



08 a 11 de Outubro de 2018
Instituto Federal Fluminense
Búzios - RJ

ESTUDO DE DIFERENTES FRACIONAMENTOS NA DOSE DA RADIOTERAPIA PARA O MODELO PDGF-DRIVEN GLIOBLASTOMAS

Larissa Miguez da Silva¹ - larissamiguez@id.uff.br

Eliane Da Silva Christo¹ - elianechristo@id.uff.br

Gustavo Benitez Alvarez¹ - benitez.gustavo@gmail.com

Vanessa da Silva Garcia¹ - vanessa.sgarcia@gmail.com

¹ UFF, PPG - Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia - Volta Redonda, RJ, Brazil

Resumo. *Câncer é uma doença em que as células anormais se dividem incontrolavelmente e destroem o tecido do corpo. Existem vários tipos de câncer, classificados conforme sua localização inicial. Em particular, os gliomas são tumores cerebrais bastante agressivos, com rápido crescimento e invisibilidade retratado na taxa de 92% de fatalidade. Devido a essa enorme taxa, modelos matemáticos são estudados para melhorar a eficácia do tratamento e aumentar a sobrevida do paciente. Este trabalho, tem como objetivo simular computacionalmente a evolução do crescimento do glioma em resposta à radioterapia, a partir de um modelo contínuo, baseado em cadeias de Markov. Com base neste modelo, contribuir no tratamento de gliomas fornecendo um cronograma de radioterapia mais eficaz, diminuindo a população de células cancerígenas e assim, aumentando a sobrevida do paciente. Sendo assim, foi encontrado um fracionamento de dose melhor que o encontrado pelos autores do modelos em estudo.*

Palavras-Chaves: *Modelagem Computacional, Glioblastoma, Otimização, Radioterapia.*

1. INTRODUÇÃO

O homem possui bilhões de células. À medida que as células velhas morrem, outras se dividem para formar novas células. Esse processo ocorre no corpo humano várias vezes por dia. O câncer começa quando algumas células do corpo se tornam anormais, se multiplicam fora de controle e substituem as células normais. Essas células são chamadas cancerígenas e não se comportam como as células normais, podendo crescer e se dividir mais rapidamente, ou até viver por mais tempo.

Os gliomas são o tipo de câncer intracraniano mais frequente do sistema nervoso central, possuem origem nas células gliais e se caracterizam por não fazerem metástase. Gliomas de alto grau são muito invasivos e possuem rápido crescimento. Depois do diagnóstico e tratamentos, o tempo médio de sobrevivência é de 10 a 12 meses e poucos pacientes têm sobrevida além de três anos (Inca (2016)).

Em virtude da taxa de sobrevida ser baixa, modelos matemáticos tem sido propostos para modelar o crescimento de gliomas e auxiliar na elaboração e planejamento do tratamento. Tais modelos permitem otimizar a terapia sem expor o paciente a grandes riscos, e desta forma aumentar o tempo de sobrevida do mesmo.

No que se refere as terapias, pôde-se alcançar resultados melhores, se comparados ao praticado nos tratamentos atuais. Com base nisso, o objetivo principal deste trabalho é analisar o modelo proposto por Franziska Michor em (Dolgin (2014)), utilizando cadeias de Markov em tempo contínuo. E com base nestas análises, verificar possíveis tratamentos que possam diminuir o número de células cancerígenas dos pacientes. Além disso, futuramente, utilizar conceitos matemáticos para a validação dos cronogramas propostos e aplicar Séries Temporais para uma previsão futura e finalmente, compara-lo com outros modelos.

2. MODELO PDGF-DRIVEN GLIOBLASTOMA

Três características na biologia de Glioblastomas podem impactar as terapias. A primeira delas é que Glioblastomas se enquadram em vários subgrupos moleculares podendo ser Pro-neural Glioblastomas (abnormal Platelet-Derived Growth Factor-PDGF- signaling), Classical Glioblastomas (canonical Epidermal Growth Factor Receptor-EGFR- amplification), Mesenchymal Glioblastomas (common loss of NF1 function). Segundo, podemos considerar o desenvolvimento e uso de modelos de glioblastomas em ratos geneticamente manipulados que fornecem modelos geneticamente e histologicamente "precisos" destes subtipos moleculares de glioblastomas. E finalmente, por ultimo, podemos considerar diversos trabalhos que descrevem um subconjunto de células de gliomas que compartilham muitas características com células-tronco (stem cells). Estas células são preferencialmente resistentes à radiação e temozolomida (temozolomide) e são consideradas uma causa subjacente da recorrência da doença.

Assim, com o intuito de identificar horários ótimos capazes de melhorar a eficácia da radiação em um modelo de glioma dirigido via PDGF, o modelo proposto consiste em modelar a dinâmica de duas populações de células do glioma: resistentes e sensíveis à radioterapia. Assim, em [4], utilizando este modelo de nascimento e morte celular, são consideradas várias estratégias de doses dependentes do tempo para chegar a um ótimo predito.

Portanto, o modelo matemático de dinâmica de células Glioblastomas(GBM) considera duas subpopulações: células resistentes e células sensíveis, as quais serão chamadas de SLRCs e DSCs, respectivamente. Tendo a proporção de DSCs para SLRCs dada por R. Tal modelo é dado pela equação:

$$\begin{aligned}
 N_{i+1}^d &= N_i^d e^{-(\alpha_d d_i - \beta_d d_i^2)} [(1 - \gamma) e^{r_d(t-L_d)^+} + \gamma e^{-vt} \\
 &+ \alpha_s \gamma v \int_0^t e^{r_d(t-s-M_d)^+} \int_0^{(s-L_s)^+} e^{-vy} e^{r_s(s-y-L_s)^+} dy ds] \\
 &+ \alpha_s N_i^s e^{-\alpha_s d - \beta_s d^2} \int_{L_s}^{\max(t_i, L_s)} e^{r_s(s-L_s)} e^{r_d(t-s-M_d)^+} ds
 \end{aligned} \tag{1}$$

$$N_{i+1}^s = N_i^s e^{-\alpha_s d_i - \beta_s d_i^2} e^{r_s(t-L_s)^+} + \gamma v N_i^d e^{-\alpha_d d_i - \beta_d d_i^2} \int_0^t e^{-vs} e^{r_s(t-s-L_s)^+} ds \tag{2}$$

onde, Nd e Ns representam o número de células resistentes e sensíveis à radioterapia respectivamente. Maiores detalhes do modelo podem ser obtidos em (Leder (2014)).

As células SLRCs são relativamente radiorresistentes, enquanto as DSCs respondem a radiação interrompendo o ciclo. Modelou-se a resposta da população celular à radioterapia utilizando o modelo linear quadrático, este afirma que a fração de células que sobrevive a uma dose de radiação de dGy é dada por $e^{-\alpha d - \beta d^2}$, os parâmetros α e β são específicos do tecido a ser irradiado.

3. ANÁLISE DO MODELO

Como dito anteriormente, gliomas são tumores cerebrais com alta taxa de mortalidade, em virtude disso, os estudos de modelos matemáticos tem crescido nessa área. Além disso, estes modelos permitem a otimização das terapias sem expor o paciente a grandes riscos.

Atualmente, um dos tratamentos mais utilizados é a radioterapia com doses iguais em intervalos de tempo iguais ("standart"), ou seja, 5 doses ministradas de segunda a sexta todos os dias às 8 horas. Tal cronograma se mostrou mais eficaz se comparado com um tratamento com dose única, mostrando que um esquema de fracionamento padrão seria melhor do que de uma única dose.

Contudo, em (Leder (2014)) os autores fizeram um estudo de otimização da radioterapia para o modelos proposto. Neste estudo foi utilizado o método heurístico denominado "simulated annealing". O estudo mostrou que é possível identificar melhores estratégias de tratamento, com isso aumentando a sobrevida do paciente, como podemos ver na figura a seguir.

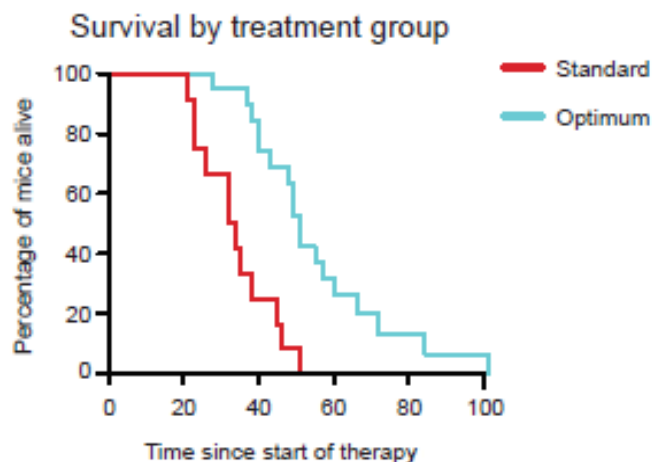


Figura 1- Sobrevida dos camundongos após terapia. Fonte: Dolgin (2014)

Para facilitar o estudo do modelo, ao invés de descrever a população de células, trabalhemos com a fração de células. Assim, para a simulação utilizou-se a evolução de $F_{i+1}^d = N_i^d / N_1^d$ e $F_{i+1}^s = N_i^s / N_1^s$, onde N_i^d e N_i^s são dados por 1 e 2, respectivamente.

Para avaliar a resposta a um determinado tratamento foi utilizado um conjunto de parâmetros iniciais vindos de estudos biológicos, como a utilização máxima de 10 Gy de radiação semanais por paciente. Também foi levado em consideração, algumas restrições clínicas tais como o horário de funcionamento e os dias, isto é, o cronograma irá considerar um tratamento de 8 horas as 17 horas, sendo apenas de segunda a sexta.

Abordamos as seguintes previsões descritas em (Leder (2014)). Também criamos um cronograma com um esquema de dosagem que se mostrou melhor, B-Optimum. Tais esquemas de dosagem podem ser visualizados na tabela a seguir, esta foi baseada em Leder (2014).

Tabela 1- Cronograma das Terapias

Tratamentos	Doses	Seg	Ter	Qua	Qui	Sex
Single	10Gy	8hrs	-	-	-	-
Standard	2Gy	8hrs	8hrs	8hrs	8hrs	8hrs
Optimum	1Gy	8hrs	15hrs	15hrs 17hrs	17hrs	15hrs
		14hrs				16hrs
		17hrs				17hrs
B-Optimum	0.5Gy	-	8hrs	8hrs	-	-
	1Gy	8hrs	-	-	-	-
	2Gy	-	-	-	-	10hrs
		-	-	-	-	13hrs
		-	-	-	-	16hrs
3Gy	-	-	-	9hrs	17hrs	

Todas os fracionamentos de dose apresentados acima foram implementados num código computacional desenvolvido em MATLAB. Os resultados das simulações para cada uma destas terapias podem ser encontrados na Figura 2.

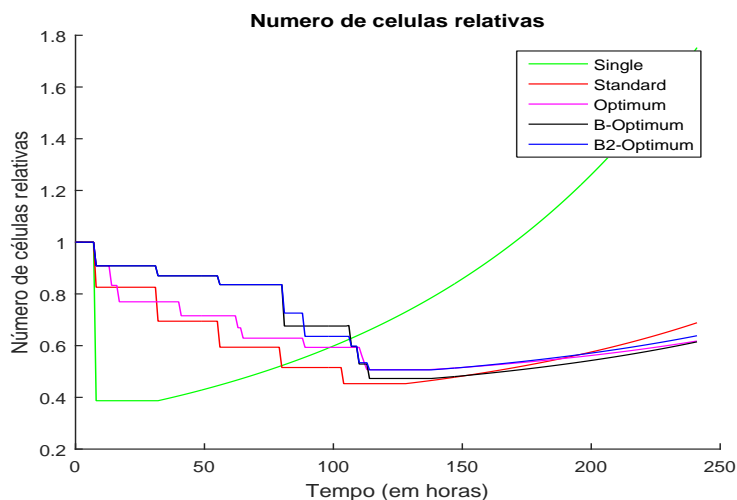


Figura 2- Número de células relativas de acordo com as terapias. Fonte: os autores

Analisando a figura acima, pode-se observar que a medida que o número de frações de doses aumenta, consegue-se uma terapia melhor que a padrão, "standart". Na primeira terapia, denominada "single" temos apenas uma fração de dose e na "standart" tem-se 5 doses fracionadas, podendo visualizar uma melhora de uma terapia para a outra. Observa-se também o comportamento da terapia "Optimum", que possui 10 frações, com relação as outras terapias obteve-se um melhor resultado.

Além disso, nota-se que durante a semana mais frações melhoram o resultado, também maiores doses nos dias próximos ao final de semana influenciam no resultado. Levando em consideração estes dois elementos fundamentais: maior número de frações da dose e maiores doses nas últimas frações, podemos procurar por outros fracionamentos de dose melhores que o ótimo proposto pelos autores em (Leder (2014)). Assim, intuitivamente encontrou-se resultado ótimo melhor que o apresentado chamado "B-Optimum".

Portanto, o fracionamento B-Optimum proposto por nós mostra-se melhor que o Optimum proposto em (Dolgin (2014) e Leder (2014)). Isto ocorre porque o método utilizado para otimizar a radioterapia em (Leder (2014)) é um método heurístico e não determinístico. É conhecido que os métodos heurísticos podem encontrar boas soluções para o problema de otimização, porém sem a garantia que seja encontrado o ótimo. Isto justifica que seja realizada uma análise mais aprofundada para a otimização da radioterapia neste modelo usando outras ferramentas de otimização e de preferências determinísticas.

4. CONCLUSÃO

Neste trabalho, procuramos cobrir os aspectos teóricos e práticos do modelo proposto em (Dolgin (2014) e Leder (2014)). Em relação aos aspectos teóricos, construímos a teoria básica envolvendo alguns estudos biológicos. Destacamos o uso do modelo linear quadrático para a dinâmica das populações, que é amplamente aceito na literatura de radiação. Em relação aos aspectos práticos, reproduzimos computacionalmente, o que nos possibilitou uma análise gráfica.

Outra vertente não menos interessante deste trabalho, é a possibilidade de encontrar distribuições de doses mais eficazes para o tratamento de gliomas via radioterapia. Nesta oportunidade, apresentamos um novo cronograma que apresentou uma melhor solução, diminuindo o número de células cancerígenas, como pode ser visto após o tratamento.

Adicionalmente, propomos como continuação deste trabalho o uso de métodos numéricos para uma melhor análise do modelo, visto que métodos heurísticos não apresentaram uma solução ótima. Além disso a utilização de Séries Temporais para previsão pode auxiliar nesta análise.

REFERÊNCIAS

- Belomo, N. , Chaplain, M. and Angelis, E. (2008), *Selected Topics in Cancer Modeling Genesis, Evolution, Immune, Competition, and Therapy*, Springer Science e Business Media, 473.
- Dolgin, E. (2014), *The mathematician versus the malignancy*. Nature Medicine, 20(5):460-463. DOI: 10.1038/nm0514-460.
- Inca, *Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015*". Available: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>, Access: Mars, 4, 2018.
- Iwasa, Y., Nowak, M. A. and Michor, F. (2006), *Evolution of Resistance During Clonal Expansion*, Genetics, 172: 2557-2566.
- de Jesus, J. C., Christo, E. D. S., Garcia, V. D. S. and Alvarez, G. B. (2016). *Time Series Analysis For Modeling Of Glioma Growth In Response To Radiotherapy*, IEEE Latin America Transactions, vol. 14, no. 3.
- Leder, K., Pitter, K., LaPlant, Q. , Hambarzumyan, D., Ross, B. D., Chan, T. A., Holland, E. C., and Michor, F. (2014), *Mathematical Modeling of PDGF-Driven Glioblastoma Reveals Optimized Radiation Dosing Schedules*, Cell, 156: 603-616.
- Shlegel, W. and Mahr, A. (2002), *3D conformal radiation therapy*. Springer Verlag.

- Silva, J. J., Alvarez, G. B., Garcia, V. S. and Lobão, D. C.(2015), *Modelagem Computacional do Crescimento do Glioma via Diferenças Finitas*. Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics, vol.3, no.1.
- Swanson, K. R., Rockne, R., Jr., E. C. A. and Rockhill, J. K. (2008), *A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy*. *Journal of Mathematical Biology*, 58:561-578.

STUDY OF DIFFERENT FRACTIONS IN THE DOSE OF RADIOTHERAPY FOR THE MODEL PDGF-DRIVEN GLIOBLASTOMAS

Abstract. *Cancer refers to any one of a large number of diseases characterized by the development of abnormal cells that divide uncontrollably. There are many types of cancer, classified according to their initial location. In particular, gliomas are very aggressive brain tumors, with rapid growth and invisibility portrayed at 92 % fatality rate. Because of this huge rate, mathematical models are studied to improve treatment efficacy and increase patient survival. This work aims to simulate the evolution of glioma growth in response to radiotherapy, based on a continuous model, based on Markov chains. Based on this model, contribute to the treatment of gliomas providing a more effective schedule of radiotherapy, reducing the population of cancer cells and thus increasing the patient's survival. Thus, a better dose fractionation was found than that found by the authors of the models under study.*

Keywords: *Computational Modeling, Glioblastomas, Radiotherapy.*