

Alguns comentários sobre modelos radiobiológicos aplicados a gliomas

Gustavo Benitez Alvarez,

C. S. L. Tavares, W. R. Telles.

PPG-Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia
Universidade Federal Fluminense

VIII Encontro em Modelagem Matemática e Computacional do Crescimento Tumoral, 2022

Tópicos

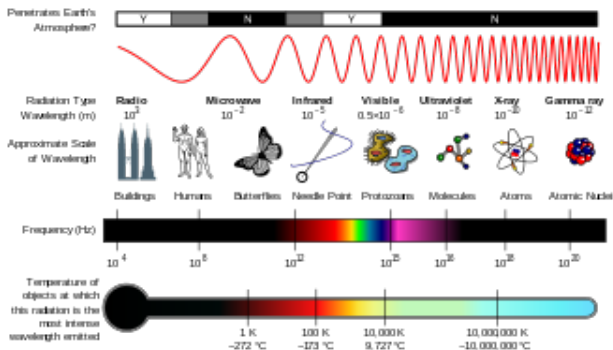
- 1 **Premissas**
 - Interação da radiação com a matéria
 - Quantificação da radiação
- 2 **Modelos radiobiológicos**
 - O modelo mais usado
 - Outros modelos
 - Fracionamento da dose
- 3 **Gliomas**
 - Síntese

Tópicos

- 1 **Premissas**
 - Interação da radiação com a matéria
 - Quantificação da radiação
- 2 **Modelos radiobiológicos**
 - O modelo mais usado
 - Outros modelos
 - Fracionamento da dose
- 3 **Gliomas**
 - Síntese

Diagrama do espectro electromagnético.

No Brasil a Radioterapia usa radiação electromagnética ionizante: raios X e Gama.



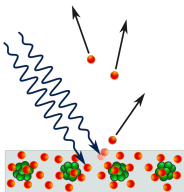
Fonte: https://en.wikipedia.org/wiki/Electromagnetic_spectrum (30/12/2021).

Física da radiação ionizante na radioterapia.

- Radioterapia usa radiações de baixa transferência de energia linear (LET), como raios X e raios Gama [1].
- Raios X e Gama tem energia suficiente para deslocar os elétrons atômicos, e são capazes de quebrar as ligações atômicas das moléculas, o que produz alterações químicas das células [1].
- A interação dos raios X e Gama com os átomos é descrita por três processos: **Efeito Fotoelétrico, Espalhamento Compton e Formação de Pares.**

Efeito Fotoelétrico (EF)

Um fóton incidente interage com um elétron das camadas internas do átomo ejetando o elétron do átomo. Como resultado se obtêm raios X característicos e elétrons Auger.



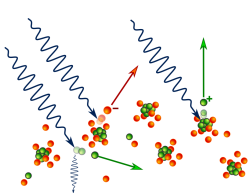
Ocorre, preferencialmente, quando a energia do fóton é $< 0,05$ MeV. Nestes casos o elétron orbital se mostra para o fóton como um elétron fortemente ligado ao núcleo atômico. Se a energia dos fótons é baixa o **EF** predomina no tecido.

Fonte: (30/12/2021)
https://en.wikipedia.org/wiki/Photoelectric_effect.

Os efeitos biológicos são determinados pelas excitações e ionizações nas moléculas de tecido, causadas pelo elétron ejetado. A probabilidade de ocorrer o **EF** depende fortemente do número atômico médio do tecido e da energia do fóton [1].

Espalhamento Compton (EC)

Um fóton incidente interage com um elétron do átomo cedendo parte de sua energia. Como resultado se obtêm o fóton espalhado com energia inferior e um elétron energizado que ioniza e excita as moléculas do tecido. O fóton espalhado continua provocando **EC** em outros elétrons até que escape do tecido ou ocorra o **EF**.



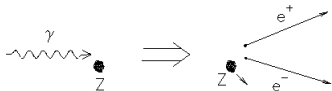
Preferencialmente, ocorre com fóton de energia na faixa de $[0,1; 10]$ MeV. Nestes casos o elétron orbital se mostra para o fóton como um elétron livre. Se a energia dos fótons é intermediária o **EC** predomina no tecido.

Fonte: (30/12/2021)
https://en.wikipedia.org/wiki/Compton_scattering.

A probabilidade de ocorrer o **EC** depende fracamente da energia do fóton e quase não depende do número atômico do tecido [1].

Formação de Pares (FP)

Um fóton incidente interage com o núcleo atômico cedendo toda sua energia para o surgimento de um par elétron-pósitron (matéria-antimatéria). Quando o pósitron desacelera é aniquilado por um elétron, produzindo dois fótons de 0,511 MeV.



Fonte: https://en.wikipedia.org/wiki/Pair_production.
(30/12/2021)

Ocorre para energias do fóton acima de 1,02 MeV (limiar). Nestes casos surge o par e posteriormente o pósitron junto com outro elétron são convertidos em dois fótons. O par elétron-pósitron interage com átomos e moléculas do tecido que provocam efeitos biológicos.

A probabilidade de ocorrer a **FP** depende do número atômico médio do tecido e aumenta lentamente com a energia do fóton. A chance de ocorrer a **FP** só é maior que **EC** quando a energia do fóton supera os 20 MeV. [1]

Tópicos

- 1 **Premissas**
 - Interação da radiação com a matéria
 - **Quantificação da radiação**
- 2 **Modelos radiobiológicos**
 - O modelo mais usado
 - Outros modelos
 - Fracionamento da dose
- 3 **Gliomas**
 - Síntese

Transferência Linear de Energia (LET) [1].

Elétrons são colocados em movimento como resultado da interação dos fótons com o tecido. Estes elétrons ionizam e excitam os átomos e moléculas do tecido deixando uma trilha até que são completamente detidos.

LET da radiação: é a quantidade de energia depositada por unidade de comprimento nesta trilha das partículas.

O LET permite estimar a Eficácia Biológica Relativa (RBE) de cada tipo de radiação, ou seja, é uma medida da qualidade de radiação.

Raios X e Gama são radiações com baixo LET. Por exemplo, raios gama de Cobalto-60 com energia média 1,25 MeV tem LET aproximado de 0,25 keV/ μ m.

Partículas Alfa são radiações com alto LET. Por exemplo, uma partícula Alfa de 2 MeV tem LET aproximado de 250 keV/ μ m.

O conceito de LET apresenta limitações para volumes subcelular do tecido.

Transferência de energia - Kerma e Dose Absorvida [1].

A transferência de energia dos fótons para o tecido ocorre em dois estágios:

1- Um elétron é colocado em movimento devido à interação do fóton com o átomo. Estágio estimado pelo **Kerma**.

2- O meio absorve a energia cinética deste elétron com excitações e ionizações. Estágio estimado pela **Dose Absorvida**. É considerado mais importante na compreensão dos Efeitos Radiobiológicos.

Kerma ($K = dE_{tr}/dm$): energia cinética transferida do foton para os eletrons num elemento de volume de massa dm (pontual).

Dose Absorvida: quantidade de energia absorvida por unidade de massa (numa distância igual ao alcance do elétron). Pode ser estimada experimentalmente com métodos de ionização de gás, calorimetria e técnicas termoluminescentes.

Dose Absorvida pode ser menor que o **Kerma** devido à falta de equilíbrio das partículas carregadas, bremsstrahlung escapando do meio, etc.

Efeitos químicos após a absorção de energia [1].

Eventos químicos, anteriores aos efeitos biológicos, ocorrem durante a completação dos dois estágios de transferência de energia dos fótons para o tecido.

Radiólise da Água: Considerando que as células são compostas por mais de 70% de água, é admitido que a maior parte da absorção de energia ocorre na água.

Várias reações químicas acontecem originando três importantes espécies reativas que atacam as moléculas da célula, levando à produção de danos biológicos: Elétron Aquoso (45%), Radical Livre OH (45%), Radical Livre H (10%).

Acredita-se que o radical OH seja o mais eficaz das três espécies em causar danos.

Efeitos biológicos [1].

Os danos celulares ocorrem por Efeitos Diretos e Indiretos da radiação.

Efeitos Diretos: o dano biológico é consequência da interação direta entre as partículas carregadas e a molécula de DNA.

Efeitos Indiretos: o dano biológico pode ser mediado pela produção de radicais livres.

Fortes evidências indicam que o DNA é o local mais crítico para o dano letal. Porém, outros locais como a membrana nuclear ou o complexo de membrana do DNA também são importantes.

Para raios X e Gama cerca de 2/3 dos efeitos biológicos são produzidos pelos Efeitos Indiretos.

Quando a radiação muda de baixo para alto LET, o equilíbrio muda de Efeitos Indiretos para Efeitos Diretos.

Conceitos Radiobiológicos [1].

Experimentos com morte celular induzida por radiação evidenciam Princípios e Conceitos Radiobiológicos, que são aplicados à mutagênese, carcinogênese e à morte celular. Porém, isto não é conhecido por completo.

1- O principal alvo para a morte celular induzida por radiação é o DNA.

*2- A relação **Dose (D)** - **Resposta (R)** com a morte celular como ponto final (endpoints). Para radiações com baixo LET frequentemente se aproxima por uma função linear quadrática (1932 aberrações cromossômicas que conduzem a morte ou ativação do oncógene): $R = \alpha D + \beta D^2$.*

A importância relativa dos termos lineares e quadráticos varia dependendo do tipo de células e tecidos. A razão α/β pode variar de 1 Gy a mais de 10 Gy. Esta razão corresponde à dose na qual as contribuições linear e quadrática são iguais para o efeito biológico de morte celular.

Fixada a célula e o tecido quando o LET aumenta α/β aumenta.

Conceitos Radiobiológicos [1].

A Sobrevivência celular ($S = 1 - R$) se aproxima de uma exponencial da **Dose** para radiações com muito alto LET. Já para a Carcinogênese em animais de laboratório foram relatadas várias relações.

Para altas doses há a complicação de um equilíbrio entre o aumento da transformação celular e o aumento da morte celular.

O modelo **Linear-Quadrático** indica que a relação **Dose-Resposta** tem uma predominância de **eventos proporcionais à dose (single-track) em baixas doses e baixas taxas de dose**, e de **eventos proporcionais ao quadrado da dose (two-track) em altas doses e altas taxas de dose**.

O modelo é questionado com base em dados com raios X suaves (altamente eficazes biologicamente). Modelos alternativos têm sido propostos. Por exemplo, supondo que todo o dano biológico é resultado de efeitos single-track, incluindo um processo de reparo que satura em doses altas.

Experimentos biológicos indicando o modelo mais adequado ainda não são convincentes.

Conceitos Radiobiológicos [1].

3- *A consequência biológica de uma determinada dose de radiação varia com a qualidade da radiação.*

A **Eficácia Biológica Relativa (RBE)** de muitos tipos de radiação varia com o LET da radiação, dose, taxa de dose, tipo de célula ou tecido, e com o ponto final considerado (morte celular, mutagênese, carcinogênese, etc.).

Na Proteção Radiológica o fator de **Qualidade (Q)** é usado no lugar de **RBE**.

4- *A sensibilidade da célula à radiação varia em função de seu estágio no ciclo celular.*

Tendo a morte celular como ponto final, as células são mais sensíveis na fase G2 ou na mitose, e são mais resistentes durante a fase de síntese de DNA.

Tendo a mutagênese como ponto final, resultados indicam que a fase G1 é a mais sensível do ciclo.

Conceitos Radiobiológicos [1].

5- O efeito de uma determinada Dose pode ser muito influenciado pela Taxa de Dose.

Tendo a morte celular como ponto final, a eficácia de uma determinada **Dose** tende a diminuir com a diminuição da **Taxa de Dose**. Isto também parece ser válido para a mutagênese e carcinogênese como ponto final.

Existe o importante problema prático de estimar os efeitos da taxa de dose na análise dos riscos de um câncer específico. Existem poucos dados humanos que permitem uma estimativa do **Fator de Eficácia da Taxa de Dose (DREF)**.

É aceito que baixa dose de radiação provoca os chamados Efeitos Tardios que dependem das características físicas da radiação e de fatores biológicos.

Conceitos Radiobiológicos [1].

6- *Vários produtos químicos modificam a resposta da célula à radiação.*

Tendo a morte celular como ponto final, o oxigênio e outros agentes tendem a sensibilizar as células aos efeitos de uma determinada dose de radiação. Os sequestradores de radicais tendem a proteger as células.

Existem poucas evidências indicando que as mesmas considerações se apliquem à mutagênese e à carcinogênese.

7- *Existem modificadores biológicos (hormônios, promotores de tumor, inibidores de protease) que influenciam pouco na morte celular, mas muito na carcinogênese, a transformação celular oncogênica ou ambas, e sua contraparte in vitro.*

Conceitos Radiobiológicos: RBE [1].

A **Dose Absorvida** é bem correlacionada com o **Efeito Biológico** para um mesmo tipo de radiação. Porém, uma Dose Absorvida de raios X não resulta necessariamente no mesmo Efeito Biológico que a mesma Dose de nêutrons ou partículas alfa.

Isto motivou o conceito de **Eficácia Biológica Relativa (RBE)**: razão inversa das Doses de cada radiação (D_2/D_1) necessárias para produzir o mesmo Efeito Biológico quando as relações Dose-Resposta são as mesmas para as duas radiações.

É assumido a mesma Eficácia Biológica para todos os fótons e elétrons. Porém, existem evidências experimentais que negam isto.

A **RBE** é afetada por vários fatores: 1- Qualidade de radiação (**LET**), 2- **Taxa de Dose e Fracionamento**, 3- **Sistema Biológico** e/ou **Ponto Final** considerado.

Tópicos

- 1 **Premissas**
 - Interação da radiação com a matéria
 - Quantificação da radiação
- 2 **Modelos radiobiológicos**
 - O modelo mais usado
 - Outros modelos
 - Fracionamento da dose
- 3 **Gliomas**
 - Síntese

Modelo Linear-Quadrático (LQ) [2].

O mais escolhido para estimar os efeitos da radioterapia na clínica.

A relação **Dose-Resposta** para a morte celular é

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)},$$

onde S é a fração de células sobreviventes à dose D . Os parâmetros α e β são obtidos para cada tipo de célula ajustando a curva aos dados experimentais.

Existem incertezas nos valores dos parâmetros α e β .

Interpretações radiobiológicas tem sido feitas para α e β .

Os parâmetros obtidos quando se usa apenas a radiação podem não ser os mesmos nos casos de terapia combinada.

Modelo Linear-Quadrático (LQ) [2,3].

O modelo LQ "ajusta bem" os dados experimentais na faixa de dose de 1 a 6 Gy.

Fora desta faixa o ajuste não é tão bom e seu uso exige cautela.

Há incertezas para doses maiores que as convencionais ($\approx 2\text{Gy}$) por fração.

Há incertezas quando o tempo de tratamento é grande o suficiente para desconsiderar a cinética do reparo de dano subletal.

No século XXI foram propostos outros modelos radiobiológicos.

Tópicos

- 1 Premissas
 - Interação da radiação com a matéria
 - Quantificação da radiação
- 2 Modelos radiobiológicos
 - O modelo mais usado
 - **Outros modelos**
 - Fracionamento da dose
- 3 Gliomas
 - Síntese

Alguns modelos radiobiológicos [3].

1- **Linear-Quadrático (LQ)** 1966, $S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$

2- **Linear-Quadrático-Linear (LQL)** 1994,

$$S = \begin{cases} e^{-(\alpha D + \beta D^2)} & \text{se } D \leq D_T \\ e^{-(\alpha D_T - \beta D_T^2 + \gamma(D - D_T))} & \text{se } D \geq D_T \end{cases}$$

3- **Padé Linear Quadratic (PLQ)** 2011, $S = e^{-\frac{(\alpha D + \beta D^2)}{(1 + \gamma D)}}$

4- **Reparável Condicionalmente Reparável (RCR)** 2003, $S = e^{-aD} + bDe^{-cD}$

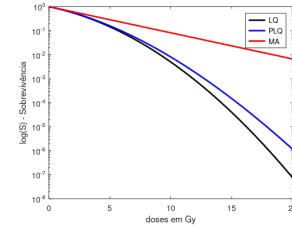
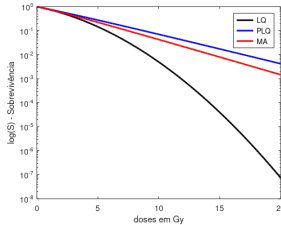
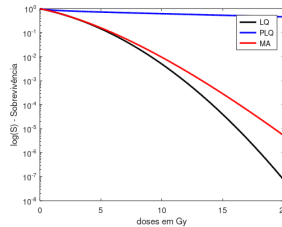
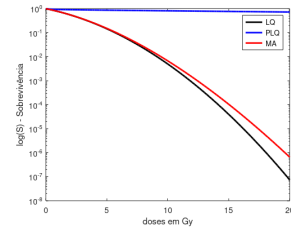
5- **Curva de Sobrevivência Universal (USC)** 2008,

$$S = \begin{cases} e^{-(\alpha D + \beta D^2)} & \text{se } D \leq D_T \\ e^{\left(\frac{-D + D_q}{D_0}\right)} & \text{se } D \geq D_T \end{cases}, D_T = \frac{2D_q}{1 - \alpha D_0}, \beta = \frac{(1 - \alpha D_0)^2}{4D_0 D_q}$$

6- **Kavanagh e Newman (KN)** 2008, $S = e^{-[K_0 D (1 - e^{-K_0 G D})]}$

7- **McKenna e Ahmad (MA)** 2009, $S = e^{-(\alpha D + \frac{\beta D^2}{(1 + \beta D / \gamma)})}$

Modelos LQ, PLQ e MA.



Parâmetros de glioblastomas iguais para todos os modelos: $\alpha = 0.241$, $\alpha/\beta = 8.31$ e $\gamma = 2.5, 1.0, 0.1, 0.01$.

Tópicos

- 1 **Premissas**
 - Interação da radiação com a matéria
 - Quantificação da radiação
- 2 **Modelos radiobiológicos**
 - O modelo mais usado
 - Outros modelos
 - **Fracionamento da dose**
- 3 **Gliomas**
 - Síntese

Controle Local do Tumor (LTC) [2].

Um tumor é controlado localmente quando todas as suas células clonogênicas (células que proliferaram após radioterapia) são inativadas.

Cinco fatores (5 Rs da radioterapia) influenciam o LTC após radioterapia fracionada:

- **Recuperação de danos subletais:** trata do reparo e da recuperação das células (Efeito da taxa de dose, Fracionamento).
- **Redistribuição do ciclo celular:** trata da radiosensibilidade das células no ciclo celular.
- **Repovoamento celular:** trata do repovoamento de células tumorais clonogênicas que ocorre durante a radioterapia fracionada que reduz a eficácia do tratamento.
- **Reoxigenação tumoral:** trata dos níveis de oxigenação das células tumorais. A radiação mata mais as células tumorais melhores oxigenadas. Tumores mais oxigenados respondem melhor à radioterapia fracionada do que os menos oxigenados.
- **Radiossensibilidade celular intrínseca:** trata da diferente tolerância dos tecidos à irradiação fracionada.

Formulações para estimar o Isoefeito [2].

O efeito de uma dose D é menor que duas frações ($D = d + d$) aplicadas em momentos diferentes com algumas horas de intervalo.

Dose Total Equiefetiva ou Isoefetiva (DTE) é a dose que provoca um efeito biológico equivalente a um determinado fracionamento.

A fórmula matemática entre **DTE** e dose por fração d é fundamental para otimizar biologicamente a radioterapia (dose por fração, número de frações).

Existem tumores com tecidos de resposta rápida e/ou tardia. Experimentos mostram que a **DTE** aumenta mais rapidamente quando d diminui para efeitos tardios do que para efeitos precoces.

Cada modelo radiobiológico gera fórmulas para relacionar o Isoefeito com um fracionamento específico (mais usado Modelo LQ).

Existem várias formulações para estimar o Isoefeito (BED, ETD, EQD2, TE). Elas permitem comparar diferentes fracionamentos que são isoefetivos. Todas as formulações são baseadas em suposições semelhantes.

Formulações do IsoEfeito [2].

Estudos radiobiológicos mostram que cada fração d num esquema de n doses ($D = nd$) é igualmente eficaz. Assim, o efeito E de n frações é quantificado como $E = -n \ln(S(d))$.

Usando o modelo LQ temos $E = \alpha D(1 + \frac{\beta}{\alpha} d)$ ou $D = \frac{\frac{E}{\alpha}}{[1 + (\frac{\alpha}{\beta})]}$.

1- **Dose Total Extrapolada (DTE)** e **Dose Biologicamente Efetiva (BED)** são matematicamente equivalentes: $BED = \frac{E}{\alpha} = D(1 + \frac{d}{\alpha/\beta})$.

2- **Dose Equivalente em Frações de 2 Gy (EQD2)** e **Dose Total Normalizada (NTD)** são matematicamente equivalentes: $EQD2 = D \frac{d+\alpha/\beta}{2+\alpha/\beta}$. **EQD2** é a dose total em frações de 2 Gy biologicamente equivalente a dose total $D = nd$ em n frações de d .

A relação entre **BED** e **EQD2** é $BED = EQD2(1 + \frac{2}{\alpha/\beta})$.

3- **Efeito Total (TE)**: $TE = \frac{E}{\beta} = D(\frac{\alpha}{\beta} + d)$.

Hipofracionamento e Hiperfracionamento [2].

Fracionamento Convencional: Fracionamento com doses diárias de 1,8 a 2 Gy e cinco frações por semana.

Hipofracionamento: Fracionamento com $d > 2$ Gy (Hipo => menos frações de doses).

Hiperfracionamento: Fracionamento com $d < 2$ Gy (Hiper => mais frações de doses).

Tecidos com $\alpha/\beta \in [1; 4]$ Gy são considerados de resposta tardia. Nestes tecidos o hiperfracionamento deve ter pouco ou nenhum ganho terapêutico e o hipofracionamento prevê um ganho terapêutico.

Tecidos com $\alpha/\beta \in [8; 15]$ Gy são considerados de resposta precoce. Nestes tecidos o hiperfracionamento prevê um ganho terapêutico e o hipofracionamento uma perda terapêutica.

Glioblastomas multiformes possuem $\alpha/\beta \in [8; 10]$ Gy, e são muito resistentes à radioterapia. Não são controlados mesmo com doses altas de 70 Gy.

Radioterapia Hipofracionada Guiada por Imagem [4].

Usa altas doses de radiação de uma ou poucas frações com grande precisão no alvo tumoral. Por exemplo, uma única dose de radiação ablativa de até 24 Gy em pequenos tumores intracranianos.

O IsoEfeito estimado pelo modelo LQ é impreciso em altas doses, porque o modelo LQ sobreestima a morte celular nesta faixa. Também, α/β do modelo LQ depende da dose e são imprecisos em altas doses.

- Radiocirurgia baseada em GammaKnife (Stereotactic Radiosurgery (SRS)).
- Radiocirurgia Estereotáxica (SRS) com uso de um acelerador linear modificado.
- Radioterapia Estereotáxica Corporal (Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT)) usa de uma a cinco doses altas de radiação ablativa em alvos fora do cérebro (pulmão, coluna etc.).
- Novas técnicas de Braquiterapia de Alta Taxa de Dose (High-Dose Rate (HDR)) usa frações de grandes doses em curtos períodos de tempo controlada por computador.

Tópicos

- 1 **Premissas**
 - Interação da radiação com a matéria
 - Quantificação da radiação
- 2 **Modelos radiobiológicos**
 - O modelo mais usado
 - Outros modelos
 - Fracionamento da dose
- 3 **Gliomas**
 - Síntese

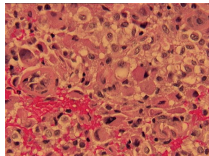
Peculiaridades.

- **Tumores cerebrais primários** que surgem nas **células gliais** (**Astrócitos**, **Oligodendrócitos** e **Micróglias**) 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.
- Tratamento Convencional no Brasil: Ressecção Cirúrgica, Radioterapia e/ou Quimioterapia.
- Frequente em indivíduos entre 45 e 60 anos com **Diâmetro Médio Letal: 6 cm.**

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

Glioblastoma Multiforme: Peculiaridades.

- Muito invasivo e rápido crescimento com 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 dependem do tamanho e localização do tumor: dores de cabeça, convulsões, perda de memória, alteração comportamental, problema na fala, alterações cognitivas, perda de movimento, etc.
- Raramente faz metástase.



Tecido Cerebral



Cérebro

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

Comentários Finais.

- Existem vários modelos **Radiobiológicos** para a sobrevivência celular.
- O sucesso da radioterapia depende da determinação precisa dos **Parâmetros Livres** destes modelos.
- Existem várias formulações para estimar o **IsoEfeito** no fracionamento da dose.
- Dados clínicos ou experimentais são escassos.
- 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 Perturbation Theory to Sensitivity Analysis in Boron Neutron Capture Therapy. [International Nuclear Atlantic Conference - INAC, 2011, Belo Horizonte.](#)
- 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 2014 XXXV Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional, Natal.](#)
 - 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, v. 3, p. 199-215, 2019.](#)
- **L.M. da Silva.** Modelagem Computacional de Gliomas via Cadeias de Markov e Séries Temporais. [Dissertação PPG-MCCT-UFF, 2019.](#)
 - **Silva, L. M; Alvarez, G. B.; Christo, E. S.; Pelén Sierra, G. A.; Garcia, V. S..** Time series forecasting using ARIMA for modeling of glioma growth in response to radiotherapy. [SEMINA. Ciências Exatas e Tecnológicas, v. 42, p. 3-12, 2021.](#)
 - **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.](#)

Nossos Estudos até o momento 4.

- **G. B. Alvarez, L. M. da Silva, E. S. Christo, V. S. Garcia.** Dois modelos matemáticos para o crescimento de gliomas. [V Encontro em Modelagem Matemática e Computacional do Crescimento Tumoral, LNCC, 2019.](#)
- **P. M. Menezes.** Modelagem Computacional para Estudo do Crescimento do Glioma na Terapia BNCT. [Dissertação PPG-MCCT-UFF, 2020.](#)
- **C. S. L. Tavares.** Estudo comparativo de modelos radiobiológicos para radioterapia na modelagem computacional de gliomas. [Dissertação PPG-MCCT-UFF, em andamento.](#)

Livros, Tese, Dissertações e Artigos para Leitura I

-  [1] National Research Council.
Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR V.
The National Academies Press, 1990.
-  [2] Michael C. Joiner and Albert J. Van der Kogel.
Basic clinical radiobiology. Fifth edition.
CRC Press/Taylor & Francis Group, 2019.
-  [3] Bahram Andisheh
Improving the therapeutic ratio of stereotactic radiosurgery and radiotherapy.
Ph. D. Thesis, Stockholm University, 2012.

Livros, Tese, Dissertações e Artigos para Leitura II



[4] Jian Z. Wang, Zhibin Huang, Simon S. Lo, William T. C. Yuh and Nina A. Mayr.

A Generalized Linear-Quadratic Model for Radiosurgery, Stereotactic Body Radiation Therapy, and HighDose Rate Brachytherapy.

Science Translational Medicine, 39:39–48, 2010.