

# A Matemática no Combate ao Câncer: Gliomas

Gustavo Benitez Alvarez

PPG-Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia  
Universidade Federal Fluminense

II WMap - 2º Workshop em Matemática Aplicada  
De 17 a 18 de Outubro de 2019, UFSJ, São João del-Rei, MG  
<https://ufsj.edu.br/wmap/>

# Tópicos

- 1 **Câncer - Gliomas - Síntese**
  - Alguns Conceitos Importantes
  - Gliomas - Peculiaridades
  - Algumas Terapias
- 2 **A Matemática no Combate a Gliomas**
  - Modelos Matemáticos de Câncer
  - Um Modelo Baseado em EDP
  - Um Modelo Baseado em Cadeias de Markov
- 3 **Outros Resultados do Grupo da UFF em Volta Redonda**
  - Mais Resultados do Modelo -1
  - Comparação entre Modelo -1 e Modelo -2

# Tópicos

- 1 **Câncer - Gliomas - Síntese**
  - Alguns Conceitos Importantes
    - Gliomas - Peculiaridades
    - Algumas Terapias
- 2 **A Matemática no Combate a Gliomas**
  - Modelos Matemáticos de Câncer
  - Um Modelo Baseado em EDP
  - Um Modelo Baseado em Cadeias de Markov
- 3 **Outros Resultados do Grupo da UFF em Volta Redonda**
  - Mais Resultados do Modelo -1
  - Comparação entre Modelo -1 e Modelo -2

# Câncer - Problema Interdisciplinar!

**Câncer**  $\left\{ \begin{array}{l} \text{Entender} \\ \text{Descrever} \\ \text{Curar} \end{array} \right\} \iff \text{Interdisciplinaridade}$

**Conhecimentos Diversos é Condição Necessária**



## Tabela de Áreas de Conhecimento 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 tem a contribuir e muito!**

# 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, Harvard University, e outros grupos.
- **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, LNCC (Encontro em Modelagem Matemática e Computacional do Crescimento Tumoral) e outros grupos.

# Amostra de Resultados da Interdisciplinaridade

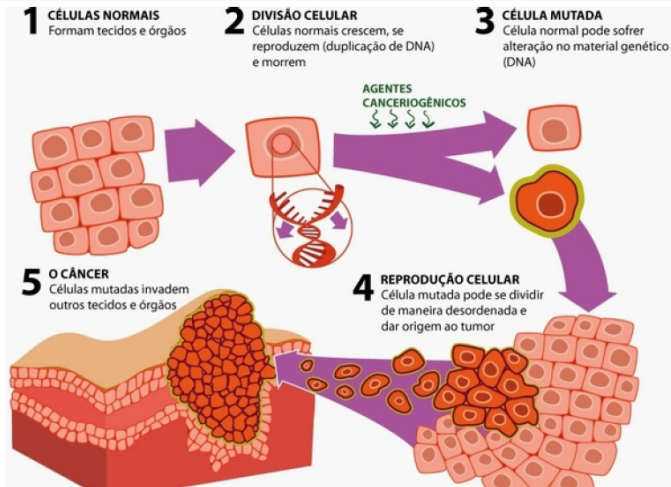
-  Nicola Bellomo, Mark Chaplain and Elena de Angelis.  
*Selected Topics in Cancer Modeling: Genesis, Evolution, Immune Competition and Therapy.*  
Birkhäuser, 2008.
-  Th.S. Deisboeck, G.S. Stamatakos.  
*Multiscale Cancer Modeling.*  
Chapman & Hall CRC Press: Mathematical & Computational Biology, 2011.

# Câncer - Síntese.

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

Fonte: INCA, [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br), acessado em 06/2014.

# Formação do câncer.



Fonte: L.M. da Silva. Modelagem Computacional de Gliomas via Cadeias de Markov e Séries Temporais. Dissertação UFF, 2019. Tua saúde. [www.tuasauade.com/como-surge-o-cancer/](http://www.tuasauade.com/como-surge-o-cancer/). Acessado em 19/04/2019.



# Tópicos

- 1 **Câncer - Gliomas - Síntese**
  - Alguns Conceitos Importantes
  - **Gliomas - Peculiaridades**
  - Algumas Terapias
- 2 **A Matemática no Combate a Gliomas**
  - Modelos Matemáticos de Câncer
  - Um Modelo Baseado em EDP
  - Um Modelo Baseado em Cadeias de Markov
- 3 **Outros Resultados do Grupo da UFF em Volta Redonda**
  - Mais Resultados do Modelo -1
  - Comparação entre Modelo -1 e Modelo -2

# Classificação de Gliomas.

- 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.

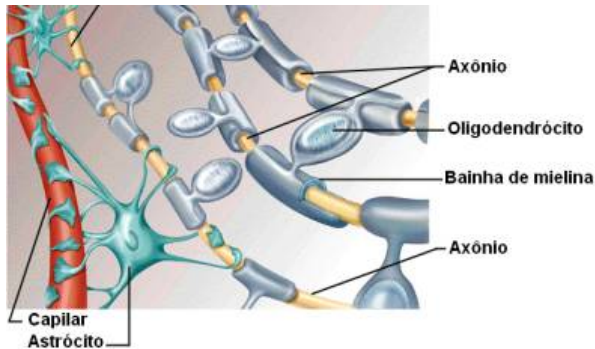
Fonte: INCA, [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br), acessado em 06/2014.

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

# Células da Glia ou 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.



# 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.**

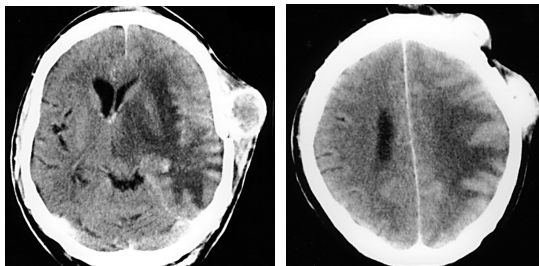
Fonte: INCA, [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br), acessado em 06/2014.

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

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

# Evidências de Metástase em Gliomas.

- **Metástases extracranianas de gliomas são ocorrências raras.** Entretanto, existem relatos de metástase 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

# Tópicos

- 1 **Câncer - Gliomas - Síntese**
  - Alguns Conceitos Importantes
  - Gliomas - Peculiaridades
  - **Algumas Terapias**
- 2 **A Matemática no Combate a Gliomas**
  - Modelos Matemáticos de Câncer
  - Um Modelo Baseado em EDP
  - Um Modelo Baseado em Cadeias de Markov
- 3 **Outros Resultados do Grupo da UFF em Volta Redonda**
  - Mais Resultados do Modelo -1
  - Comparação entre Modelo -1 e Modelo -2

# 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.**

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

Fonte: T. Yamamoto, K. Nakai and A. Matsumura. Boron neutron capture therapy for glioblastoma. Cancer Letters, 262:143–152, 2008.

# Tópicos

- 1 Câncer - Gliomas - Síntese
  - Alguns Conceitos Importantes
  - Gliomas - Peculiaridades
  - Algumas Terapias
- 2 **A Matemática no Combate a Gliomas**
  - **Modelos Matemáticos de Câncer**
  - Um Modelo Baseado em EDP
  - Um Modelo Baseado em Cadeias de Markov
- 3 Outros Resultados do Grupo da UFF em Volta Redonda
  - Mais Resultados do Modelo -1
  - Comparação entre Modelo -1 e Modelo -2



# Por Qué Modelos Matemáticos e/ou Computacionais?

Modelos Computacionais permitem:

- Simular vários cenários, que seriam mais caros ou impossíveis pela via experimental.
- Identificar e quantificar relações entre propriedades. Por exemplo, 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 do diagnóstico e tratamento.
  - Evitam submeter o paciente a diferentes esquemas de doses de radiações e/ou de drogas.
  - Auxiliam no planejamento e otimização do tratamento.
- Outros Insights.

# Tipos de Modelos para 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**  $\Rightarrow$  **Células individuais**  $\Rightarrow$  **Tecidos**  $\Rightarrow$  **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.

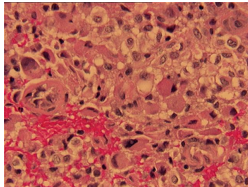
Fonte: Th.S. Deisboeck, G.S. Stamatakos, Multiscale Cancer Modeling. Chapman & Hall CRC Press: Mathematical & Computational Biology, 2011.

# As Três Escalas do Organismo para Modelar.

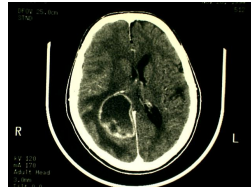
- **Escala Microscópica (Célula e interior)**: modelos discretos.
- **Escala Mesoscópica (Tecido celular)**: modelos discretos, contínuos, híbridos e/ou multi-escalas.
- **Escala Macroscópica (Cérebro)**: modelos contínuos, híbridos e/ou multi-escalas.



Célula



Tecido Cerebral



Glioblastoma no Cérebro

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

Fonte: **Glioblastoma no Cérebro**, 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.

# 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.

# Tópicos

- 1 Câncer - Gliomas - Síntese
  - Alguns Conceitos Importantes
  - Gliomas - Peculiaridades
  - Algumas Terapias
- 2 **A Matemática no Combate a Gliomas**
  - Modelos Matemáticos de Câncer
  - **Um Modelo Baseado em EDP**
  - Um Modelo Baseado em Cadeias de Markov
- 3 Outros Resultados do Grupo da UFF em Volta Redonda
  - Mais Resultados do Modelo -1
  - Comparação entre Modelo -1 e Modelo -2

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

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

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

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

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

- **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.
- Condição para diminuição do tumor  $\rho - T(x, t) < 0$ .
- **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.



# Discrepâncias no Tamanho do Glioma por Imagens.

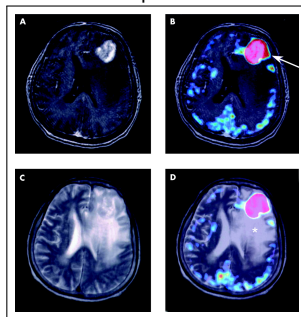
- **MRI** - Magnetic Resonance Imaging. **PET** - Positron Emission Tomography.
- **MET - PET** -  $^{11}\text{C}$  Methyl Methionine PET.
- **Vermelho** em **(B, D)**  $\Rightarrow$  área do tumor por MET maior que por Gd.  $\rightarrow$  em **(B)** ponto onde área por MET ultrapassa área por Gd. Em **(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



Fonte: 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.gfmer.ch/selected-images-v2/> (25/12/2015).

# Fracionamento de Dose para Radioterapia.

## 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.

# Aproximação pelo Método de Diferenças Finitas - I.

Derivadas Aproximadas por Diferenças Finitas em  $\Omega \subset \mathbb{R}^2$  para  $\frac{\partial c_l}{\partial t} = F(c_l, \frac{\partial^2 c_l}{\partial x^2}, \frac{\partial^2 c_l}{\partial y^2})$ :

- Derivada Temporal  $\frac{\partial c_l}{\partial t} = \frac{C_{i,j}^{k+1} - C_{i,j}^k}{\Delta t}$ , avançada no tempo com discretização  $\Delta t$  e índice  $k$ .

- Derivada Espacial Centrada de 2ª Ordem com discretização  $\Delta x$ ,  $\Delta y$  e índice  $i, j$

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

- Derivada Espacial Centrada de 2ª Ordem com discretização  $\Delta x$ ,  $\Delta y$  e índice  $i, j$

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

# Aproximação pelo Método de Diferenças Finitas - II.

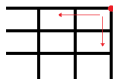
## Derivadas Aproximadas por Diferenças Finitas nos Contornos:

- Espacial Avançada de 2ª Ordem para pontos do tipo



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

- Espacial Atrasada de 2ª Ordem para pontos do tipo



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

# Aproximação pelo Método de Diferenças Finitas - III.

## Métodos Implícitos Obtidos:

- Método de Euler Implícito

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

Resultando num Sistema Linear de Equações Algébricas na forma

$\mathbf{A}C^{k+1} = C^k$ , onde  $\mathbf{A}$  é uma matriz quadrada de ordem  $N$  pentadiagonal, e  $C^{k+1}$  é o vetor incognita.

- Método de Crank-Nicolson

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

Resultando num Sistema Linear de Equações Algébricas na forma

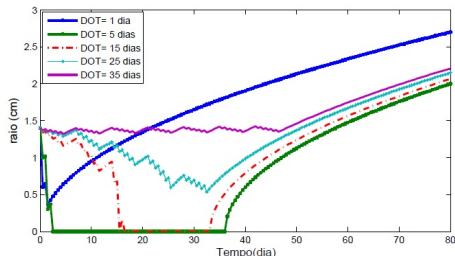
$\mathbf{B}C^{k+1} = \mathbf{D}C^k$ , onde  $\mathbf{B}$  e  $\mathbf{D}$  são matrizes quadradas de ordem  $N$  pentadiagonais, e  $C^{k+1}$  é o vetor incognita.

Estabilidade e Consistência garantem Convergência.

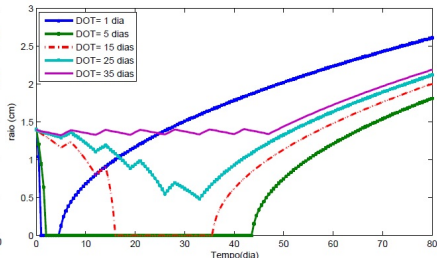
# Solução do Modelo -1 por Diferenças Finitas.

Melhor fracionamento de dose: fracionamento padrão ou Standard (DOT=5 dias).

Método de Euler



Método de Crank-Nicolson

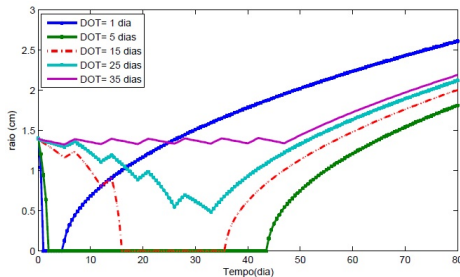


Evolução do raio do glioma durante 80 dias para todos os casos de Fracionamento de Dose (Problema 1D)

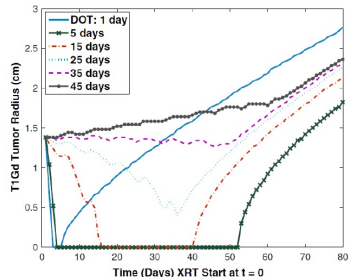
Fonte: J.J. da Silva. Modelagem Computacional Aplicada ao Tratamento do Câncer via Medicina Nuclear. Dissertação UFF, 2014.

# Validação da Solução do Modelo - 1.

Método de Crank-Nicolson (J.J. da Silva)



Rockne et al. (Swanson)



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

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

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.

# Tópicos

- 1 Câncer - Gliomas - Síntese
  - Alguns Conceitos Importantes
  - Gliomas - Peculiaridades
  - Algumas Terapias
- 2 A Matemática no Combate a Gliomas
  - Modelos Matemáticos de Câncer
  - Um Modelo Baseado em EDP
  - Um Modelo Baseado em Cadeias de Markov
- 3 Outros Resultados do Grupo da UFF em Volta Redonda
  - Mais Resultados do Modelo -1
  - Comparação entre Modelo -1 e Modelo -2



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

**Células Sadias:** Produção de proteínas para copiar o DNA, Duplicação dos cromossomos, Mitose ou divisão em duas cópias idênticas, Morte controlada.

**Células Cancerosas:** Sem morte controlada.

Modelo -2 usa dois tipos de células tumorais:

- Resistentes (SLRCs) e Sensíveis (DSCs).

A fração inicial ( $t = 0$ ) de DSCs/SLRCs é R.

SLRCs se reproduzem de duas formas:

- Simetricamente  $\Rightarrow$  2 SLRCs com taxa  $r_{SLRCs}$

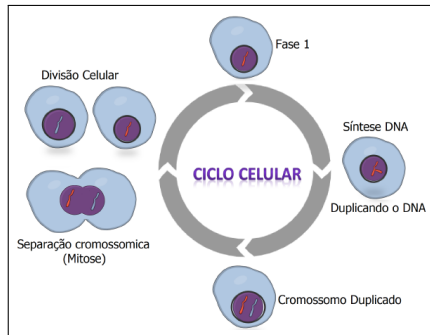
- Assimetricamente  $\Rightarrow$  1 SLRC e 1 DSC com taxa  $a_{SLRCs}$

Células DSCs e SLRCs transformam se nos dois sentidos:

- SLRCs gerando DSCs como indicado acima.

- Após irradiadas a fração  $\gamma$  de DSCs pode se reverter em

SLRCs com taxa  $\nu$ .



Fonte: L.M. da Silva. Modelagem Computacional de Gliomas via Cadeias de Markov e Séries Temporais. Dissertação UFF, 2019.

Fonte: S. d. C. F. Junior. Modelos de reação difusão para o crescimento de tumores. Tese, Doutorado UFMG, 2003.

# 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  $d_i$  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.

- 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  $R = N_1^{DSCs} / N_1^{SLRCs} = 20$ .
- 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. 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.

# Calibração do Modelo -2. Valores dos parâmetros.

## Premissas do Modelo e Parâmetros

- Para ajustar melhor os dados experimentais da sobrevida 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  $t_0$ :

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

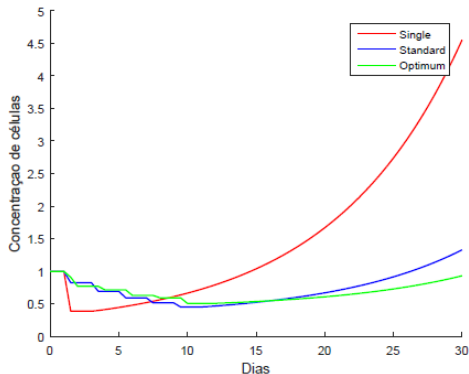
$0 < \gamma_0 < 1$  é a fração correspondente à dose inicial,  $\mu$  é o espaçamento entre doses que produz máxima fração de reversão e  $\sigma^2$  representa quão sensitivo é este máximo a cambios no espaçamento.

- 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 ou Standard.
- Prevê dois fracionamentos de dose com sobrevida 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.

## Solução do Modelo -2.

**Melhor fracionamento de dose: Optimum.** 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).



Número de células relativas durante 30 dias.

Fonte: [L.M. da Silva](#). Modelagem Computacional de Gliomas via Cadeias de Markov e Séries Temporais. Dissertação UFF, 2019.

# Tópicos

- 1 Câncer - Gliomas - Síntese
  - Alguns Conceitos Importantes
  - Gliomas - Peculiaridades
  - Algumas Terapias
- 2 A Matemática no Combate a Gliomas
  - Modelos Matemáticos de Câncer
  - Um Modelo Baseado em EDP
  - Um Modelo Baseado em Cadeias de Markov
- 3 Outros Resultados do Grupo da UFF em Volta Redonda
  - Mais Resultados do Modelo -1
  - Comparação entre Modelo -1 e Modelo -2



## Análise de Estabilidade Numérica pelo Método de von Neumann.

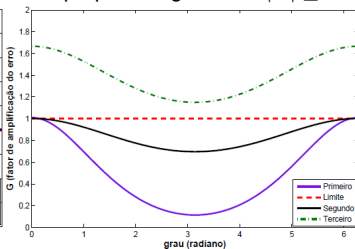
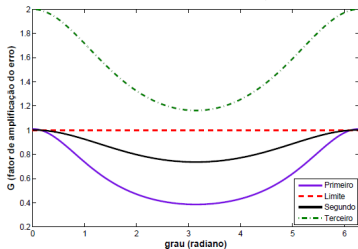
**Método de Diferenças Finitas:** Estabilidade e Consistência garantem Convergência.  
Fator Crescimento do Erro ( $G$ ): métodos de Euler Implícito e Crank-Nicolson.

$$G = \frac{1}{1 + [2\lambda(1 - \cos\theta) + R^* \Delta \bar{t}]},$$

$$G = \frac{1 - \left[ \lambda(1 - \cos\theta) + \frac{\Delta \bar{t} R^*}{2} \right]}{1 + \left[ \lambda(1 - \cos\theta) + \frac{\Delta \bar{t} R^*}{2} \right]}$$

onde  $\lambda = \frac{\Delta \bar{t} D^*}{\Delta \bar{x}^2}$ ,  $\theta = \kappa \Delta \bar{x}$  e  $\kappa$  é o número de onda. O pior caso  $\cos\theta = 1$  e  $R^* = -1$ .

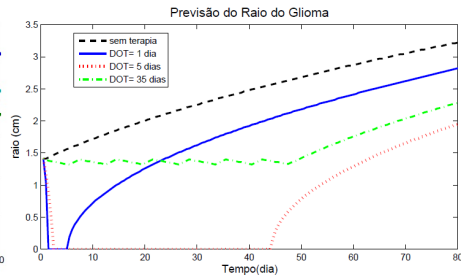
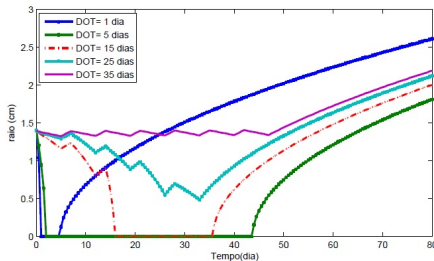
Ambos os métodos são instáveis, mas  $\Delta \bar{t}$  e  $\Delta \bar{x}$  apropriados garantem  $|G| \leq 1$ .



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

## Modelagem de Glioma por Séries Temporais!

- **Método de Suavização Exponencial de Holt com Erro Aditivo** pode modelar o crescimento de gliomas e ajudar no planejamento da radioterapia.
- O Nível de Confiança (ACF) desta modelagem é de 95% e o Erro Porcentual Médio Absoluto (MAPE) de 2%.
- Os dados foram adquiridos do **Modelo -1 baseado em EDP**.
- **Séries temporais podem** ser uma alternativa competitiva para **modelar a dinâmica de gliomas**.



### Método de Crank-Nicolson

### Série Temporal

Fonte: J.C. de Jesus. Modelagem do Crescimento de Glioma por Séries Temporais em Resposta à Radioterapia. Dissertação UFF, 2014.



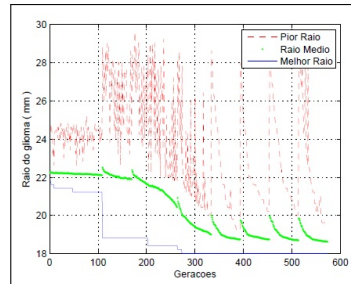
## Otimização do Fracionamento da Radioterapia via Algoritmos Genéticos (AG).

Vários testes para determinar: operadores de crossover e mutação, taxa de mutação, número de indivíduos na população inicial, número de filhos a cada geração, tamanho do grupo selecionado, e algoritmos de reposição e seleção.

A convergência do AG foi validada encontrando a melhor solução conhecida na literatura.

Convergência do Raio da Ppopulação

Melhor Tratamento Conhecido  $r=18$  mm

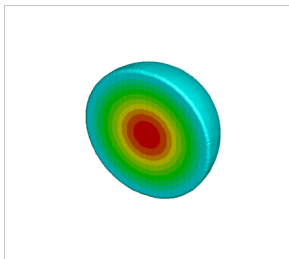


**Melhor fracionamento:** cinco doses iguais e aplicada em cinco dias consecutivos.

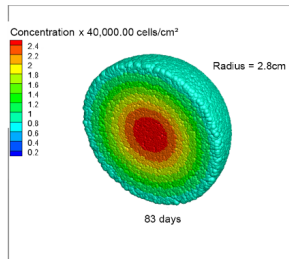
Fonte: E.B. de Souza. Otimização do Plano de Tratamento por Radioterapia em Paciente com Gliomas via Algoritmos Genéticos. [Dissertação UFF, 2015.](#)

## Modelagem de Gliomas com Métodos Estocásticos.

- **Metodologia para simular gliomas 3D resolvendo uma EDP 1D:** Modelo -1 (1D), Método do Cone Causal, Método de Monte Carlo.
- **Método do Cone Causal:** partindo da EDP 1D gera cascas esféricas homogêneas concêntricas.
- **Método de Monte Carlo:** gera uma heterogeneidade na concentração de células.
- A metodologia mostra uma **heterogeneidade no crescimento de gliomas** constatada na literatura.



(a) Causal Cone



(b) Causal Cone and Monte Carlo

Fonte: [O.X. Barbosa](#). Simulação Computacional do Crescimento de Gliomas Via Métodos Estocásticos. Dissertação UFF, 2018.

# Tópicos

- 1 Câncer - Gliomas - Síntese
  - Alguns Conceitos Importantes
  - Gliomas - Peculiaridades
  - Algumas Terapias
- 2 A Matemática no Combate a Gliomas
  - Modelos Matemáticos de Câncer
  - Um Modelo Baseado em EDP
  - Um Modelo Baseado em Cadeias de Markov
- 3 Outros Resultados do Grupo da UFF em Volta Redonda
  - Mais Resultados do Modelo -1
  - Comparação entre Modelo -1 e Modelo -2

# 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 abordagens diferentes para o mesmo problema?

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.

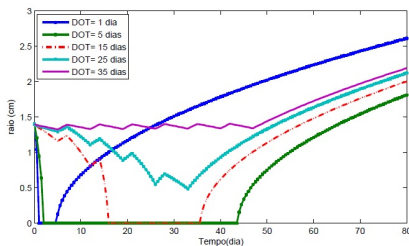
Fonte: K. Leder, K. Pitter, Q. LaPlant, D. Hambardzumyan, B. D. Ross, T. A. Chan, E. C. Holland and F. Michor. Mathematical modeling of PDGF-driven glioblastoma reveals optimized radiation dosing schedules, *Cell* 156, 603–616, January 30, 2014.

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.

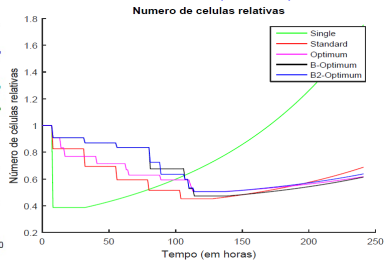
# Melhor Fracionamento de Dose dos Modelos.

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.

# 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  $t_0$ .**



# Parâmetros Livres dos Modelos.

## 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.

# 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).

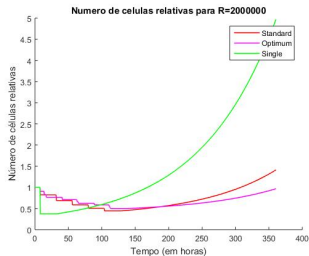
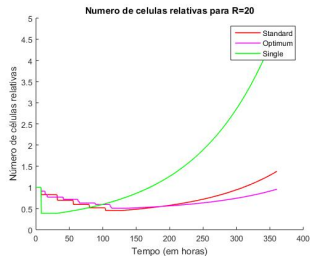
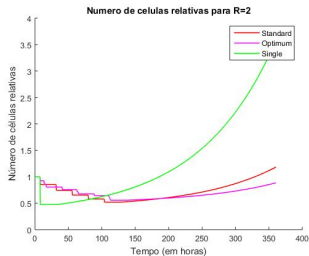
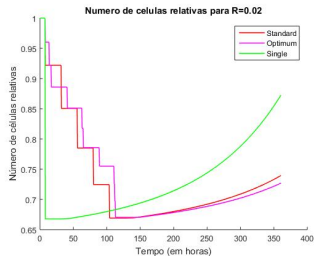
Fonte: H. Badri, K. Pitter, E. C. Holland, F. Michor, K. Leder. Optimization of radiation dosing schedules for proneural glioblastoma. Journal of Mathematical Biology, 72 (5), 1301–1336, April, 2016.

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

Simulado de várias formas variando apenas um parâmetro:

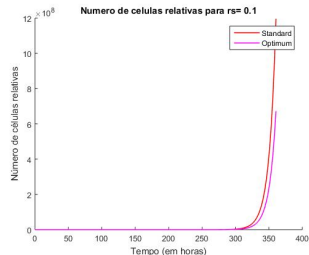
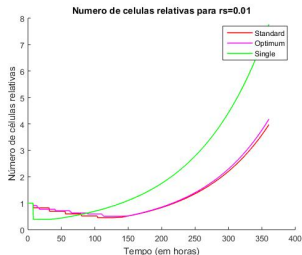
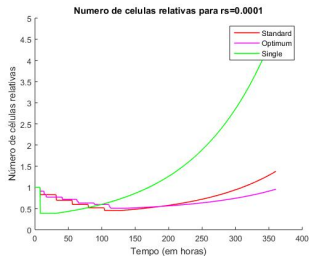
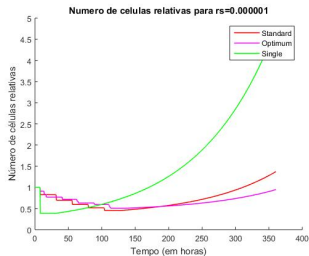
- Inicialmente a população de células resistente e cada vez menor  $R = N_1^{DSCs} / N_1^{SLRCs} = 2; 20; 2000; 2 \cdot 10^6$ . Entretanto,  $R(t) = N_t^{DSCs} / N_t^{SLRCs}$  sempre é função do tempo  $t$ .
- Taxa de proliferação das células DSCs e SLRCs após a saída de quiescência ( $r_{SLRCs}, r_{DSCs}$ ). 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).

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



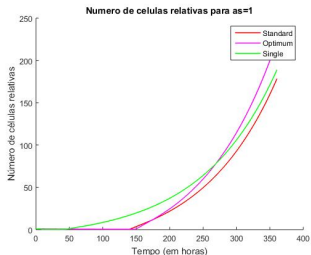
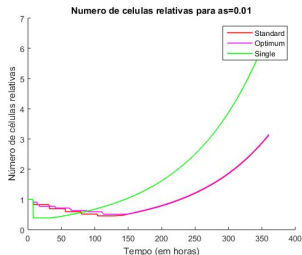
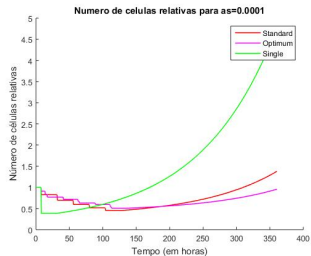
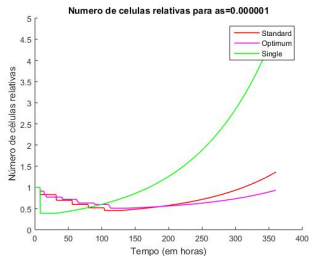
Pouca influência quando  $R > 2$ . Para  $0 < R < 1$  crescimento menor do tumor.

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



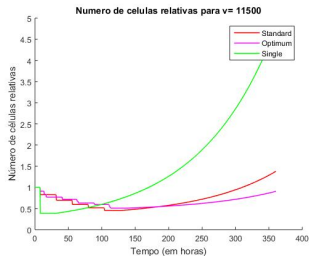
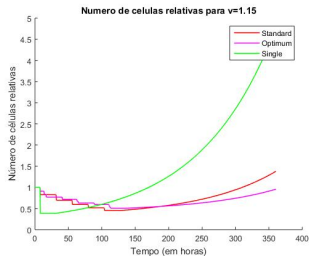
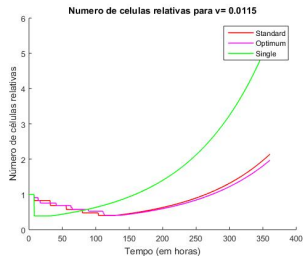
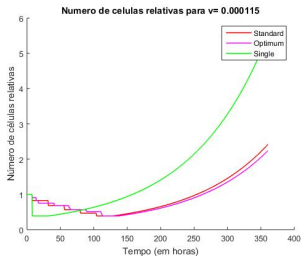
Quando  $r_{SLRCs}$  aumenta o fracionamento Standard e Ótimo se aproximam. Para  $r_{SLRCs} = 0,1$  há uma explosão

Parâmetro:  $a_{SLACS} = 0,000001; 0,0001; 0,01; 1$  (1/hr).



Quando  $a_{SLACS}$  aumenta o fracionamento Standard e Ótimo se aproximam. Para valores maiores o

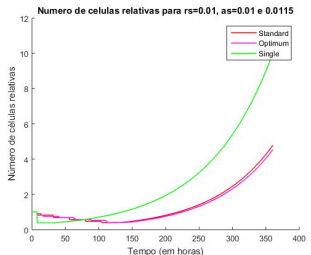
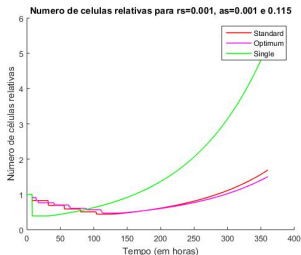
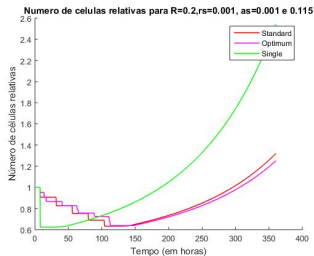
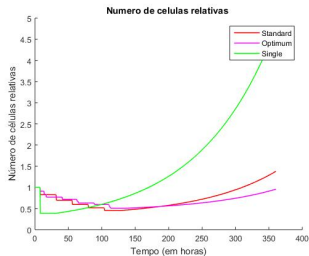
Parâmetro:  $\nu = 0,000115; 0,0115; 1, 15; 11500$  (1/hr).



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



# Parâmetros: Variação Simultânea de $R$ ; $r_{SLRCs}$ ; $a_{SLRCs}$ ; $\nu$ .



Nota-se claramente o papel determinante destes parâmetros biológicos no crescimento do tumor.



## 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 de laboratório e precisa de ajustes para ser individualizado. Sugere **fracionamento de dose diferente do padrão** como melhor tratamento.
- **Seria de grande valor ter acesso a dados clínicos ou experimentais.**

Obrigado pela Oportunidade!



# Livros, Tese, Dissertações e Artigos para Leitura I



V. S. Garcia.

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

Tese Doutorado UFRJ, 2009.





J.C. de Jesus, E.S. Christo, V.S. Garcia and G.B. Alvarez.

Time Series Analysis For Modeling Of Glioma Growth In Response To Radiotherapy.

*Revista IEEE América Latina*, 14:1532–1537, 2016.

# Livros, Tese, Dissertações e Artigos para Leitura II

-  J.C. de Jesus, E. S. Christo, G.B. Alvarez and V.S. Garcia.  
Modelagem do crescimento de glioma por séries temporais em resposta a radioterapia.  
*CNMAC 2015 XXXV Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional, Natal, 2015.*
-  J.J. da Silva, G.B. Alvarez, V.S. Garcia and D.C. Lobão.  
Modelagem Computacional do Crescimento de Glioma via Diferenças Finitas em Resposta a Radioterapia.  
*CNMAC 2016 XXXVI Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional, Gramado, 2016.*

# Livros, Tese, Dissertações e Artigos para Leitura III



E.B. Souza, T. A. Neves and G.B. Alvarez.

Estudo Sobre Otimização da Radioterapia em Pacientes com Gliomas.

*SBPO 2015 XLVII Simpósio Brasileiro de Pesquisa Operacional, Porto de Galinhas, 2015.*



O.X. Barbosa, W. L.S. Assis, V.S. Garcia and G.B. Alvarez.

Simulação Computacional de Gliomas Via Métodos Estocásticos.

*PECEN Pesquisa e Ensino em Ciências Exatas e da Natureza, submetido.*

# Livros, Tese, Dissertações e Artigos para Leitura IV



L.M. da Silva, E.S. Christo and G.B. Alvarez.

Cadeias de Markov aplicada na modelagem computacional de gliomas.

*CNMAC 2018 XXXVIII Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional, Campinas, 2018.*



Vários Autores.

Todos as listadas nas transparências.

*Várias Fontes.*