

## Modelo -1 (Swanson) - EDP Linear Difusiva-Reativa

- As células cancerosas do glioma são de um só tipo:  $c(x, t)$ .
- As células do glioma são de humanos.
- O modelo estima a **distribuição espacial e temporal** de células do glioma.
- A distribuição de células do glioma é estimada de forma absoluta: **quantidades de células no instante  $t$  e posição  $x$ .**

## Modelo -2 (Michor) - Mouse Model of PDGF-Driven Glioma

- As células cancerosas do glioma são de dois tipos: **Resistentes (SLRCs)** e **Sensíveis (DSCs)**.
- As células do glioma são de ratos de laboratório.
- O modelo estima a **distribuição temporal** de células do glioma.
- A distribuição de células do glioma é estimada de forma relativa: **quantidades de células no instante  $t$  relativa à quantidades de células no instante  $t_0$ .**

## Tentativa 2: Parâmetros livres do Modelo.

### Modelo -1 (Swanson) - EDP Linear Difusiva-Reativa

- Apenas dois parâmetros:  $D(x)$  e  $\rho$ .
- $D(x)$  e  $\rho$  são determinados com duas observações de MRI. Dados de 29 tumores mostram que  $D \in [6; 324]$  ( $mm^2/ano$ ) e  $\rho \in [1; 32]$  ( $1/ano$ ).
- Dois parâmetros para o modelo linear-quadrático:  $\alpha$  e  $\beta$

### Modelo -2 (Michor) - Mouse Model of PDGF-Driven Glioma

- Quatorze parâmetros:  $R$ ,  $r_{SLRCs}$ ,  $r_{DSCs}$ ,  $a_{SLRCs}$ ,  $\gamma$ ,  $\nu$ ,  $L_{SLRCs}$ ,  $L_{DSCs}$ ,  $\lambda_{SLRCs}$ ,  $\lambda_{DSCs}$ ,  $M_{DSCs}$ ,  $\eta_{DSCs}$ ,  $\gamma(t_0) = \gamma_0 e^{-[(t_0 - \mu)/\sigma^2]}$ .
- Os parâmetros  $\eta_{DSCs}$ ,  $\lambda_{DSCs}$ ,  $M_{DSCs}$  e  $L_{SLRCs}$  foram excluídos de uma versão simplificada do modelo.
- Quatro parâmetros para o modelo linear-quadrático:  $\alpha_{SLRCs}$ ,  $\alpha_{DSCs}$  e  $\beta_{SLRCs}$ ,  $\beta_{DSCs}$  com  $\alpha_{SLRCs} = \rho \alpha_{DSCs}$  e  $\beta_{SLRCs} = \rho \beta_{DSCs}$ .
- Segundo Análise de Sensibilidade os parâmetros mais importantes são  $\alpha$  e  $r_{DSCs}$ . 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). As simulações apresentadas por nós aqui não usam estes três últimos parâmetros.

## Tentativa 3: Parâmetros Comuns aos Modelos.

Proliferação de células cancerosas: ( $\rho$ ) e ( $r_{SLRCs}$ ,  $r_{DSCs}$ ,  $a_{SLRCs}$ ,  $\nu$ ).  
Como proceder para comparar estes parâmetros?

**Modelo -1 (Swanson)** Intervalo de variação e taxa usada nas simulações.

- $\rho \in [1; 32]$  (1/ano).  $\rho = 0,0453$  (1/dia) = 16,5345 (1/ano) = 0,0018875 (1/hr).

**Modelo -2 (Michor)** Intervalo de variação e taxa usada nas simulações.

- $r_{SLRCs} \in [0; 0,0015]$  (1/hr).  $r_{SLRCs} = 0,0192$  (1/dia) = 7,008 (1/ano) = 0,0008 (1/hr).
- $r_{DSCs} \in [0,0028; 0,0045]$  (1/hr).  $r_{DSCs} = 0,0912$  (1/dia) = 33,288 (1/ano) = 0,0038 (1/hr).
- $a_{SLRCs} \in [0; 0,0025]$  (1/hr).  $a_{SLRCs} = 0,0456$  (1/dia) = 16,644 (1/ano) = 0,0019 (1/hr).
- $\nu \in [0,015; \infty]$  (1/hr).  $\nu = 27,6$  (1/dia) = 10074 (1/ano) = 1,15 (1/hr).

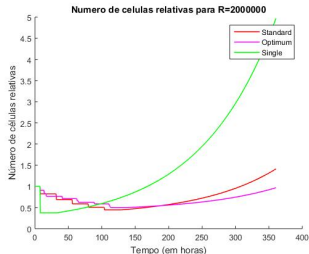
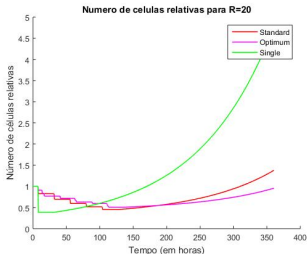
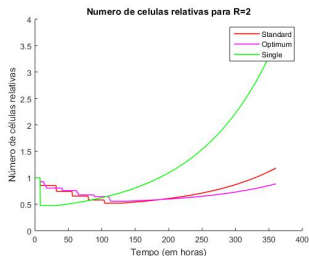
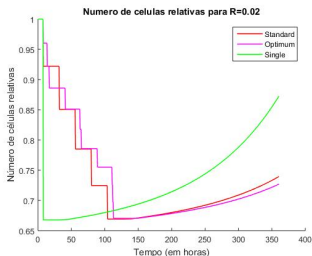
Fonte: H. Badri, K. Pitter, E. C. Holland, F. Michor, K. Leder. Optimization of radiation dosing schedules for proneural glioblastoma. Journal of Mathematical Biology, 72 (5), 1301–1336, April, 2016.

## Tentativa 4: Comportamento do Modelo -2 (Michor) quando tendemos às células DSCs.

Isto pode ser simulado de várias formas variando apenas um parâmetro.

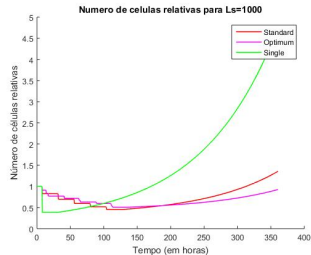
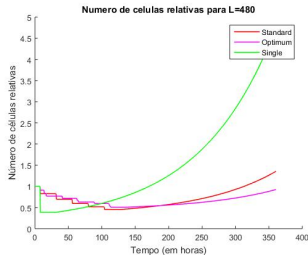
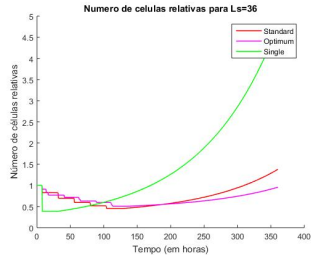
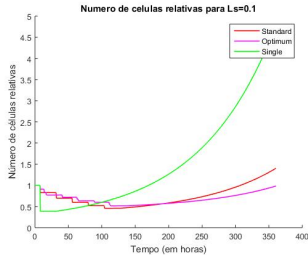
- Inicialmente a população de células resistente e cada vez menor  $R = N_1^{DSCs} / N_1^{SLRCs} = 2; 20; 2000; 2 \cdot 10^6$ . Entretanto,  $R(t) = N_t^{DSCs} / N_t^{SLRCs}$  sempre é função do tempo  $t$ .
- Tempo mínimo em que as células SLRCs e DSCs estão em quiescência ( $L_{SLRCs}, L_{DSCs}$ ). Variando o tempo mínimo para as células SLRCs  $L_{SLRCs} = 0, 1; 36; 480; 1000hr$  e  $L_{DSCs} = 24hr$ .
- Taxa de proliferação das células DSCs e SLRCs após a saída de quiescência ( $r_{SLRCs}, r_{DSCs}$ ). Variando o parâmetro para as células SLRCs  $r_{SLRCs} = 0, 000001; 0, 00001; 0, 0001; 0, 001$  e  $r_{DSCs} = 0, 0088$  (1/hr).
- Taxa em que as células SLRCs converte-se em DSCs ( $a_{SLRCs}$ ). Variando o parâmetro  $a_{SLRCs} = 0, 000001; 0, 0001; 0, 01; 1$  (1/hr).
- Taxa em que as células DSCs revertem-se em SLRCs ( $\nu$ ). Variando o parâmetro  $\nu = 0, 0115; 1, 15; 115; 11500$  (1/hr).

# Tentativa 4: $R = N_1^{DSCs} / N_1^{SLRCs} = 0,02; 2; 20; 2 \cdot 10^6$ .



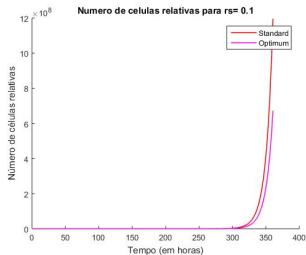
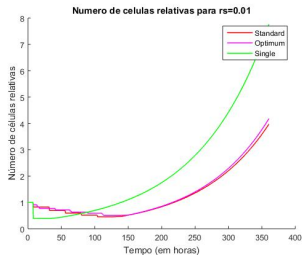
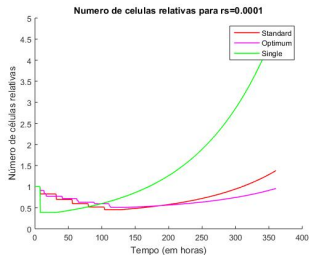
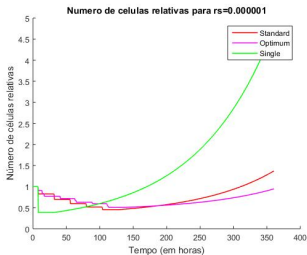
Pouca influência quando  $R > 2$ . Para  $0 < R < 1$  crescimento menor do tumor.

# Tentativa 4: $L_{SLRCs} = 0, 1; 36; 480; 1000$ (hr).

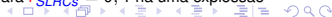


Pouca influência até  $L_{SLRCs} = 1000$  hr.

# Tentativa 4: $r_{SLRCs} = 0,000001; 0,0001; 0,01; 0,1$ (1/hr).

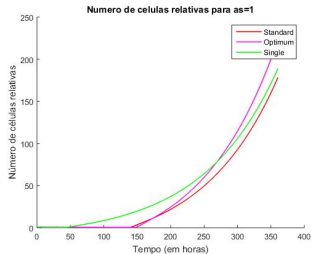
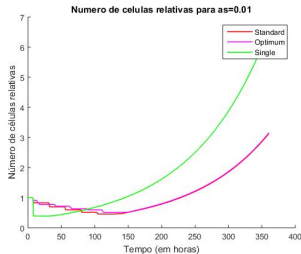
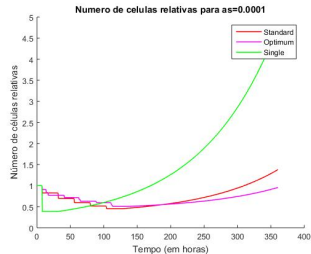
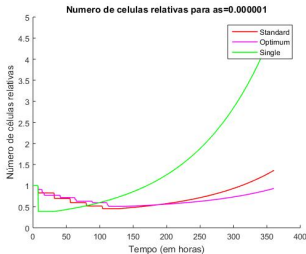


Quando  $r_{SLRCs}$  aumenta o fracionamento Standard e Ótimo se aproximam. Para  $r_{SLRCs} = 0,1$  há uma explosão no crescimento do tumor.



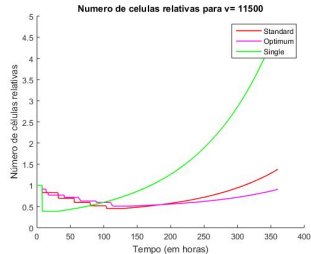
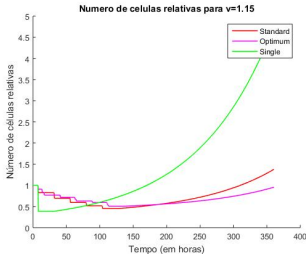
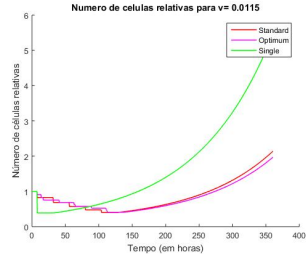
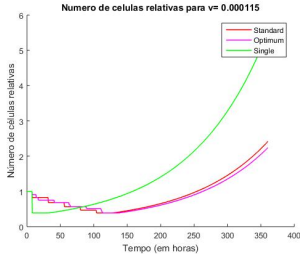


# Tentativa 4: $a_{SLRCs} = 0,000001; 0,0001; 0,01; 1$ (1/hr).



Quando  $a_{SLRCs}$  aumenta o fracionamento Standard e Ótimo se aproximam. Para valores maiores o comportamento se inverte, influenciando até o fracionamento single.

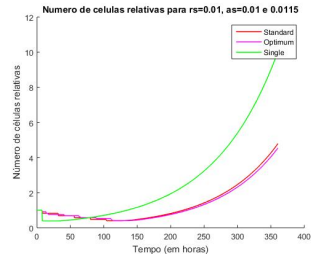
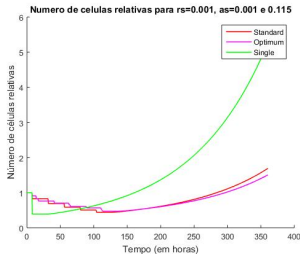
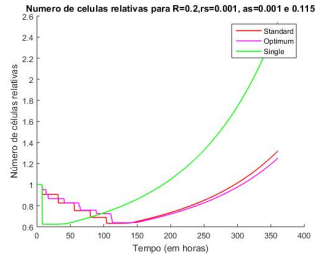
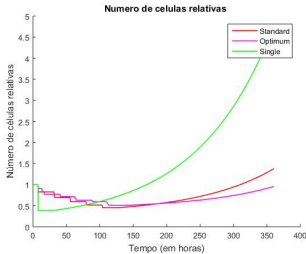
# Tentativa 4: $\nu = 0,000115; 0,0115; 1, 15; 11500$ (1/hr).



Quando  $\nu$  diminui o fracionamento Standard e Ótimo se aproximam.



# Tentativa 5: Variando $R$ ; $r_{SLRCs}$ ; $a_{SLRCs}$ ; $\nu$ .



Nota-se claramente o papel determinante destes parâmetros biológicos no crescimento do tumor para diferentes fracionamentos de doses.

# Tentativa 6: Como decidir qual é o melhor fracionamento de dose?

## Como definir Fracionamento Ótimo de Dose?

- **Critério Tempo:** comumente se fixa um tempo e se comparam as populações de células para os diferentes fracionamentos.
  - 80 dias para **Modelo -1 (Swanson) - EDP Linear Difusiva-Reativa**
  - 2 semanas depois do término da radioterapia para **Modelo -2 (Michor) - Mouse Model of PDGF-Driven Glioma**
  - O tempo médio de sobrevida entre 10 e 12 meses após o diagnóstico e tratamento?
- **Critério Tamanho do Glioma:** aquele que apresente o menor tamanho do tumor?
  - Diâmetro Médio Letal de 6 cm?
- **Critério Híbrido:**
  - O maior tempo até atingir o Diâmetro Médio Letal de 6 cm?
  - O maior tempo até atingir uma porcentagem do tamanho inicial do tumor?

# Comentários Finais 1.

- 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 de laboratório e precisa de ajustes para ser individualizado. Sugere **fracionamento de dose diferente do padrão** como melhor tratamento.

## Comentários Finais 2.

- Surgem algumas perguntas.
  - **É possível curar o glioma apenas com radioterapia?**
    - BNCT - Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro
    - Quimioterapia
    - Imunoterapias
    - Cirurgia
    - Terapias "alternativas": fitoterapias, psicoterapias (fé, religião e outras) e etc.
    - **Multidisciplinaridade, interdisciplinaridade**, colaboração (a união faz a força)
  - **O modelo radiobiológico linear-quadrático para a radioterapia é o mais apropriado?**
    - Modelo estatístico
    - Mortalidade válida para um número grande de células

## Comentários Finais 3.

- Surgem algumas perguntas.
  - Quantos tipos de células devem ser considerados para se ter um modelo mais próximo da realidade?
    - Células cancerosas variadas
    - Células cancerígenas
    - Células sadias
    - Sistema imunológico
  - Qual seria realmente o melhor fracionamento de dose?
- Seria de grande valor ter acesso a dados clínicos ou experimentais.
- Continuaremos trabalhando até que for possível!

# Nossos Estudos até o momento 1.

- Garcia, V.S.; Carvalho da Silva, F.; Silva, A.X.; Alvarez, G.B.. Application of Generalized Perturbations Theory to Sensitivity Analysis in Boron Neutron Capture Therapy. [INAC - International Nuclear Atlantic Conference, 2011.](#)
- J.J. da Silva. Modelagem Computacional Aplicada ao Tratamento do Câncer via Medicina Nuclear. [Dissertação PPG-MCCT-UFF, 2014.](#)
  - da Silva, Júnior José; Alvarez, Gustavo Benitez; Garcia, Vanessa da Silva; Lobão, Diomar César. Modelagem Computacional do Crescimento de Glioma via Diferenças Finitas em Resposta a Radioterapia. [CNMAC 2016 XXXVI Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional, Gramado.](#)
- J.C. de Jesus. Modelagem do Crescimento de Glioma por Séries Temporais em Resposta à Radioterapia. [Dissertação PPG-MCCT-UFF, 2014.](#)
  - Cunha de Jesus, Juliana; da Silva Christo, Eliane; Benitez Alvarez, Gustavo; da Silva Garcia, Vanessa. Modelagem do crescimento de glioma por séries temporais em resposta a radioterapia. [CNMAC 2015 XXXV Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional, xxxxxx.](#)
  - Cunha de Jesus, Juliana; da Silva Christo, Eliane; da Silva Garcia, Vanessa; Benitez Alvarez, Gustavo. Time Series Analysis For Modeling Of Glioma Growth In Response To Radiotherapy. [Revista IEEE América Latina, v. 14, p. 1532-1537, 2016.](#)






## Nossos Estudos até o momento 2.

- **E.B. de Souza.** Otimização do Plano de Tratamento por Radioterapia em Paciente com Gliomas via Algoritmos Genéticos. [Dissertação PPG-MCCT-UFF, 2015.](#)
  - **Souza, E.B.; Neves, T.A.; Alvarez, G.B..** Estudo Sobre Otimização da Radioterapia em Pacientes com Gliomas. [SBPO 2015 XLVII Simpósio Brasileiro de Pesquisa Operacional, Porto de Galinhas.](#)
- **Alvarez, GB; Garcia, V.S.; Christo, E. S.; Neves, T. A.; Nuñez, Y. R.; Lobão, D.C.; Jesus, J. C.; Silva, J. J.; Souza, E. B..** Alguns Aspectos na Modelagem Matemática e Computacional de Gliomas: A experiência da UFF em Volta Redonda. [II Encontro em Modelagem Matemática e Computacional do Crescimento Tumoral, LNCC, 2016.](#)
- **Alvarez, GB; Garcia, V.S.; Christo, E. S.; Neves, T. A.; Lobão, D.C.; Nuñez, Y. R.; Silva, J. J.; Jesus, J. C.; Souza, E. B..** Alguns comentários sobre dois modelos de crescimento de gliomas. [III Encontro em Modelagem Matemática e Computacional do Crescimento Tumoral, LNCC, 2017.](#)
- **Onias, T. C.; Christo, E. S.; Garcia, V.S.; Alvarez, GB.** Arima Analysis for Glioma Growth After Radiotherapy Treatment. [CILAMCE 2017 - XXXVIII Ibero-Latin American Congress on Computational Methods in Engineering, 2017, Florianópolis.](#)

## Nossos Estudos até o momento 3.

- **O.X. Barbosa.** Simulação Computacional do Crescimento de Gliomas Via Métodos Estocásticos. [Dissertação PPG-MCCT-UFF, 2018.](#)
  - **Otávio Xavier Barbosa, Wesley Luiz da Silva Assis, Vanessa da Silva Garcia, Gustavo Benitez Alvarez.** Simulação Computacional de Gliomas Via Métodos Estocásticos. [PCEN, submetido.](#)
- **L.M. da Silva.** Modelagem Computacional de Gliomas via Cadeias de Markov e Séries Temporais. [Dissertação PPG-MCCT-UFF, em andamento.](#)
  - **Larissa Miguez da Silva, Eliane da Silva Christo, Gustavo Benitez Alvarez.** Cadeias de Markov aplicada na modelagem computacional de gliomas. [CNMAC 2018 XXXVIII Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional, Campinas.](#)
  - **Larissa Miguez da Silva, Eliane da Silva Christo, Gustavo Benitez Alvarez, Vanessa da Silva Garcia.** Estudo de Diferentes Fracionamentos na Dose da Radioterapia para o Modelo PDGF-Driven Glioblastomas. [ENMC 2018 XXI Encontro Nacional de Modelagem Computacional, Búzios.](#)
- **P. M. Menezes.** Modelagem Computacional para Estudo do Crescimento do Glioma na Terapia BNCT. [Dissertação PPG-MCCT-UFF, em andamento.](#)

# 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.



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.*