

Universidade Federal Fluminense

CAROLLAYNE DA SILVA LOPES

ESTUDO COMPARATIVO DE MODELOS  
RADIOBIOLÓGICOS PARA  
RADIOTERAPIA NA MODELAGEM  
COMPUTACIONAL DE GLIOMAS

VOLTA REDONDA

2022

CAROLLAYNE DA SILVA LOPES

ESTUDO COMPARATIVO DE MODELOS  
RADIOBIOLÓGICOS PARA  
RADIOTERAPIA NA MODELAGEM  
COMPUTACIONAL DE GLIOMAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia. Área de Concentração: Modelagem Computacional.

Orientador:

Gustavo Benitez Alvarez

Coorientador:

Wagner Rambaldi Telles

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

VOLTA REDONDA

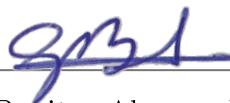
2022

Estudo comparativo de modelos radiobiológicos para radioterapia na  
modelagem computacional de gliomas

Carollayne da Silva Lopes

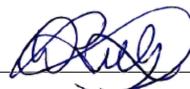
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia. Área de Concentração: Modelagem Computacional.

Aprovada por:



---

Prof. Gustavo Benitez Alvarez, D.Sc./MCCT-UFF



---

Prof. Wagner Rambaldi Telles, D.Sc./MCCT-UFF

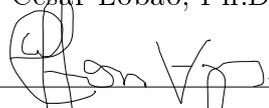


---

Prof. Panters Rodriguez Bermúdez, D.Sc./MCCT-UFF

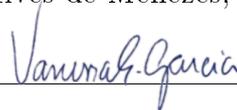
---

Prof. Diomar Cesar Lobão, Ph.D./MCCT-UFF



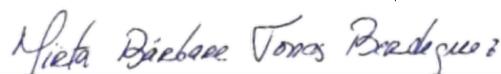
---

Prof. Welton Alves de Menezes, D.Sc./MCCT-UFF



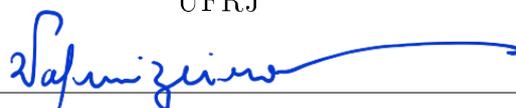
---

Prof. Vanessa da Silva Garcia, D.Sc./ MCCT-UFF



---

Prof. Mirta Bárbara Torres Berdeguez, D.Sc./COPPE-  
UFRJ



---

Prof. Valmir Pereira, D.Sc./CNEN

Volta Redonda, 20 de Junho de 2022.

Ficha catalográfica automática - SDC/BEM  
Gerada com informações fornecidas pelo autor

L864e Lopes, Carollayne da Silva  
Estudo comparativo de modelos radiobiológicos para radioterapia na modelagem computacional de gliomas / Carollayne da Silva Lopes ; Gustavo Benitez Alvarez, orientador ; Wagner Rambaldi Telles, coorientador. Volta Redonda, 2022.  
74 f. : il.

Dissertação (mestrado)-Universidade Federal Fluminense, Volta Redonda, 2022.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22409/PPG-MCCT.2022.m.16791098716>

1. Câncer. 2. Gliomas. 3. Radioterapia. 4. Modelos Radiobiológicos. 5. Produção intelectual. I. Alvarez, Gustavo Benitez, orientador. II. Telles, Wagner Rambaldi, coorientador. III. Universidade Federal Fluminense. Escola de Engenharia Industrial e Metalúrgica de Volta Redonda. IV. Título.

CDD -

Bibliotecário responsável: Debora do Nascimento - CRB7/6368

*"Não podemos acrescentar dias a nossa vida, mas podemos acrescentar vida aos nossos dias ".Cora Coralina.*

*A todos que um dia lutaram contra o câncer.*

# Agradecimentos

Para Deus, pela saúde e pela ajuda que mais ninguém pode dar.

A minha família, em especial a minha mãe Veralúcia, meu irmão Wendell e meu pai Carlos pelo apoio e incentivo.

Aos meus professores pela dedicação em lecionar, em especial aos meus orientadores Gustavo e Wagner que foram atenciosos e estão sempre presentes para sanar minhas dúvidas e me auxiliar durante toda elaboração deste trabalho.

A todos os demais que contribuíram para a realização deste trabalho.

# Resumo

O elevado e desordenado nível de crescimento de tumores malignos vem aumentando ao longo dos anos, em particular, os gliomas, considerados tumores primários e de alta taxa de agressividade. Devido sua elevada taxa de mortalidade e delicada localização, modelos matemáticos são utilizados na modelagem computacional a fim de realizar simulações que possam estimar a taxa de dose para definir o melhor plano de tratamento e reduzir a massa do tumor. Sendo assim, este trabalho consiste em realizar comparações entre dois modelos radiobiológicos, Linear Quadrático e Padé Linear-Quadrático, e aplicados a variados planos de tratamento, os quais foram resolvidos numericamente pelo Método de Diferenças Finitas (MDF) via Cranck-Nicolson, realizando a implementação do código computacional no ambiente MatLab. A modelagem matemática do tratamento de câncer por radioterapia apresentou-se como uma ferramenta eficiente para avaliar os diferentes planos de tratamento com variados fracionamentos de dose, com o objetivo final de se obter um melhor custo-benefício ao paciente, aumentando seu tempo de sobrevida.

# Abstract

The high and disordered growth level of malignant tumors has been increasing over the years, in particular, gliomas, considered primary tumors and with a high rate of aggressiveness. Due to its high mortality rate and delicate location, mathematical models are used in computational modeling in order to perform simulations that can estimate the dose rate to define the best treatment plan and reduce tumor mass. Therefore, this work consists of making comparisons between two radiobiological models, Linear Quadratic and Padé Linear-Quadratic, and applied to different treatment plans, which were numerically solved by the Finite Difference Method (FDM) via Crank-Nicolson, performing the implementation of computational code in the MatLab environment. The mathematical modeling of cancer treatment by radiotherapy was presented as an efficient tool to evaluate the different treatment plans with different dose fractions, with the final objective of obtaining a better cost-benefit for the patient, increasing his survival time.

# Palavras-chave

1. Câncer
2. Gliomas
3. Dosimetria
4. Radioterapia
5. Modelos Radiobiológicos

# Glossário

LET	:	Transferência Linear de Energia
RBE	:	Eficácia Biológica Efetiva
BED	:	Dose Biológica Efetiva
DV	:	Dose Volume
FSU	:	Subunidades Funcionais
LQ	:	Linear Quadrático
PLQ	:	Padé Linear Quadrático
$D_{if}$	:	Coefficiente de Difusão
TCP	:	<i>Transmission Control Protocol</i>

# Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>12</b>
1.1	Justificativa . . . . .	14
1.2	Objetivos . . . . .	15
1.2.1	Objetivo geral . . . . .	15
1.2.2	Objetivos específicos . . . . .	15
<b>2</b>	<b>Efeitos Biológicos da Radiação</b>	<b>16</b>
2.1	Interação da radiação com o tecido biológico . . . . .	16
2.2	Microdosimetria . . . . .	18
2.3	Estágios de interação da radiação com as células . . . . .	19
2.3.1	Ação direta . . . . .	20
2.3.2	Ação indireta . . . . .	20
2.4	Danos ao DNA . . . . .	21
2.5	Reparo ao DNA . . . . .	24
2.6	Aberrações cromossômicas e efeitos estocásticos . . . . .	24
2.7	Efeitos determinísticos . . . . .	26
2.8	Morte celular . . . . .	27
2.8.1	Mecanismos de morte celular . . . . .	28
2.9	Efeitos biológicos da radiação para gliomas . . . . .	29
2.9.1	Sintomas . . . . .	30
<b>3</b>	<b>Dosimetria</b>	<b>31</b>

---

3.1	Transferência linear de energia e eficácia biológica . . . . .	31
3.2	Probabilidade de complicações do tecido normal (NTCP) . . . . .	32
3.3	Tempo de tratamento e fatores de curva TCP . . . . .	32
3.4	Conceitos de dose padrão nominal . . . . .	34
3.5	Dose biologicamente efetiva e cálculo de doses isoefetivas . . . . .	35
3.6	Correções de tratamentos . . . . .	37
3.7	Vantagens da modelagem biológica e precauções para uso de modelos biológicos na otimização do plano . . . . .	38
<b>4</b>	<b>Modelos Radiobiológicos</b>	<b>40</b>
4.1	Modelo Linear-Quadrático . . . . .	40
4.2	Modelo de Padé Linear Quadrático . . . . .	44
<b>5</b>	<b>Metodologia</b>	<b>46</b>
5.1	Modelo de crescimento tumoral . . . . .	46
5.1.1	Adimensionalização . . . . .	48
5.2	Método de Diferenças Finitas . . . . .	49
<b>6</b>	<b>Resultados e Discussões</b>	<b>52</b>
6.1	Resultados computacionais . . . . .	52
6.1.1	Tratamento 0 . . . . .	54
6.1.2	Tratamento 1 . . . . .	54
6.1.3	Tratamento 2 . . . . .	56
6.1.4	Tratamento 3 . . . . .	56
6.1.5	Tratamento 4 . . . . .	58
6.1.6	Tratamento 5 . . . . .	59
6.1.7	Tratamento 6 . . . . .	61
6.1.8	Tratamento 7 . . . . .	62

Sumário	xii
6.1.9 Tratamento 8 . . . . .	64
6.1.10 Tratamento 9 . . . . .	65
<b>7 Conclusões</b>	<b>68</b>
<b>Referências</b>	<b>70</b>

# Capítulo 1

## Introdução

O câncer é um termo que se refere a mais de 100 diferentes tipos de doenças malignas, que têm em comum o elevado e desordenado nível de crescimento celular, que podem dividir-se com extrema velocidade e agressividade, além de se espalharem para outras regiões do corpo e invadirem tecidos ou órgãos, formando, assim, tumores [1].

A incidência no número de novos casos de câncer vem aumentando significativamente ao longo dos anos, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), a incidência estimada conforme a localização do tumor para homens e mulheres em 2019 era de 232.030 casos, e teve um salto no ano de 2020 para 626.030 em relação a todas as neoplasias, apresentando assim, 394.000 novos casos. Ainda de acordo com Agência Internacional para Pesquisa de Câncer (IARC), estima-se globalmente 19,2 milhões de pessoas com câncer no ano de 2020 [1, 2].

Dentre os diferentes tipos de câncer existentes, o abordado neste trabalho é denominado de glioma, sendo este capaz de invadir extensivamente o tecido normal antes do aparecimento de qualquer sintoma. Este pertence a uma coleção de tumores que atacam diretamente o sistema nervoso central, classificado como tumor cerebral maligno, possuem um crescimento acelerado de alta agressividade e taxa de invasão e são classificados de acordo com seu grau, variando de I a IV. Em geral, para sua determinação são realizados exames de imagem como, por exemplo, a ressonância magnética, exemplificada na Figura 1.1, a qual apresenta um glioblastoma multiforme. Através de sua análise é possível definir as principais características deste tumor, tais como sua localização e tamanho [25].

O tratamento dos gliomas envolve uma combinação de diferentes tipos de tratamentos, definidos pela individualidade de cada paciente, podendo ser cirurgia, quimioterapia e radioterapia. No que se refere a radioterapia, esta caracteriza-se por um modelo do

tratamento para o câncer, o qual faz a utilização de altas taxas de dose de radiação, a fim de eliminar as células cancerosas, entretanto inúmeros são os efeitos colaterais vindos deste método de tratamento.

Neste trabalho são abordados planos de tratamento radioterápicos para diferentes modelos radiobiológicos, que descrevem a evolução de gliomas em resposta ao tratamento de radioterapia através de simulações computacionais, afim de comparar os modelos e obter dados que apresentem a eficácia na redução do raio do tumor para cada modelo proposto, modelos estes que auxiliam no desenvolvimento de estratégias de fracionamento de dose por meio da computação.

Além deste capítulo introdutório, o restante deste trabalho está organizado da seguinte maneira: no Capítulo 2 é apresentada uma fundamentação sobre os efeitos biológicos da radiação em células, abordando os estágios de interação da radiação e os danos causados. No Capítulo 3 feita uma descrição da dosimetria e apresentados os conceitos de dose. No Capítulo 4 mostra-se os modelos radiobiológicos utilizados para a modelagem deste trabalho. Na sequência, no Capítulo 5, é feita uma descrição do modelo matemático de crescimento tumoral. Já no Capítulo 6 são apresentados os resultados obtidos, bem como a análise e discussão comparativa dos dados para cada modelo radiobiológico. Por fim, no Capítulo 7 encontram-se as conclusões do trabalho e algumas propostas para trabalhos futuros.

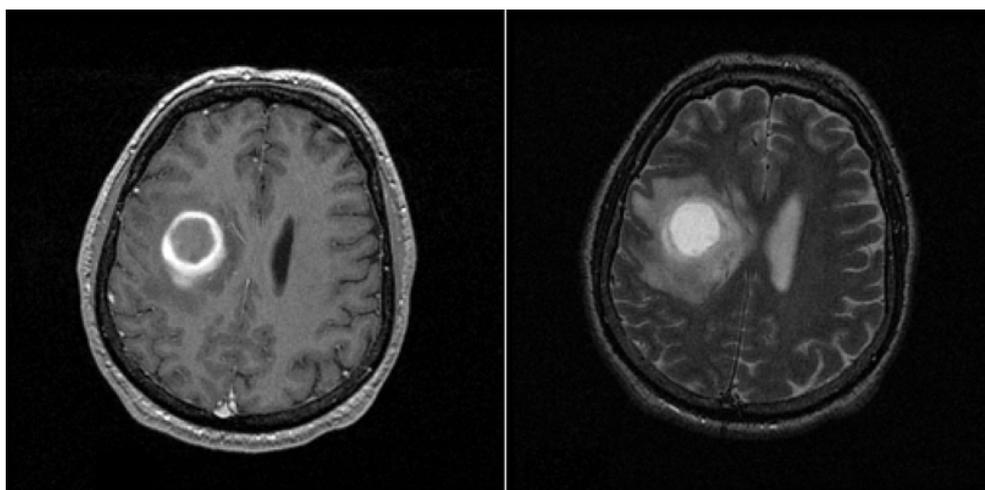


Figura 1.1: Ressonância Magnética apresentando glioblastoma multiforme [31].

## 1.1 Justificativa

O grande aumento de casos de tumores cerebrais e a sua associação ao elevado índice de mortalidade ligados diretamente aos casos de gliomas, impulsionam o desenvolvimento de pesquisas que possam apontar melhorias, além de visar tornar os tratamentos já existentes cada vez mais eficazes, uma vez que, os gliomas possuem uma classificação que considera seu tempo e forma inicial de aparecimento.

Podem ser considerados glioblastomas primários ou secundários, sendo o primário classificado como o mais agressivo e o mais comum. Já o secundário se apresenta inicialmente como um astrocitoma de baixo ou médio grau, e seu desenvolvimento depende do componente genético ligado ao paciente, este subtipo acomete com maior frequência em pacientes com idade inferior a 45 anos de idade [5, 25].

Devido a natureza agressiva do glioblastoma e com o intuito de se obter o melhor plano de tratamento para o paciente, através da radioterapia, tem-se que o melhor plano será aquele que obtiver a melhor redução do tamanho do tumor e conseqüentemente uma maior sobrevida para o paciente.

Tendo como aliada a computação, a qual apresenta a vantagem da simulação, seu uso dispensa a utilização de pacientes reais, possibilitando assim a realização dos mais variados planos de tratamento, não apresentando danos reais e irreversíveis aos pacientes, sendo possível, desta forma, comparar as abordagens terapêuticas e obter o melhor planejamento do tratamento radioterápico.

Através deste contexto, os modelos matemáticos e simulações tem um papel fundamental, ao auxiliar na análise do crescimento das células tumorais e na sua proliferação, colaborando na elaboração dos planos de tratamento e na análise dos efeitos causados pela radioterapia à células tumorais.

No Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia (MCCT) previamente a este trabalho foram desenvolvidos outros estudos sobre gliomas. Sendo esta dissertação uma continuação das pesquisas realizadas, as quais abordaram modelos baseados em equação diferencial parcial reativa-difusiva e em Cadeias de Markov, ambos foram desenvolvidos para estimar a taxa de crescimento tumoral em resposta à radioterapia [18, 17], outro estudo realizado foi com intuito de obter uma melhor compreensão do modelo e de sua evolução, foi realizado simulações considerando a terapia de captura de nêutrons pelo boro (BNCT) [16, 15] e a construção de um simulador a fim de implementar o metodo de diferenças finitas e resolver numericamente o problema pro-

posto, realizando a implementação de um algoritmo genérico baseado no raio do glioma [20, 19].

## 1.2 Objetivos

Nesta seção são apresentados os objetivos deste trabalho.

### 1.2.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho é realizar uma análise comparativa entre os modelos radiobiológicos Linear Quadrático e Padé Linear Quadrático, através da modelagem computacional do crescimento de gliomas proposto por Swanson et al. [37] utilizando o método de diferenças finitas para diferentes planos de tratamento através do fracionamento de dose de radiação.

### 1.2.2 Objetivos específicos

Este trabalho apresenta os seguintes objetivos específicos:

1. Realizar pesquisas bibliográficas sobre os efeitos biológicos da radiação, dosimetria, modelos matemáticos para crescimento de gliomas e modelos radiobiológicos, afim de se obter um bom embasamento teórico e compreensão dos mesmos.
2. Utilizar a equação de reação difusão para simular o crescimento do glioma, discretizando os domínios espacial e temporal, tendo como base o método das diferenças finitas.
3. Desenvolver e implementar códigos computacionais, em ambiente MatLab produto da MathWorks e aplicar a diferentes modelos de planos de tratamento.
4. Comparar os resultados obtidos para cada modelo radiobiológico utilizado de acordo com seu plano de tratamento.
5. Apresentar as conclusões e propostas para trabalhos futuros.

# Capítulo 2

## Efeitos Biológicos da Radiação

Neste capítulo são apresentados a relação entre os efeitos biológicos da radiação, sendo diretos ou indiretos na cadeia do DNA.

### 2.1 Interação da radiação com o tecido biológico

Os efeitos biológicos induzidos no homem foram estabelecidos de forma que a adoção de modelos de exposição e hipóteses fossem baseadas de acordo com períodos de exposição, uma vez que tais dados experimentais eram inicialmente relacionados com exposições a elevadas taxas de dose, devido a observância de acidentes radiobiológicos, tais como os de Hiroshima e Nagasaki ou até mesmo experiências em cobaia [38].

Diante de estudos, foram realizadas comparações, as quais apresentaram que a exposição do homem ou parte de seu tecido a radiação ionizante através do tratamento de radioterapia ou em experiências em que as doses são propositalmente elevadas, podem apresentar resultados diferentes quando levado em consideração se a exposição ocorreu uma única vez, periodicamente ou de maneira fracionada.

Todavia, para uma mesma quantidade de radiação, pode-se observar efeitos biológicos resultantes diferentes, uma vez que ao ser utilizado uma única dose ao paciente em vez de fracionada a probabilidade de morte seria maior, tendo em vista que quando relacionamos, por exemplo, a exposição à radiação cósmica que o homem sofre ao longo da vida de forma contínua gera efeitos biológicos de difícil identificação, embora o mesmo não ocorresse se esta exposição fosse concentrada em forma de dose única [38].

Na Figura 2.1 pode-se observar o percentual de sobrevivência de células irradiadas com exposição única ou fracionada.

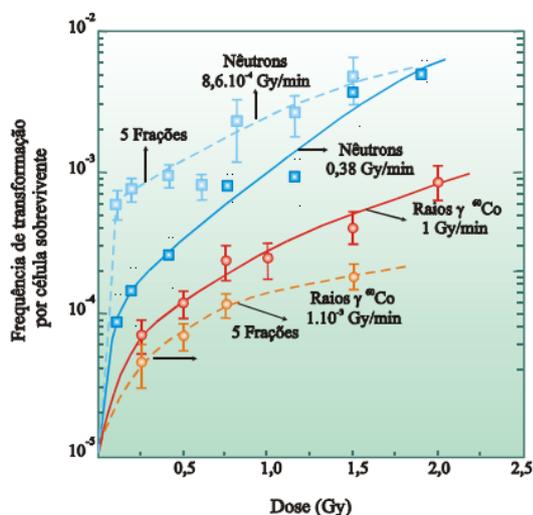


Figura 2.1: Transformação de células expostas à radiação [38].

A reação do tecido a essas taxas de doses podem variar de pessoa para pessoa, tendo que a exposição a radiação ionizante pode ocorrer através de diversos meios e envolvendo variadas partículas.

Inúmeras práticas que envolvem a radiação ionizantes fazem o uso de fótons provenientes da radiação gama ou geradores de raio X. Essas práticas são utilizadas na atualidade nas mais diversas áreas, desde instalações nucleares, mais precisamente, nos reatores, ao campo da medicina, através de radiodiagnósticos que fazem uso de tratamentos como a radioterapia e braquiterapia ou, até mesmo, no setor industrial através da radiográfica industrial utilizada em aviões.

Os danos biológicos causados por estas radiações podem variar de acordo com a taxa de dose, tendo em vista que os fótons e nêutrons constituem as radiações com maior poder de penetração, já os feixes de elétrons tem esse poder de penetração regulável através do uso de aceleradores. Em contra partida a radiação alfa possui pouco poder de penetração, podendo esta ser barrada por uma folha de papel, todavia, se absorvida através do sistema respiratório ou digestivo, pode causar danos 20 vezes maiores que doses da radiação gama, X ou beta [38]. A partir disto, entra-se no campo da microdosimetria, a qual é utilizada para altos fluxos e em pequenas regiões, sendo abordada no tópico a seguir.

## 2.2 Microdosimetria

A microdosimetria é um tratamento convencional utilizado e aplicado em regiões macroscópicas utilizando alto fluxo de radiação baseando-se na taxa de dose absorvida, no poder da parada de uma partícula e na transferência linear de energia (LET). Para que isso ocorra, duas condições devem ser satisfeitas, sendo estas [36]:

- Distribuição homogênea de energia ao longo da matéria sendo uniformemente irradiada.
- Equilíbrio da partícula secundária.

Através destas condições, tem-se que os efeitos da radiação são proporcionais à dose absorvida e o desvio padrão baixo, entretanto essas condições podem não ocorrer quando se trabalha com pequenas doses de radiação (mGy) densa. A partir disso, faz-se uso da microdosimetria, a qual é utilizada para conectar a quantidade de energia depositada nas células com os possíveis efeitos biológicos da radiação, além de determinar a qualidade do feixe utilizado no processo. Contudo, as quantidades básicas utilizadas na microdosimetria requerem maiores detalhes para ser possível prever o comportamento do tecido na radioterapia. Alguns princípios são utilizados sendo estes [36]:

- O depósito de energia  $\epsilon_i$ , que ocorre quando a energia é depositada por uma partícula ionizante através de uma única interação no ponto de transferência

$$\epsilon_i = E_{in} - E_{out} - Q_{\delta m} \quad (2.1)$$

onde tem-se que  $E_{in}$  é a energia incidente da partícula, e  $E_{out}$  é a soma das energias, e  $Q_{\delta m}$  é a energia envolvida na mudança de massa restante do átomo e de todas as partículas envolvidas na interação.

- A energia transmitida pode ser sobreposta a um volume de interesse chamado de volume sensível, sua contribuição para a energia de depósito  $\epsilon_i$  no volume é chamado de energia transmitida  $\epsilon$  e pode ser representada pela Equação (2.2).

$$\epsilon = \sum_i \epsilon_i \quad (2.2)$$

- A energia específica ( $z$ ), é definida como a energia transmitida em um pequeno volume de massa, a qual não depende apenas da topologia, mas também do tamanho, formato e da composição do alvo irradiado. Essa relação é apresentada pela Equação (2.3).

$$z = \frac{\epsilon}{m} \quad (2.3)$$

- A energia linear ( $y$ ), é definida como a energia transmitida em um evento de duração média, que ocorre como resultado da interceptação do local por uma linha reta, expressa pela Equação (2.4).

$$y = \epsilon \quad (2.4)$$

Com base nestes princípios a microdosimetria é estendida a nanodosimetria que é utilizada para medir a distribuição do tamanho do grupo, assim o tamanho do grupo é utilizado para se estimar o número de ionizações produzidas por uma partícula em um determinado volume alvo. A seguir são apresentados processos da interação da radiação com as células a vários níveis [36].

## 2.3 Estágios de interação da radiação com as células

A interação da radiação com a matéria possui sequência de acontecimentos, sendo esta interação dividida em quatro estágios que ocorrem em qualquer átomo ou molécula do corpo humano, danificando o DNA ou moléculas de água que são as mais abundantes no corpo. Logo a interação da radiação com as células é caracterizada como uma combinação física, química e biologia e é exemplificada abaixo [29, 36].

1. Estágio Físico: a energia cinética da radiação é transferida para os átomos ou para uma molécula, o que leva à excitação e ionização, podendo durar cerca de  $10^{-13}$  a  $10^{-12}$  segundos entre a ionização e a excitação, sendo este o resultado da troca de energia entre a radiação e a matéria.
2. Estágio Físico-Químico: os radicais livres são formados e o processo dura cerca de  $10^{-6}$  segundos, devido a absorção da energia cinética liberada. Acontece após o primeiro estágio, sendo este o resultado da quebra das ligações químicas das moléculas.

3. Estágio Químico: as reações químicas entre os radicais livres e as moléculas ocorrem, o que leva à formação de biomoléculas. Dura poucos segundos e ocorre a ligação de fragmentos de uma molécula com outras moléculas.
4. Estágio Biológico: ocorre após o estágio químico e devido a essas anormalidades, lesões são formadas em todos os níveis, desde células até organismos, podendo durar dias ou anos. É quando surgem os efeitos biológicos que produzem alterações funcionais dos órgãos.

As interações da radiação ionizante ocorrem após a absorção de energia pelas biomoléculas através da ionização e da excitação das moléculas ou átomos, logo todas as interações de radiação com as células podem ser classificadas como ação indireta ou direta [36], conforme descritos nas próximas seções.

### 2.3.1 Ação direta

A ação direta ocorre através da incidência da radiação em um estado crítico em biomoléculas como o DNA. Os danos causados à cadeia do DNA resultam em anomalias nos cromossomos e são chamadas de aberrações cromossômicas, através deste processo ocorre a quebra das ligações covalentes presentes nestas biomoléculas. Essas anomalias (quebras) que ocorrem, quando não reparadas adequadamente, resultam em fragmentos perdidos durante a divisão celular ou acabam se ligando incorretamente a outros cromossomos, produzindo assim as aberrações que podem ser observadas em microscópio durante a divisão celular e a quantidade (de quebras) ocorre em função da dose de radiação ionizante [29].

No processo de ionização, radiações de alto LET também podem quebrar a ligação covalente nas biomoléculas e produzir dois radicais que são altamente reativos.

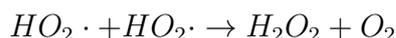
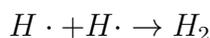
### 2.3.2 Ação indireta

A ação indireta ocorre quando a radiação age nas moléculas de água quebrando-as através da incidência de baixas LET, os produtos gerados por esta quebra transferem a energia para as biomoléculas críticas. Tal fenômeno é chamado de radiólise da água e produz os radicais livres que são moléculas ou átomos que possuem na sua última camada um elétron desemparelhado [29].

Estes processos podem ser observados através dos seguintes estágios, onde, inicialmente ocorre a ionização da molécula da água:  $H_2O + \text{radiação ionizante} \rightarrow e^- + H_2O$ , após a ionização da molécula ocorre a dissociação do íon positivo:  $H_2O^+ \rightarrow OH \cdot + H^\pm$ , em seguida, o elétron desemparelhado associa-se a uma nova molécula de água:  $e^- + H_2O \rightarrow H_2O^-$  e, assim, o produto dissocia-se imediatamente:  $H_2O^- \rightarrow H \cdot + OH^-$ , formando os radicais livres que danificam as biomoléculas [29].

Além disso, o radical livre pode causar a quebra de ligação ou a inativação de funções-chave em uma molécula biológica. A presença de oxigênio dissolvido também pode aumentar a reação permitindo a criação de diferentes espécies de radicais livres com maiores níveis de estabilidade e de vida útil, como o hidroperoxido  $H \cdot + O_2 \rightarrow HO_2 \cdot$ , e o peróxido orgânico  $R \cdot + O_2 \rightarrow RO_2 \cdot$ , sendo este capaz de transferir o radical presente em uma molécula para outra, causando danos em cada etapa do processo e gerando um efeito acumulativo, sendo este mais severo que um único efeito da ionização [36].

Os radicais livres tendem a se recombinarem para atingirem a neutralidade eletrônica e orbital. Todavia havendo em números elevados destes radicais, a neutralidade orbital pode ser atingida por dimerização do radical de hidrogênio  $H_2$ , levando a formação do peróxido de hidrogênio tóxico  $H_2O_2$ .



O tempo de vida dos radicais livres é de aproximadamente  $10^{-5}$  segundos, entretanto seus derivados, como o peróxido de hidrogênio, possuem vida útil mais longa e uma maior estabilidade, podendo, assim, migrar para o núcleo da células, causando danos mais severos. Estima-se que o dano causado pelo  $H_2O_2$  é de, aproximadamente, dois terços de todos os danos da radiação após a radiólise. Todavia, seja por ação direta ou indireta, todos os mecanismos de reação tendem a retornar a um estado estável, entretanto alguns sofrem mudanças químicas durante o processo [36].

## 2.4 Danos ao DNA

Estudos realizados com moléculas necrófagas indicam que os danos indiretos causados ao DNA são provenientes de ataques do radical livre hidroxila  $OH$ . Já os radicais  $H$  e  $e_{aq}^-$  não são tão eficazes para induzir a quebra no DNA.

Os radicais são propensos a atacar todos os sítios do DNA, entretanto existem pontos exatos para que ocorra a ruptura tendo em vista que o radical livre ao tentar passar seu elétron extra para seu vizinho mais próximo ou captar este elétron afim de alcançar a estabilidade, faz com que seu vizinho se torne um radical livre e, assim, formam uma reação em cadeia. Através deste mecanismo, a deposição de energia estocástica produzida aleatoriamente leva a modelos não aleatórios de danos ao longo da fita de DNA [29].

Inúmeras lesões podem ocorrer na fita de DNA, sendo estas de base e açúcar, quebra de fitas simples (SSBs), quebra de fitas duplas (DSBs) e ligações cruzadas. Estes danos serão apresentados a seguir:

- Danos de base: os radicais  $OH$  possuem uma natureza eletrofílica e, assim, uma ligação dupla de anel é adicionado as bases de purina e pirimidina. Como o átomo  $H$  também atua como um eletrofílico e adiciona ligações duplas como Carbono - Carbono em locais que possuem muitos elétrons, induz reações de protonamento nas bases, o que gera modificações químicas e destrói parcialmente as bases.
- Danos por açúcar: após a indução por radiação, os radicais atacam o DNA, causando ligações duplas nas bases, tendo que 10% a 20% dos radicais  $OH$  reagem diretamente com o açúcar desoxirribose através da transferência do hidrogênio. Havendo o dano induzido pela radiação, os açúcares são oxidados e hidrolisados com a liberação da base tendo ou não a quebra do fosfato.
- Quebras de fita simples (SSBs): Esta quebra pode ocorrer no nível de fosfodiéster (ligação esta que ocorre entre o fosfato e desoxirribose) ou até mesmo no nível de ligação N-glicosídica (ligação esta que ocorre entre a base e a desoxirribose). A maior porção de SSB se dá a partir da ação do radical livre  $OH$ , sendo acometido após a quebra da ligação fosfodiéster o que leva a separação das duas fitas como um “zíper” através da penetração molecular de  $H_2O$  nas fendas e quebras das ligações do hidrogênio presentes entre as bases.
- Quebras de fita dupla (DSBs): esta quebra se dá em duas fitas de DNA separados por menos de 3 nucleotídios. Esse esquema pode ser observado na Figura 2.2. É considerada homóloga, se ocorre no mesmo par de bases, ou heterólogo, sendo este a quebra mais frequente, podendo ser produzida por uma única partícula ou pela combinação de duas quebras simples. Geralmente as quebras de fitas duplas são as mais severas devido a complexidade de sua reparação, além de causarem mutações que afetam a estabilidade genômica e levam à morte celular [36].

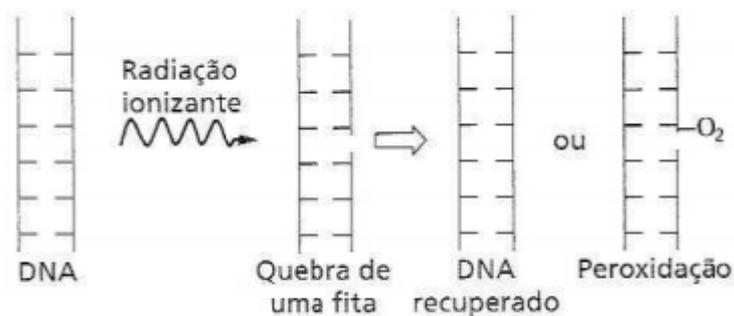


Figura 2.2: Esquema de peroxidação no caso de uma molécula de DNA danificada sem reparo adequado [29].

- Ligações cruzadas: pode ocorrer na mesma fita de DNA ou em fitas opostas, este esquema pode ser observado na Figura 2.3. São formadas geralmente de ligações covalentes entre bases devido aos fatores exógenos que se originam externamente ou endógenos que se originam internamente. Ambos agentes são ligações DNA – DNA, entretanto as ligações também podem ocorrer entre bases de DNA e polipetídio (cadeia de aminoácidos) estas ligações entre DNA – proteína causam interrupções da replicação e conseqüentemente morte celular quando não reparadas adequadamente.



Figura 2.3: Quebra dupla devido a ionização [29].

Diversos são os danos que podem vir a ocorrer na cadeia de DNA, e devido a isto, tem-se seu reparo, o qual está ligado ao tipo da célula. Em seguida, são apresentados os possíveis processos que podem vir a surgir caso ocorra seu reparo incorreto.

## 2.5 Reparo ao DNA

As células estão sujeitas a milhares de danos ao DNA diariamente devido a atividade metabólica normal ou a exposição a produtos químicos e a radiação, logo é necessário um mecanismo de reparo de DNA a fim de manter o genoma e corrigir possíveis anormalidades. Este reparo está ligado diretamente com o tipo de célula, idade e ambiente a qual se encontra, tendo em vista que se houver a falha no reparo desta célula a mesma entrará em possíveis quatro processos, sendo estes [36]:

1. Aberração cromossômica.
2. Danos irreversíveis ao DNA.
3. Divisão celular desregulada acometida pela instabilidade genômica, podendo, assim, levar ao câncer.
4. Suicídio celular, apoptose ou morte celular programada.

O reparo do DNA pode ser distinguido através de 3 mecanismos, sendo estes:

- Mecanismo de reparo sem erros, o qual retorna o DNA a seu estado original.
- Reparo incorreto, sendo este propenso a erros e, assim, aumenta a frequência de mutações.
- Reparo incompleto, este não restabelece a sequência do DNA, levando a morte celular.

Após a identificação do dano ao DNA, as células passam pelo processo de reparo sem erros. Caso o dano for causado por uma dose de radiação de alto LET, pode vir a ocorrer o reparo incorreto ou incompleto, que acarretam em possíveis anomalias.

## 2.6 Aberrações cromossômicas e efeitos estocásticos

As anomalias celulares são devido a irradiação, a qual origina as aberrações cromossômicas. Essas anomalias são quebras que ocorrem no cromossomo e, quando não reparadas corretamente, resultam em fragmentos perdidos durante a divisão celular ou através de ligações incorretas a outros cromossomos, todavia, não é possível estimar a relação entre

a dose de radiação e a variação do número de cromossomos. No entanto, existem diversos tipos de aberrações cromossômicas que dependem exclusivamente da posição da célula no ciclo de mitose no momento da irradiação, ou seja, a posição a qual a célula se encontra no momento da irradiação irá classificá-la como aberrações cromossômicas ou aberrações cromátides [29, 36].

As aberrações cromossômicas são produzidas quando a célula é irradiada e não reparada antes de a mesma entrar em divisão celular. Já as aberrações cromátides são produzidas quando as células entram na fase tardia de síntese do DNA ou na fase a qual as proteínas são sintetizadas a fim de preparar a célula para a divisão, o que pode ocasionar danos a qualquer das cromátides [36].

Os efeitos estocásticos são efeitos em que a probabilidade de ocorrência de alterações em células normais (sadias) é proporcional a dose da radiação recebida sem um limiar de dose, sendo os principais efeitos o cancerígeno e hereditário. Doses pequenas, ou seja, abaixo dos limites estabelecidos pelas recomendações de radioproteção podem induzir estes efeitos. Na Figura 2.4 pode-se observar o tempo de latência para o aparecimento do câncer após a exposição do indivíduo [29, 38].

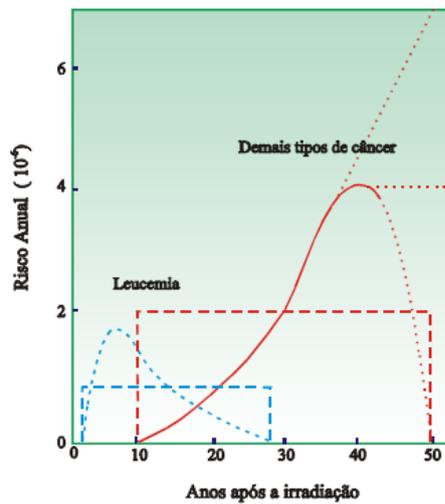


Figura 2.4: Tempo de latência para o aparecimento do câncer [38].

O efeito cancerígeno ocorre nas células somáticas, ou seja, na célula que recebeu diretamente a radiação e a probabilidade de ocorrência do câncer depende do número de clones de células modificadas no tecido ou órgão, uma vez que depende da sobrevivência de uma célula para que ocorra a progressão.

Considera-se que a probabilidade de ocorrência de efeitos estocásticos depende da dose, logo, quanto maior for a dose, maior será a probabilidade de ocorrência do câncer e o período de sua detecção após a exposição, o qual pode chegar a 40 anos.

## 2.7 Efeitos determinísticos

São efeitos causados pela irradiação em um tecido, ocasionando um determinado grau de morte celular, o qual não foi compensado pela reposição celular, gerando, assim, prejuízos no funcionamento do tecido ou órgão irradiado. Este efeito é produzido por doses elevadas, ou seja, acima do limiar, e onde sua gravidade é determinada de acordo com a dose administrada. A probabilidade de este efeito ocorrer é nula, para doses abaixo do limiar, e 100% para doses acima, os efeitos determinísticos variam com a frequência a qual o dado efeito aumenta, esta condição é definida como patológica reconhecível. Na Figura 2.5 pode-se observar uma população de indivíduos apresentados por a,b e c que possuem diferentes níveis de susceptibilidade [38, 36].

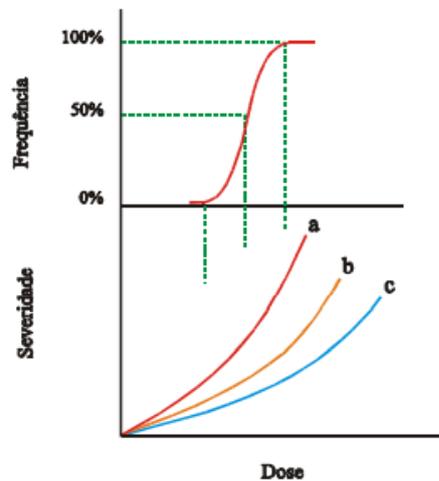


Figura 2.5: Relação entre dose e gravidade do dano [38].

Os efeitos determinísticos podem aparecer em um curto período de tempo e, até mesmo, em menos de uma semana após a irradiação devido à exposição aguda, sendo referidos como efeitos iniciais da radiação.

## 2.8 Morte celular

A sensibilidade das células à radiação varia dependendo da fase do ciclo celular, onde a célula existe durante a irradiação. Quando a dose de radiação é de vários Gy, muitas células e tecidos por não suportarem as transformações morrem, após inúmeras tentativas de se dividir. Ocasionalmente, pode ocorrer o aumento da taxa de perda, a qual pode ser compensada com o aumento da taxa de reposição, sendo assim, ocorre um período de transição, em que a função do tecido ou órgão fica parcialmente comprometida [38, 36].

Cada fase do ciclo celular consiste em um ponto de verificação para interromper temporariamente o ciclo celular. A severidade do dano caracteriza o efeito determinístico, uma vez que o limiar de dose suportado por esta célula foi ultrapassado.

O dano ao DNA induzido pela irradiação pode afetar as funções de certas proteínas, causando anormalidades nos postos de controle. Na Figura 2.6 pode-se observar o ciclo celular os pontos de verificação, sendo estes G1, S, G2 e M, a célula toma a decisão de continuar ou não [36].

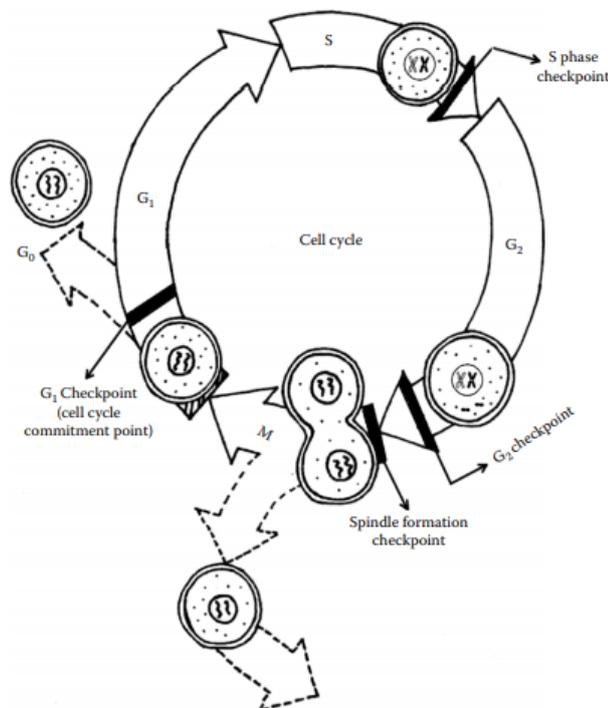


Figura 2.6: Variação do ciclo celular [36].

Os pontos de verificação são responsáveis por inúmeras funções, as quais são:

- O ponto de verificação G1 é responsável por monitorar o ambiente externo e o

crescimento celular, além de verificar os danos causados ao DNA. Caso danificado, G1 pode desencadear a parada do ciclo através da senescência ou até mesmo a apoptose, visto que ele está localizado antes do ponto de compromisso celular. É considerado o ponto de verificação mais importante.

- O ponto de verificação S também é responsável pelo monitoramento do dano ao DNA, caso a síntese deste venha a ser lenta ocasiona um atraso da fase S.
- O ponto de verificação G2 é responsável pelo monitoramento da conclusão da fase S, além, do crescimento celular e a existência de quebras nos cromossomos.
- O ponto M é ocasionalmente acionado por segregação cromossômica, causando assim a morte celular antes que ocorra a anormalidade em sua progênie [36].

A seguir são apresentados alguns mecanismos de morte celular, sendo esta associada diretamente a sua capacidade de divisão.

### 2.8.1 Mecanismos de morte celular

Em geral, a morte celular está ligada a perda da capacidade celular de divisão ou perda de uma função específica em células diferenciadas, como células nervosas, musculares, entre outras. Na radioterapia, a radiação atinge seu efeito induzindo diferentes tipos de morte celular, geralmente uma combinação de apoptose e necrose, através de alterações na estabilidade genômica, entretanto não é claro o mecanismo exato responsável pela morte celular induzida pela radiação. Os modelos gerais de morte celular [36].

- Apoptose: Morte celular programada. Pode ser induzida por inúmeros estímulos, defeitos ou falhas, podem tornar as células incapazes de responder ao dano ou podem desenvolver o câncer.
- Autofagia – “Comer a si mesma”. É um fenômeno descrito como uma forma regulamentada de morte celular programada, também pode atuar como mecanismo de sobrevivência celular, dependendo do estímulo genético.
- Necrose: Morte acidental, geralmente ocorre quando não há suprimento de sangue suficiente. Pode ocorrer após o tecido ser irradiado ou por envenenamento.
- Senescência: Morte seguida de envelhecimento biológico, geralmente decorrente de uma perda da capacidade proliferativa celular.

- **Catástrofe Mitótica:** Morte que ocorre geralmente após a mitose aberrante, podendo ocorrer, em alguns casos, durante a mesma.

## 2.9 Efeitos biológicos da radiação para gliomas

Diversos são os efeitos causados pela radioterapia em um paciente, todavia esta continua sendo umas das principais técnicas de tratamento para tumores cerebrais metastáticos e primários. Entretanto, apesar dos avanços tecnológicos e melhorias em diagnósticos e nas terapias destes tumores malignos, a radioterapia craniana continua a apresentar problemas significativos, uma vez que tentam prevenir os efeitos colaterais, ou seja, a morbidade que acompanha o tratamento radioterápico.

Tem-se que a dose de radiação é definida pela toxicidade do tecido normal circuncidante, tendo assim a probabilidade do desenvolvimento de complicações, o esquema de fracionamento para o tratamento, e a dose total da radiação. As possíveis falhas cognitivas que podem vir a ocorrer após a radioterapia apresentam caráter progressivo e irreversível [32], sendo necessário uma análise das deficiências cognitivas associadas a este modelo de irradiação com intuito de prevenir a sua toxicidade [34].

Tem-se, ainda, que os efeitos agudos apresentam suas complicações no decorrer da radiação, seus efeitos retardados podem apresentar-se de 2 a 4 meses após o tratamento, e os efeitos considerados tardios desenvolvem-se geralmente após este período, podendo aparecer anos após o início do tratamento, na faixa de 6 a 12 meses para pessoas com tumores de grau IV. As reações agudas podem ser reversíveis, entretanto as tardias não [32].

Inúmeras são as complicações que podem vir a ocorrer ao longo do tratamento radioterápico, estima-se que 50% dos pacientes submetidos a altas taxas doses, ou seja, acima de 3 Gy/s, podem desenvolver encefalopatia, além da ocorrência de pioras referentes aos sintomas primários e ocorrência de sonolência por radiação.

Tem-se que alguns pacientes podem ser acometidos pela pseudoprogressão, a qual ocorre no período de semanas após a terapia até 6 meses. Grande parte dos pacientes com este quadro são assintomáticos, entretanto, podem apresentar sintomas considerados primários, como o declínio cognitivo ou a síndrome de sonolência. Segundo Sourati et al., o efeito da pseudoprogressão pode vir a ocorrer em 9% dos pacientes que realizaram o tratamento de forma isolada, ou seja, apenas a radioterapia e em 32% de pacientes que foram submetidos pelo conjunto de quimioterapia e radioterapia, podendo ter a síndrome

de sonolência como reação subaguda em adultos [12, 30, 13].

Contudo, em pacientes submetidos a irradiação craniana, podem ocorrer diversas lesões como vasculares e celulares. Já os edemas podem ocorrer horas após o início do tratamento, apenas com dose única de 2 Gy [24]. Por outro lado ao que se refere a reações subaguda, nas quais os sintomas podem variar entre a síndrome de sonolência, como mencionado anteriormente, à déficit neurológico transitório e a disfunção cognitiva, podem ocorrer após o término do tratamento, entre um período de 4 a 8 semanas.

Estes sintomas podem persistir, por um período de até, 6 semanas, e regredi espontaneamente, durante alguns meses, até desaparecerem por completo. Entretanto a síndrome de sonolência a longo prazo, pode acarretar em uma disfunção neurológica [13, 27, 34].

### 2.9.1 Sintomas

Ao que se refere às doses agudas, os sintomas mais comuns são náuseas, vômito, aumento da pressão intracraniana, além de alterações do estado mental do paciente. Estes sintomas são relacionados a lesões causadas pelo tratamento radioterápico e podem ser controlados através de medicação tendo caráter transitórios.

A sonolência, como referido anteriormente, é uma síndrome a qual o paciente passa por um conjunto de sintomas, podendo ser estes letargia, fadiga, anorexia, disfagia, dores de cabeça e até febre baixa. A piora transitória dos sintomas primários pode apresentar convulsões epiléticas e paralisia, os quais podem evoluir trazendo um quadro grave ao paciente, fazendo necessitar de suportes e administração de esteróides [26, 21, 23].

Algumas prevenções são descritas na literatura, segundo Sourati et al., a pré administração de corticosteroides tem sido considerada, uma vez que estes resolvem os sintomas da síndrome de sonolência. Também deve ser considerado sua utilização em pacientes que possuam edemas cerebral peritumoral, através de um estudo da reação aguda e subaguda da irradiação, entretanto, o autor em questão salienta que mais estudos devem ser realizados antes de uma real conclusão [34].

# Capítulo 3

## Dosimetria

Neste capítulo são abordados conceitos de dosimetria, dose biologicamente efetiva e dose padrão, a fim de se obter um melhor embasamento teórico.

### 3.1 Transferência linear de energia e eficácia biológica

A transferência de energia descreve a energia transmitida ao meio por uma partícula carregada a uma distância unitária, ou seja,  $LET = d\Delta E/dL$ , sua unidade de medida é de  $keV/\mu m$  ou  $MeV/cm$ , podendo variar de acordo com o tipo de radiação utilizada, uma vez que partículas possuem diferentes massas e cargas. A LET é inversamente proporcional ao quadrado da velocidade e diretamente proporcional ao quadrado da carga. A radiação pode ser classificada da seguinte maneira:

- Radiação de baixa LET ( $< 100 keV/\mu m$ ), por exemplo, raios X, elétrons, prótons e raios gama.
- Radiação de média LET ( $10-100 keV/\mu m$ ), como nêutrons.
- Radiação de alta LET ( $> 100 keV/\mu m$ ), como partículas alfa.

Os efeitos biológicos produzidos pelas diferentes radiações LET podem ser relacionados através da Eficácia Biológica Relativa (RBE), a qual relaciona diretamente a radiação padrão e diferentes LETs para produzir um efeito biológico específico. A RBE é uma comparação da dose de raios X 250kVp a uma dose de varias radiações de teste que produzem a mesma resposta biológica e este parâmetro pode ser obtido através da Equação (3.1).

$$RBE = \frac{\text{Dose (Gy)}_{250kVp}}{\text{Dose (Gy) teste da radiação produzido pelo efeito biológico}} \quad (3.1)$$

## 3.2 Probabilidade de complicações do tecido normal (NTCP)

A modelagem da probabilidade de complicações do tecido normal (NTCP) tem por função encontrar parâmetros que melhor correspondem ao risco de uma determinada complicação, sendo utilizado para cálculo de volume, uma vez que volume relativo do órgão irradiado tem por finalidade prever a ocorrência de possíveis complicações para tecidos normais.

Entretanto, a relação entre a dose-volume (DV) é diferente para cada órgão e pode ser um conjunto de dois casos, onde estima-se que uma dose crítica deve ser alcançada ou então um volume deve receber uma determinada dose antes que surjam complicações, uma vez que o tecido normal é constituído de subunidades funcionais (FSU), caso haja a irradiação em um único ponto o nível de dose poderá ocasionar a alteração da funcionalidade do órgão e assim inúmeras complicações [36].

Para alguns tecidos expostos, a altas doses, para pequenos volumes, podem não levar a complicações, todavia a sua função local pode ser totalmente comprometida. Esta base biológica pode ser classificada como modelo de função paralela, a qual estima o dano funcional assumindo que o dano local se comporta como uma curva sigmoide.

A capacidade de alguns tecidos em receber doses com altas taxas de radiação, sem apresentarem um desfecho clínico corresponde, a uma eventual curva de volume altamente danificado, apresentando uma pequena redução de sua capacidade funcional, porém, não acima do necessário para que possa ser evitado uma complicação, tendo, como exemplo, a irradiação pulmonar [36].

## 3.3 Tempo de tratamento e fatores de curva TCP

Tem-se que a eficiência do tratamento depende diretamente do tempo do mesmo, uma vez que o tempo total para administrar a dose de radiação prescrita ao paciente varia entre 5 a 7 semanas em um tratamento convencional, tempo esse que auxilia o controle do tumor e acarreta em mínimas complicações no tecido normal. Todavia se

um tempo de tratamento for mais longo, pode ocorrer a proliferação da célula tumoral dependendo diretamente da taxa de repovoamento do tipo de tumor, o que ocasiona a perda do controle do tumor local.

A fim de aumentar este controle a dose deve ser aumentada para que seja possível inativar as células repovoadas, principalmente em tumores de cabeça e pescoço. Quando o tempo escolhido for mais curto, afim de tratar tumores paliativos, por exemplo de medula óssea, o tempo para o repovoamento de tecidos normais diminui, levando a reações graves, além do controle limitado devido a problemas relacionados a hipóxia do paciente [36].

A probabilidade de dano ao tecido normal e o controle local do tumor por radioterapia aumenta de acordo com o aumento da dose, as regiões presentes entre as curvas e estas são chamadas de janelas terapêuticas e descrevem a diferença entre a tolerância de dose e o controle do tumor.

Na Figura 3.1 pode ser observado que quanto maior o índice terapêutico, ou seja, o nível fixo de dano ao tecido normal a inclinação da curva de dose resposta é pequena, sendo assim a radioterapia tem por finalidade aplicar uma dose suficiente ao tumor parar atingir o controle do local tendo o menor índice de complicações possíveis, ou seja, que o dano ao tecido normal circundante seja mínimo.

A escolha adequada da distribuição da dose da radiação que possa maximizar o TCP e minimizar o NTCP utilizado usualmente em um tratamento radioterápico é dado por  $TCP \geq 0,5$ ,  $NTCP \leq 0,05$  [36].

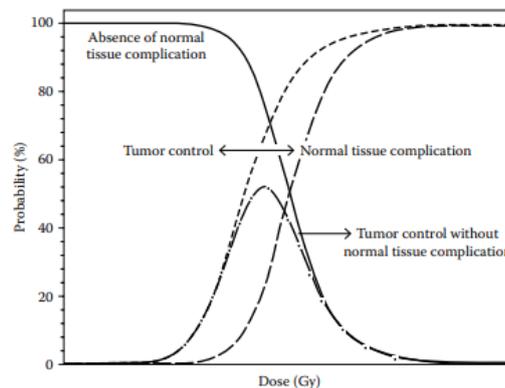


Figura 3.1: Janela de TCP e NTCP [36].

Quando avaliado em uma situação ideal, tem se que o controle do tumor seria alcançado a partir do momento em que a ultima célula clonogênica fosse esterilizada, esta probabilidade de cura é baseada em uma distribuição de Poisson,  $Poisson = TCPe^{Ns}$ ,

onde  $N_s$  é o número de células clonogênicas tumorais que sobrevivem ao tratamento e TCP é dado pelo termo de ordem zero [36].

A inclinação de uma curva de dose-resposta pode ser expressa a partir do ponto mais inclinado da curva, cuja resposta é determinada pela estatística de Poisson, entretanto a variabilidade no “efetivo” número de clonogênos depende de fatores que relacionam o tratamento, o qual inclui a heterogeneidade de distribuição de dose além do plano de tratamento e sua duração [36].

As curvas para complicações do tecido normal são menos definidas quando comparadas as curvas do tumor, pois seu segmento de tratamento usual é evitar que ocorra uma alta incidência de danos, tendo, que a medida que a dose aumenta, as curvas de dose-resposta tendem a ser íngremes no final das reações quando comparadas com o início [36].

### 3.4 Conceitos de dose padrão nominal

A correlação entre a dose e o tempo de tratamento com finalidade de produzir um efeito biológico se iniciou com o trabalho de Strandgyst (1944) e Cohen 1968, tendo como direção a equação de Ellis (1971), sendo esta um exemplo de relacionamento isoeficaz.

A Equação (3.2), correlaciona o tempo total de tratamento e a dose, permite que uma dose total seja calculada para qualquer valor de número de frações ( $n$ ) e o tempo total do tratamento ( $T$ ) que apresenta um nível de efeito fixo, sendo assim, a dose padrão nominal ( $NSD$ ), é um parâmetro utilizado para calcular a eficácia do tratamento.

$$DoseTotal = NSD \times n^{0.24} \times T^{0.11} \quad (3.2)$$

Entretanto, pode-se observar que tais modelos de lei de potência funcionam em certas condições, as quais devem ser bem definidas, ou seja, em reações iniciais dentro de uma determinada faixa. Utilizado fora desta faixa, a dose de tolerância pode ser superestimada e o número de frações pode ser muito pequeno ou grande, esta conclusão foi apoiada por Orton (1973) e Cohen (1968), os quais apresentaram as limitações do método  $NSD$  [36].

### 3.5 Dose biologicamente efetiva e cálculo de doses isoefetivas

O fracionamento de dose está relacionado com a sobrevivência celular e a partir da abordagem Linear Quadrática (LQ), o qual será abordado nas seções seguintes, tem-se que a fração de sobrevivência dada por  $S = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$ , onde a dose total de radiação é dada por  $D$  em  $n$  frações, ou seja,  $D = (nd)$  e  $\alpha$  e  $\beta$  são coeficientes quadrático linear, sendo estes as medidas da inclinação e o grau de curvatura da base. O efeito ( $E$ ) da radiação pode ser estimado como o logaritmo de morte celular apresentado na Equação (3.3).

$$E = -\log(SF) = n(\alpha d + \beta d^2) = \alpha D + \beta dD \quad (3.3)$$

sendo  $E/\alpha$  a dose que produz o efeito quando administrado em frações de dose muito pequenas, este conceito constitui a definição da dose biológica efetiva (BED):

$$BED = \frac{E}{\alpha} = nd \left[ 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] \quad (3.4)$$

$$BED = D \left[ 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] \quad (3.5)$$

Logo, a BED é a medida a ser utilizada, dá dose biológica administrada em um tumor ou órgão (sendo este caracterizado pela razão  $\alpha/\beta$ ). Esta combinação de dose por fração é definida como dose total teórica, a qual é necessária para a produção do isoefeito, utilizando-se de alta dose em pequenas frações. Os termos entre colchetes presentes na Equação (3.5) são chamados de eficácia relativa ( $RE$ ) por dose unitária [36]:

$$BED = \text{Dose física total} \times RE \quad (3.6)$$

O BED pode ser utilizado para comparar os efeitos biológicos de distintos esquemas de radioterapia, ou seja, o efeito biológico de uma dose, sendo esta  $D_1$  derivado em  $n_1$ , e as frações de dose  $d_1$ , equivalem ao efeito de uma dose  $D_2$  em  $n_2$ , em frações de dose

$d_2$ , esquema este apresentado pela Equação (3.7). A dose isoefetiva calculada na prática clínica é feita a partir da Equação (3.9) uma vez que distribuídas as doses em frações de 2 Gy, uma vez que 2Gy/fx representa o regime de fracionamento padrão.

$$D_1 \left( 1 + \frac{d_1}{\alpha/\beta} \right) = D_2 \left( 1 + \frac{d_2}{\alpha/\beta} \right) \quad (3.7)$$

$$\frac{D_1}{D_2} = \frac{d_2 + (\alpha/\beta)}{d_1 + (\alpha/\beta)} \quad (3.8)$$

$$EQD_2 = D \left( \frac{d + (\alpha/\beta)}{2 + (\alpha + \beta)} \right) \quad (3.9)$$

A utilização do cálculo BED para a estimação de doses biológicas para tumores em vez de tecidos normais podem apresentar as seguintes diferenças:

- A faixa numérica apresentada na razão  $\alpha/\beta$  se torna mais ampla em tumores.
- O fator de correção de repovoamento deve ser incluído em casos de tumores que possuam clonogênios com altas taxas de proliferação.

Para se estimar o efeito da proliferação tumoral, o BED é calculado a partir da Equação (3.10).

$$BED = nd \left[ 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] - K(T - T_{delay}) \quad (3.10)$$

onde  $T$  é o tempo total do tratamento,  $T_{delay}$  é o tempo de atraso em relação ao início do tratamento (antes do início do repovoamento),  $K$  é a dose biológica em Gy necessária para compensar o tumor.

Os tumores que possuem um alto fator de  $K$  tendem a se repovoar rapidamente, além de estar relacionado ao potencial de tempo de duplicação  $T_{pot}$  que é apresentado na Equação (3.11).

$$K = \frac{\ln 2}{\alpha \cdot T_{pot}} \quad (3.11)$$

Em células escamosas os valores usualmente utilizados para  $(K)$  variam entre 0,5 – 0,9 Gy/dia e a faixa convencional para  $T_{delay}$  levando em consideração os dados clínicos de repovoamento acelerado variam entre 21 e 28 dias. A formulação BED pode ser modificada de acordo com os casos em que os intervalos entre as frações são considerados curtos, assim como ocorre em fracionamentos acelerados, caso haja reparo do dano subletal (SLD) incompleto entre as frações, levando a um valor BED aumentado que pode ser dado pela Equação (3.12), a qual apresenta que  $h$  é o fator de correção de reparo incompleto.

$$BED = nd \left[ 1 + \frac{(1+h)d}{\alpha/\beta} \right] \quad (3.12)$$

As BEDs são adicionais quando ocorre a necessidade de combinação de tratamentos radioterapia, sendo que o cálculo da BED e da região de alta dose devem ser avaliados separadamente [36, 29].

## 3.6 Correções de tratamentos

Em abordagens clínicas pode ocorrer a interrupção de tratamento de radiação, sendo estes causados por vários fatores, podendo estar relacionado ao paciente ou à falhas técnicas como quebra de equipamentos. Evidências clínicas demonstram que o prolongamento do tempo de tratamento pode ocasionar perdas no controle local do tumor devido seu repovoamento, essas evidências são relevantes quando se é observado para o carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço.

O método de tratamento que visa a compensação dessa falha é adicionar frações múltiplas por dia separadas pelo máximo intervalo, esquemas que compensam o hipofracionamento requerem uma redução da dose caso a probabilidade de reação tardia seja mantida fixa [36].

Para tratamentos interrompidos é preciso realizar uma avaliação individual, não existindo um método universal, tendo uma vez, ocorrido a lacuna no programa, o primeiro passo é determinar o tempo de tratamento restante e o número de frações que deverão ainda ser entregues.

Caso haja maneiras de entregar as frações restantes que permitam que o tratamento inicial seja mantido, realizando este nos fins de semana ou realizando o tratamento duas vezes ao dia, outros cálculos radiobiológicos podem ser necessários, porém caso não seja possível deve-se realizar uma série de etapas gerais, além de realizar o cálculo de BED para o tumor e o tecido normal, para todos os cronogramas e modificar o original a partir de opções de tratamentos.

Podendo este ser realizado duas vezes ao dia, ou entregar tamanhos de frações maiores, entre outros métodos, que podem produzir uma extensão mínima para o tempo de tratamento.

A fim de compensar a falha ocorrida seja ele por qualquer motivo, tem-se que o uso dos modelos biológicos no planejamento dos tratamentos que visa a otimização radiobiológica tem por objetivo aumentar a probabilidade máxima do controle local.

Os modelos biológicos podem ser organizados entre bases empíricas e teóricas, o qual os modelos empíricos derivam dados clínicos de curvas de dose-resposta e são ajustadas aos dados clínicos reais.

Os dados teóricos tendem a formular matematicamente os processos biológicos que ocorre, este modelo teórico tendem a ser os mais utilizados uma vez que são mais rigorosos e possuem maiores estudos [36].

### **3.7 Vantagens da modelagem biológica e precauções para uso de modelos biológicos na otimização do plano**

Através dos critérios de avaliação de dose volume (DV) as funções da modelagem radiobiológica podem aumentar a qualidade do tratamento, entretanto não há garantias de que o modelo radiobiológico irá de fato estimar as possíveis consequências de dose caso elas se desviem em inúmeros conjuntos de dados, ou seja, linhas de base, as quais foram utilizadas para a realização dos parâmetros do modelo.

Entretanto, para fins de otimização da dose, afim de que ocorra a orientação da otimização, e distribuição de doses, sejam de fato favoráveis para o tratamento [36].

Alguns modelos biológicos tendem a descrever a radiosensibilidade como uma função da dose por fração, sendo usados para prever resultados de diferentes esquemas de fracionamento, logo os critérios estabelecidos para DV se aplicam apenas a um único tamanho

de fração, caso esse padrão de fracionamento seja alterado, as prescrições baseadas em DV necessitam ser modificadas com base na experiência clínica e em cálculos de isoefeito.

Em muitos casos, dois ou mais pontos DV são utilizados para a avaliação da distribuição da dose em um determinado órgão, podendo, assim, ocasionar uma distribuição da dose, ou seja, exigindo que o planejador do tratamento priorize os diferentes critérios de DV para diferentes casos avaliados.

A avaliação de um plano de tratamento é realizado através de estimativas e parâmetros para que estes modelos biológicos possam ser precisos, tornando, assim, sua avaliação um ponto essencial. No entanto, a utilização de dados publicados para diversos locais de tumor podem ocasionar complicações uma vez que as variáveis adicionais que influenciam o resultado podem ou não estar presentes no paciente.

Ao se utilizar destes parâmetros faz-se necessário a avaliação do plano e a verificação das estimativas, observando se estes se enquadram ao necessário para o paciente em questão, além de se obter as definições de volume do órgão para que possa ser montado seu plano de fracionamento [36].

As estimativas de parâmetros devem ser utilizadas somente com o modelo para o qual foram derivados, alguns ajustes de modelos são possíveis para o mesmo conjunto de dados.

Nestas situações foram observados diferentes modelos de NTCP, as quais resultaram em diferentes respostas para os dados clínicos, e para garantir um maior progresso na utilização do modelo biológico para a avaliação do plano, faz-se a combinação de dados para a criação de bancos de dados de estimativas de parâmetros.

Tem-se por exemplo uma iniciativa da QUANTEC, na qual apoiadores e especialistas na modelagem de TCP/NTCP fornecem uma base sólida para o auxílio no planejamento de tratamentos, além de avaliação de bases biológicas e seus produtos [36].

# Capítulo 4

## Modelos Radiobiológicos

Neste capítulo são apresentados os modelos radiobiológicos utilizados na elaboração deste trabalho.

### 4.1 Modelo Linear-Quadrático

O modelo Linear Quadrático (LQ) foi proposto por Douglas e Fowler em 1976 e é amplamente adotado na atualidade para modelar doses aplicadas para o tratamento de tumores, sendo o mais utilizado para descrever os efeitos da dose total e da dose por fração, cujo principal objetivo é avaliar de forma coerente a fração de morte celular e a dosagem absorvida em um determinado sistema.

Este modelo utiliza um número mínimo de parâmetros ajustáveis, os quais podem ser facilmente manipulados para estudar o impacto da radiação em diversos tipos de tumores. Tal modelo foi deduzido a partir de dois componentes fundamentais sendo: um deles linear ( $\alpha$ ), proporcional à dose utilizada e, o outro, quadrático ( $\beta$ ), proporcional ao quadrado desta dose.

Entretanto quando utilizado para doses acima de 15Gy por fração, a capacidade de previsão do modelo LQ diminui, uma vez que se faz necessário a utilização de altas taxas de dose, como, por exemplo, na radioterapia estereotáxica. A formulação de novos modelos ou modificação de modelos existentes se faz necessário [14, 25, 35].

Neste modelo, a curva de sobrevivência celular é descrita em termos de inclinação sendo  $D_1$  resultante de um evento único inicial de morte celular e uma inclinação  $D_0$  referente a múltiplos eventos de morte, já a magnitude, ou seja, a largura do ombro da curvatura, é representada por  $D_q$ . Esse esquema pode ser observado na Figura 4.1,

onde, a partir da curva de sobrevivência, tem-se uma reta modelo em alta dose, a qual é necessária para reduzir a população de células por um determinado fator, sendo esta a mesma em todos os níveis de sobrevivência, tornando-se, assim, a média de dose necessária para entregar um evento de inativação por célula [25, 33].

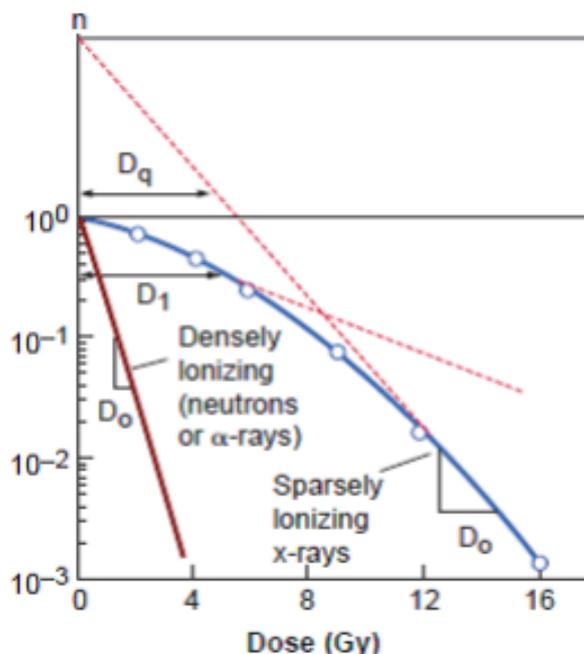


Figura 4.1: Curva de sobrevivência para células de mamíferos expostas a radiação ionizante [22].

Em relação a curva de sobrevivência para mamíferos expostos aos raios gama, tem-se que  $D_0$  varia entre os valores de 1Gy e 2Gy e tem seu número de extrapolação ( $n$ ) como uma média da magnitude do ombro da curva, ou seja, se  $n$  variar entre 10 ou 12 a curva de sobrevivente admite-se ombros largos, se variar entre 1,5 a 2 o ombro adquire uma curvatura estreita, podendo ainda admitir uma outra medida, sendo mais larga, a qual é a dose quase-limiar,  $D_q$  definida como a dose em que a parte reta da curva de sobrevivência extrapola o eixo em uma unidade, tendo, assim, os três parâmetros relacionando-se pela seguinte Equação (4.1) [25, 4].

$$\log_e n = \frac{D_q}{D_0} \quad (4.1)$$

A inativação da célula ocorre somente quando duas de suas cadeias, ou seja, as moléculas de DNA estejam danificadas, caracterizando as aberrações cromossômicas, podendo este efeito ocorrer através de uma única partícula ionizante ou por dupla ação da radiação

como apresentado na Figura 4.2, onde são mostrados os dados da relação linear quadrática em consequência do rompimento de diferentes partículas, as quais resultam da interação de dose quadrática [25, 22].

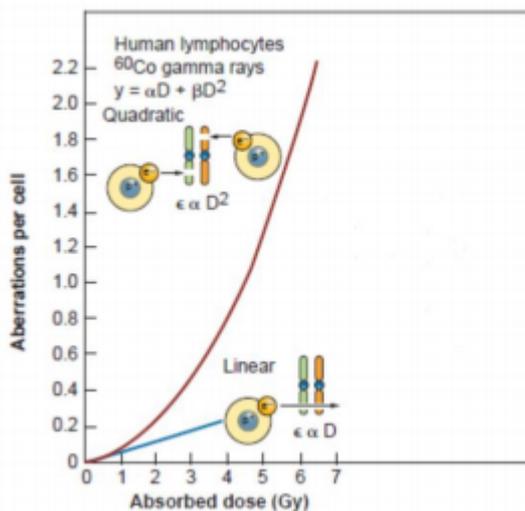


Figura 4.2: Curva dose-resposta para aberrações linfocitas produzidas por raios ( $\gamma$ ) [22].

A estatística de Poisson pode ser utilizada para representar os eventos produzidos por esta única partícula, sendo a probabilidade média destes eventos  $\alpha D$  e a probabilidade de que não haja eventos  $S = e^{(-\alpha D)}$ , onde  $\alpha$  é a probabilidade média por dose unitária de que um evento possa ocorrer.

Para os eventos produzidos por duas partículas ionizantes, tem-se que a probabilidade média da partícula ocasionar uma lesão linear é sempre proporcional à dose, se aplicando também a segunda partícula, sendo a probabilidade média que de ambos os eventos venham a ocorrer ao mesmo tempo dada por  $\beta D^2$  e a probabilidade que esse evento não venha a ocorrer  $S = e^{(-\beta D^2)}$ , tendo que  $\beta$  é a probabilidade média por dose unitária quadrática que este evento complementar possa ocorrer representando, assim, danos irreparáveis.

A fração sobrevivente pode ser descrita pela Equação (4.2), a qual representa a curva de sobrevivência celular de acordo com o modelo linear quadrático [25, 4]:

$$S = e^{n\alpha d - n\beta d^2} \quad (4.2)$$

onde  $S$  fração de células sobreviventes,  $n$  número de aplicações,  $d$  dose por fração,  $\alpha$

número de células mortas por Gy (unidade de medida de dose absorvida),  $\beta$  número de células mortas por  $Gy^2$  em escala logarítmica do componente quadrático.

Quando se relaciona a fração sobrevivente do dano ( $-\alpha D$ ), sendo esta igual à do dano ( $-\beta D^2$ ), tem-se que os componentes dose-proporcional e dose-quadrada da morte celular são iguais, logo a contribuição linear quadrática é a mesma quando a magnitude e a razão de  $\alpha$  e  $\beta$  são iguais. Esta comparação é de suma importância, uma vez que representa a forma da curva de sobrevivência, ou seja, quando  $\alpha/\beta$  é maior tem-se uma curva de formato mais reto, sabendo-se que existe uma diferença na magnitude destes parâmetros entre o tecido normal e as células cancerosas, tendo em vista que para tumores malignos tem-se a relação  $\alpha/\beta$ .

Os valores usuais para as células cancerosas variam de 5-20 Gy, e para as células normais, de 1-4 Gy, logo, quando obtém-se um  $\alpha$  alto significa que as células possuem pouca capacidade de reparar o dano subletal, entretanto, quando se tem um  $\beta$  grande significa que as células apresentam uma capacidade de reparo alta, esse esquema pode ser observado na Figura 4.3 [25].

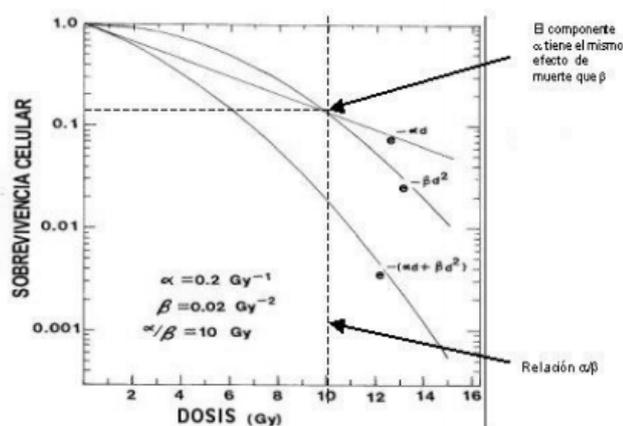


Figura 4.3: Decréscimo do componente linear quadrático e a apreciação gráfica da igualdade de contribuições da relação  $D = \alpha/\beta$  [25].

Através da apreciação gráfica, a inclinação inicial do modelo é constante, sendo  $-\alpha$  o comportamento oposto as duas outras quantidades que dependem da dose, tendo o número  $n$  e a inclinação final  $-2\beta D$ , a dependência da dose em relação a inclinação final implica que  $S_D$  no modelo LQ dobra continuamente em altas doses ( $D$ ), logo não possui uma porção reta final, apresentando assim um comportamento característico de sua formulação quadrática, ou seja, o LQ prevê uma Gaussiana em altas doses e, conseqüentemente, não coincidente com o observado.

Tendo assim onde os casos da relação dose-resposta se aproximam de uma inclinação constante (reta), implicando que a morte celular se dá em forma de uma função exponencial da dose, desta maneira nas primeiras mortes celular e até mesmo em frações diárias de radioterapia, o modelo fornece dados adequados obtendo vantagens por possuir apenas dois parâmetros ajustáveis concluindo assim que este modelo é adequado em doses baixas [14, 25].

Por esse motivo, na aplicação de altas doses, como ocorre em radioterapia estereotáxica, é realizada através de pesquisas utilizando a formulação de novos modelos e/ou na adaptação de modelos existentes que descrevam a comportamento celular em altas doses. Novos modelos surgiram, tendo por exemplo, o modelo, Padé Linear Quadrático, o qual é abordado ao decorrer deste trabalho.

## 4.2 Modelo de Padé Linear Quadrático

A partir da alteração do modelo LQ, foi introduzido o modelo Padé Linear Quadrático, podendo este modelo fornecer uma transição mais suave ao termo linear quando relacionado a grandes doses de radiação. Esta alteração é feita baseando-se no modelo LQ,  $(\alpha D + \beta D^2)$ , a qual pode ser modelada a fim de satisfazer simultaneamente as duas condições necessárias para que haja a preservação do numerador de Padé Linear Quadrático (PLQ), e que ocorra a melhoria do limite, em alta dose pretendido através do denominador  $1 + \gamma D$  ( $\gamma > 0$ ) [4]. Logo, o modelo PLQ de Belkic é dado por:

$$S_F^{PLQ} = e^{\frac{-(\alpha D + \beta D^2)}{(1 + \gamma D)}} \quad (4.3)$$

Tendo que apenas a constante  $\gamma$  é adicionada quando comparado com o modelo LQ, as vantagens que este modelo trás é uma clara e conceitual superação para altas doses de radiação, uma vez que a transição para linearidade no modelo PLQ é alcançada de forma suave, de acordo com Belkic (2011), sem que ocorra a necessidade de introdução de uma nova constante a fim de ajustar o parâmetro de transição. Este feito é realizado através do novo termo  $\gamma D$  cancelando, assim, o numerador  $D^2$  e realizando desta forma, a correção do limite de alta dose gaussiano no modelo LQ [4, 8, 10].

Logo, em altas doses, o PLQ é acometido por uma queda exponencial  $S_F^{PLQ}(D) = e^{(-\beta D)/(\gamma)} = e^{(-D)/(D_0)}$  fazendo com que  $(\alpha D)/(1 + \gamma D)$  tenda a uma constante  $\alpha/\gamma =$

---

$(1/D_0)(\alpha/\beta)$  em grandes doses, assim, segundo, Andisheh et al., o complexo de enzimas do sistema pode ser reparado corretamente pelo modelo PLQ, uma vez que diversos dados corroboram o seu desempenho superior ao modelo LQ [4, 9].

# Capítulo 5

## Metodologia

Neste capítulo são apresentados a metodologia adotada, bem como os métodos utilizados na modelagem computacional.

### 5.1 Modelo de crescimento tumoral

Em 1990 iniciou-se os estudos que descreviam a evolução e crescimento tumoral de gliomas por Murray, o qual obteve como conclusão que tais células tumorais não realizavam metástase fora do cérebro. A partir da formulação de Fick [28], ainda em seu trabalho, formulou uma equação na qual descreve a taxa de variação da população das células tumorais, sendo esta igual à soma da difusão e da proliferação destas células, a seguinte Equação (5.1) expressa por uma equação diferencial parcial descrita, pela Lei de Fick [37, 11], onde  $D_{if}$  expressa o coeficiente de difusão,  $B$  seu domínio,  $x$  sua posição e  $\rho$  representa o coeficiente de proliferação. A condição inicial deste modelo é dada por  $c(x, 0) = c_0(x)$ , onde  $c_0(x)$  apresenta a concentração inicial de células tumorais.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla(D_{if}\nabla c) \cdot + \rho c \quad \forall x \in B \quad \text{e} \quad t > 0 \quad (5.1)$$

$$\begin{cases} c(x, 0) = c_0(x) & \forall x \in B, \\ n \cdot \nabla c = 0 & \forall x \in \partial B. \end{cases}$$

Um novo termo é acrescentado a Equação (5.1), o qual representa a probabilidade de morte das células tumorais, este termo acrescentado irá ser substituído ao longo deste trabalho para os variados modelos apresentados nas seções 4.1-4.2, que calcula os efeitos

causados pelo fracionamento da dose, para relacionar a probabilidade  $S$  de sobrevivência das células com a dose biológica efetiva. Conseqüentemente, obtêm-se a probabilidade de destruição das células tumorais a serem eliminadas e realiza-se, assim, a comparação entre os modelos tumorais aqui discutidos.

O modelo de crescimento do glioma considerado é proposto por Swanson et al., representado pela Equação (5.2), juntamente com a Equação (5.3), a qual representa a probabilidade de sobrevivência para o modelo Linear Quadrático apresentado na Equação (3.4) presente na Seção 3 e igualmente para o modelo PLQ, termo este que será substituído ao decorrer da modelagem, e apresentado no capítulo relacionado aos resultados os dados obtidos para cada modelo a partir das informações aqui descritas relacionadas ao crescimento tumoral.

$$R(\alpha, d(x, t)) = \begin{cases} 0, & \text{se } t \notin T, \\ 1 - S(\alpha, d(x, t)), & \text{se } t \in T. \end{cases} \quad (5.2)$$

$$S(\alpha, d(x, t)) = \exp^{-\alpha BED} \quad (5.3)$$

$$BED = nd(x, t) \left( 1 + \frac{d(x, t)}{\alpha/\beta} \right) \quad (5.4)$$

onde  $T$  apresentado na Equação (5.2) representa o conjunto de dias de tratamento, tendo seu valor nulo quando, não ocorrer a aplicação da radioterapia a probabilidade de que ocorra a eliminação das células cancerígenas do paciente é nula.

A partir da adição destes termos obtêm-se a Equação (5.5), tendo esta as mesmas condições de contorno.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla(D_{if}\nabla c) + \rho c - R(\alpha, d(x, t))c \quad \forall x \in B \quad \text{e} \quad t > 0 \quad (5.5)$$

Uma vez que ao se utilizar a Equação (5.5) pode-se simular a evolução do tecido tumoral presente no paciente ao longo do tempo, permitindo que este modelo apresente inúmeras possibilidades e planos de tratamento. Ao se conhecer os parâmetros  $D_{if}$  e  $\rho$ , é possível realizar a estimativa da velocidade a partir da aproximação de Fisher, sendo

$v = 2\sqrt{D_{if}\rho}$ , uma vez que este raio é conhecido, o mesmo será utilizado para apresentar os resultados obtidos para um determinado plano de tratamento, e assim apresentar qual modelo melhor representa a minimização do raio do glioma [31].

Ao utilizar a BED a partir da Equação (3.4) obtém-se a probabilidade ( $S$ ) de sobrevivência das células apresentada na Equação (5.6) para o modelo Linear Quadrático.

$$S(\alpha, d(x, t)) = \exp^{-\alpha BED}, \quad (5.6)$$

### 5.1.1 Adimensionalização

A fim de se obter o modelo adimensional de Rockne et al. [31] para o caso unidimensional, foi utilizado como dados o valor de domínio espacial representado por  $x \in [0, L]$  introduzindo, assim, variáveis adimensionais, com o intuito de se obter o domínio espacial  $\bar{x} \in [0, 1]$  e o temporal  $\bar{t} \in [0, \rho t_f]$  para cada termo da Equação (5.5), tendo  $x = x/L, c = (cL^3)/c_o, t = t\rho$  no qual obtém-se, assim, o termo temporal dado pela Equação (5.7) e o termo difusivo apresentado pela Equação (5.8), transformando, desse modo, os termos do modelo unidimensional a partir da Equação (5.5)

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial c}{\partial \bar{t}} \frac{\partial \bar{t}}{\partial t} = \rho \frac{\partial c}{\partial \bar{t}} = \frac{\rho c_o}{L^3} \frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} \quad (5.7)$$

$$\frac{\partial c}{\partial x} = \frac{\partial c}{\partial \bar{x}} \frac{\partial \bar{x}}{\partial x} = \frac{1}{L} \frac{\partial c}{\partial \bar{x}} \quad \text{e} \quad \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} = \frac{1}{L^2} \frac{\partial^2 c}{\partial \bar{x}^2} = \frac{c_o}{L^5} \frac{\partial^2 \bar{c}}{\partial \bar{x}^2} \quad (5.8)$$

Tal transformação é apresentada pela Equação (5.9) tornando-se no modelo adimensional unidimensional de Rockne, o qual pode ser descrito pelas Equações (5.10) e (5.11), tendo  $D_{if}^* = \frac{D_{if}}{\rho L^2}$ .

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \frac{D_{if}}{L^2} \frac{\partial^2 \bar{c}}{\partial \bar{x}^2} + \left(1 - \frac{R(\alpha, d(\bar{x}, \bar{t}))}{\rho}\right) \bar{c} \quad (5.9)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D_{if}^* \nabla^2 c - R(\alpha, d(x, t))c \quad (5.10)$$

$$R^*(\alpha, d(x, t))c = \begin{cases} -1, & \text{para } t \notin \text{terapia} \\ -1 + \frac{1-S(\alpha, d(x, t))}{\rho}, & \text{para } t \in \text{terapia} \end{cases} \quad (5.11)$$

## 5.2 Método de Diferenças Finitas

Neste trabalho foi utilizado o método de diferenças finitas através da discretização do domínio da função, gerando uma malha com um número finito de nós, onde as derivadas espaciais são aproximadas usando a série de Taylor. Na discretização da parte temporal é utilizado o método de Cranck Nicolson. Este método consiste em tomar a média aritmética nos tempos  $k+1$  e  $k$ . Desta forma, a equação diferencial parcial se transforma em um sistema de equações algébricas.

A partir das Equações (5.10) e (5.11), é realizado a discretização pelo método de Cranck Nicolson, no qual é realizada a discretização do domínio espacial em  $M$  seções a fim de se obter  $\Delta x$  que será utilizado na solução deste problema unidimensional e para o domínio temporal tem-se sua discretização em  $K_t$  segmentos a fim de se obter o  $\Delta t$ . Logo:

$$\Delta x = \frac{x_{final} - x_{inicial}}{M} \quad (5.12)$$

$$\Delta t = \frac{t_{final} - t_{inicial}}{K_t} \quad (5.13)$$

Após a discretização é gerado um sistema linear, o qual apresenta a aproximação de cada nó do sistema, na forma:

$$\mathbf{AC}^{(k+1)} = \mathbf{b}^{(k)} \quad (5.14)$$

onde  $b^k = EC^k$  e a matriz dos coeficientes  $A$  e  $E$  é tridiagonal da forma:

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} -3/(4 * \Delta x) & 1/\Delta x & -1/(4 * \Delta x) & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\lambda/2 & \phi & -\lambda/2 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\lambda/2 & \phi & -\lambda/2 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & -\lambda/2 & \phi & -\lambda/2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & -\lambda/2 & \phi & -\lambda/2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & -1/(4 * \Delta x) & 1/\Delta x & -3/(4 * \Delta x) \end{bmatrix},$$

$$\mathbf{C}^{(k+1)} = \begin{bmatrix} C_1^{k+1} \\ C_2^{k+1} \\ C_3^{k+1} \\ \vdots \\ C_{M-3}^{k+1} \\ C_{M-2}^{k+1} \\ C_{M-1}^{k+1} \\ C_M^{k+1} \end{bmatrix}$$

O vetor das incógnitas referente a cada passo de tempo é  $C^{(k+1)}$ , a matriz E e o vetor das incógnitas no instante k são:

$$\mathbf{E} = \begin{bmatrix} -3/(4 * \Delta x) & 1/\Delta x & -1/(4 * \Delta x) & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \lambda/2 & \gamma & \lambda/2 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda/2 & \gamma & \lambda/2 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots \\ \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & \lambda/2 & \gamma & \lambda/2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & \lambda/2 & \gamma & \lambda/2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & -1/(4 * \Delta x) & 1/\Delta x & -3/(4 * \Delta x) \end{bmatrix},$$

$$\mathbf{C}^{(k)} = \begin{bmatrix} C_1^k \\ C_2^k \\ C_3^k \\ \vdots \\ C_{M-3}^k \\ C_{M-2}^k \\ C_{M-1}^k \\ C_M^k \end{bmatrix}$$

Alguns trechos do algoritmo utilizado para a realização deste trabalho são apresentados a seguir. A fim de se obter a concentração de células no ponto i para o tempo k+1, através da resolução do sistema linear, foi elaborado o Algoritmo 1, o qual retorna o cálculo do vetor  $C^{k+1}$ , tendo a solução inicial representada por C.

---

**Algoritmo 1** : Resolver EDP( $\rho$ , d, R, tempo de tratamento, n, m,  $\Delta x$ ,  $\Delta t$ )

---

- 1: Condição inicial:  $C^{k=0}$
  - 2: **enquanto** O número de passos não alcançar  $K_t$  **faça**
  - 3: Calcule os elementos da matriz A
  - 4: Calcule os elementos da matriz E
  - 5: Multiplique  $D = E.C^k$
  - 6: Resolva o sistema  $AC^{k+1} = D$
  - 7: **fim enquanto**
  - 8: Retorne o raio tumoral do glioma
- 

A fim de se inicializar este algoritmo foi realizado o carregamento dos dados relacionados ao tempo de tratamento e ao método numérico a ser utilizado, esses dados tem por finalidade indicar qual problema o algoritmo visa solucionar, através do carregamento dos parâmetros radioterápicos. Inicialmente este calcula a condição inicial responsável por fornecer o tamanho inicial do glioma.

O Algoritmo 2 visa calcular o raio do tumor, considerando as margens detectáveis, sendo esta representada pela primeira posição do vetor  $C_k$  no tempo  $k=0$ , após isso, o algoritmo percorre as posições do vetor  $C_k$  buscando um valor menor que a margem, ao encontrar este valor, ele interrompe a repetição e calcula o valor do raio através da relação dos índices da posição de  $C_k$  com a encontrada por  $\Delta x$ .

---

**Algoritmo 2** : Determinação do raio do glioma

---

- 1: Seja  $i = 1$
  - 2: enquanto  $C_i^k > \text{margem detectável}$  faça
  - 3:  $i = i + 1$
  - 4: fim enquanto
  - 5: se  $i < 3$  então
  - 6: Raio do glioma = 0
  - 7: senão
  - 8: Raio do glioma =  $(i - 2) \cdot \Delta x$
  - 9: fim se
  - 10: Retorne Raio do glioma
-

# Capítulo 6

## Resultados e Discussões

Neste capítulo são apresentados os resultados das simulações computacionais e uma discussão que visa a comparação entre os modelos radiobiológicos e seus esquemas de fracionamento. Na Figura 6.1 é apresentada a relação de sobrevivência celular, a qual demonstra que o modelo LQ apresenta um decaimento mais acentuado ao ser comparado ao modelo PLQ, tal comportamento será discutido ao longo deste trabalho através da modelagem realizada para cada esquema de tratamento proposto a determinadas doses.

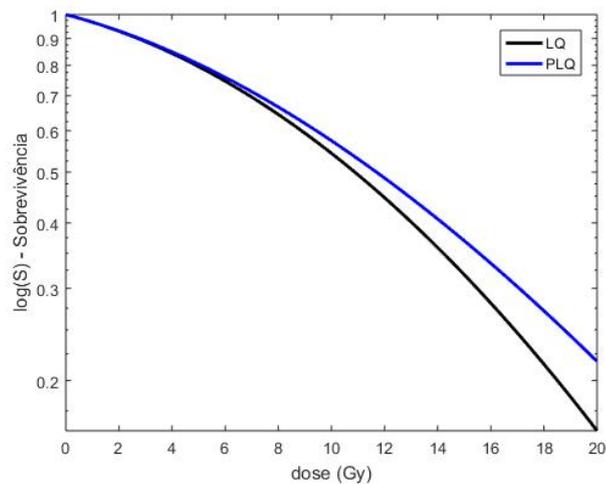


Figura 6.1: Comportamento da Sobrevivência celular dos modelos LQ e PLQ .

### 6.1 Resultados computacionais

Foi realizado inicialmente uma simulação do crescimento do glioma, em seguida foi aplicado diferentes planos de tratamento a fim de se obter dados de resposta à radioterapia, sendo as simulações baseadas em resultados descritos por Rockne et al. [31], os seguintes

dados foram utilizados como parâmetros de crescimento:  $D_{if} = 0,0039mm^2/dia$  ,  $\rho = 0,0453/dia$ ,  $\alpha = 0,0305Gy^1$ ,  $\alpha/\beta = 10$ ,  $\gamma = 0,01$ , sendo os valores de  $\alpha$  e  $\beta$  iguais para ambos os modelos.

Os resultados dos casos de fracionamento tiveram como base doses administradas no mesmo horário, sendo este às 8h da manhã, uma vez ao dia.

Através do trabalho de Rockne et al., foi possível averiguar que a administração de uma dose diária surtiu um melhor resultado, quando comparado a várias doses em um único dia, apresentando um raio de tumor mais estável.

As simulações realizadas neste trabalho tem o seguinte plano de tratamento, nunca excedendo o limite máximo de dose de 60Gy.

- Plano de Tratamento:

TRT 0= não ocorre tratamento radioterápico.

TRT 1= 1 dia de tratamento com dose de 60Gy.

TRT 2= 3 dias de tratamento com doses iguais de 20Gy.

TRT 3= 4 dias de tratamento com doses iguais de 15Gy.

TRT 4= 5 dias de tratamento com 5 doses iguais de 12Gy.

TRT 5= 6 dias de tratamento com 6 doses iguais de 10Gy.

TRT 6= 10 dias de tratamento, sendo dividido em 2 semanas, com doses iguais de 6Gy.

TRT 7= 15 dias de tratamento, sendo dividido em 3 semanas, com doses iguais de 4Gy.

TRT 8= 25 dias de tratamento, sendo dividido em 5 semanas, com doses iguais de 2.4Gy.

Trt 9= 35 dias de tratamento, sendo dividido em 7 semanas, com doses iguais de 1.7Gy.

Na Figura 6.2, é mostrada a concentração inicial de células tumorais definida pela condição inicial dada por  $c(x, 0) = L^3 \exp^{-100 \frac{x^2}{L^2}}$  versus sua posição.

A validação computacional deste trabalho foi realizada através da simulações apresentadas em Rockne et al., com base nestes dados, nas subseções seguintes são apresentados os resultados obtidos para cada plano de tratamento utilizando os modelos radiobiológicos discutidos e apresentados ao longo deste trabalho.

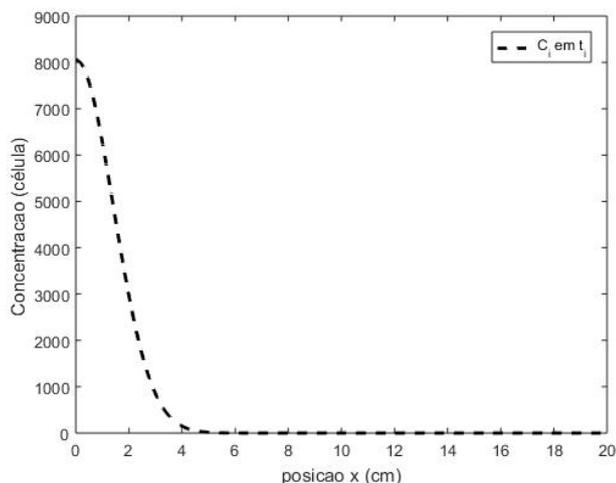


Figura 6.2: Concentração inicial de células tumorais.

### 6.1.1 Tratamento 0

Os dados aqui apresentados mostram o crescimento populacional das células tumorais devido a não ocorrência de tratamento radioterápico.

Pode-se observar, pela Figura 6.3(a), o aumento significativo do crescimento da concentração das células tumorais (representado pelo tracejado azul), quando comparado a concentração inicial (representado pelo tracejado preto), demonstrando assim, uma evolução no crescimento populacional de células tumorais de 96,8%.

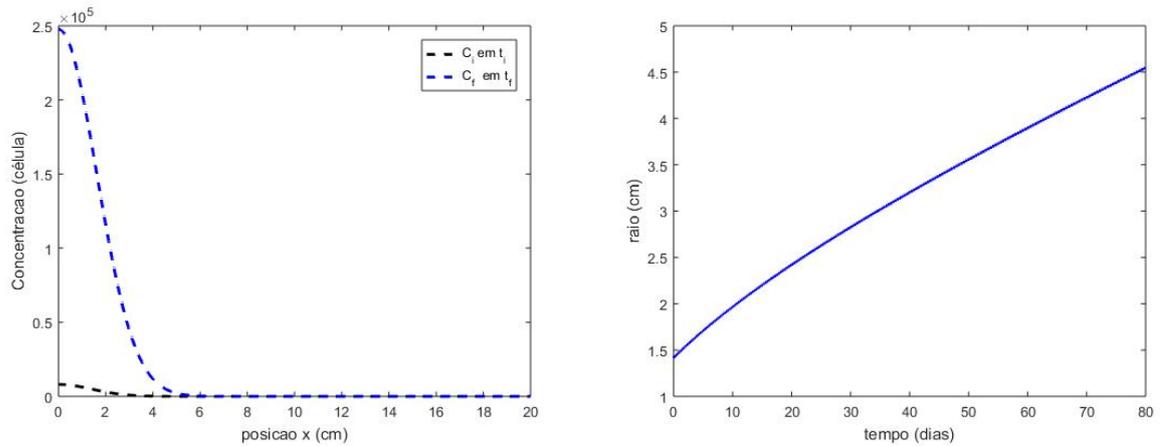
Por outro lado, na Figura 6.3(b) é mostrado o comportamento do aumento do raio do tumor no período de 80 dias, que salta de 1,5cm para aproximadamente 4,5cm.

Ambos os modelos radiobiológicos, Linear Quadrático e Padé Linear Quadrático, apresentam os mesmos resultados gráficos devido a utilização de parâmetros idênticos para ambos os casos, tendo como variação o tratamento radioterápico, que para este caso específico não ocorreu.

### 6.1.2 Tratamento 1

Para os esquemas de fracionamento o raio do tumor é calculado para cada tempo, a partir da concentração inicial de células detectáveis, logo, é realizado o fracionamento de dose, sendo, neste caso, dose única de 60Gy, dose esta que é aplicada as 8 horas do dia.

Ao se utilizar esse esquema de fracionamento pode-se observar o comportamento do raio do tumor a altas taxas de dose através da Figura 6.4, onde é mostrado um decréscimo



(a) Concentração de células tumorais, após início do tratamento.

(b) Crescimento do raio tumoral após tratamento.

Figura 6.3: Modelo PL e PLQ.

considerável no raio do tumor por um curto período de tempo de, aproximadamente, 15 dias, após esse período, ocorre um crescimento de forma exponencial.

Também é possível observar o comportamento obtido pelo modelo PLQ, pode-se observar, que ambos os modelos apresentam comportamento semelhantes, isso se deve a utilização de parâmetros idênticos para ambos os casos.

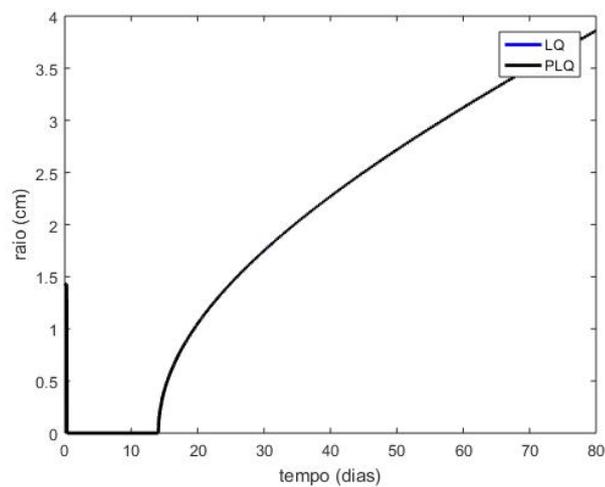


Figura 6.4: Comparação do raio do tumor previsto pelos modelos LQ e PLQ.

A concentração de células pode ser observada pela Figura 6.5(a) e 6.5(b). Quando comparados com a concentração apresentada na Figura 6.3(a) que apresenta a concen-

tração de células de quando não ocorre o tratamento radioterápico, tem-se que para os modelos LQ e PLQ, a concentração caiu, aproximadamente 68% após o período de tratamento quando comparados ao crescimento da população de célula de quando não ocorre tratamento (TRT 0).

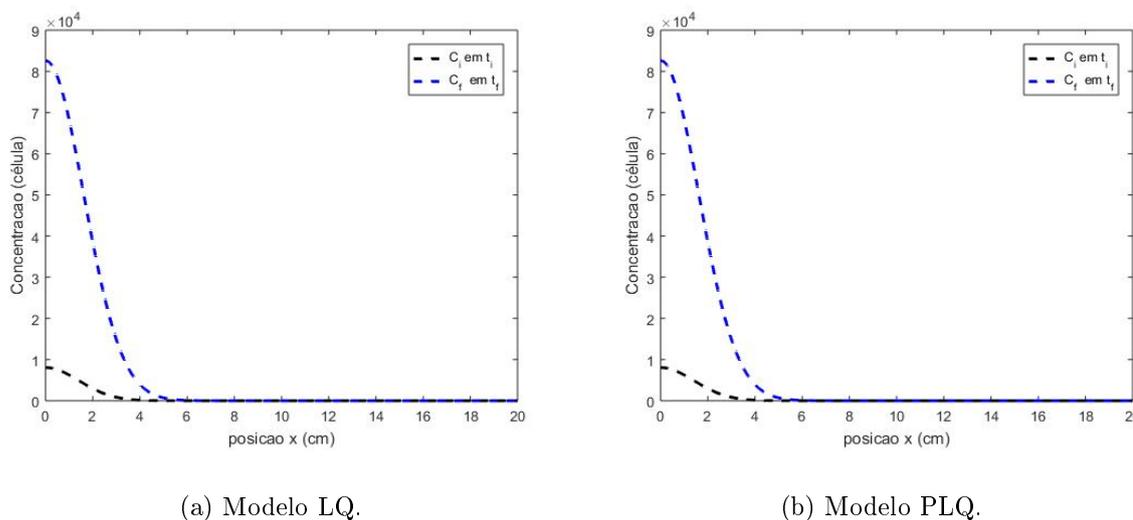


Figura 6.5: Concentração inicial e final de células tumorais para os modelos LQ e PLQ.

### 6.1.3 Tratamento 2

Através da simulação computacional foram obtidos os perfis mostrados nas Figuras 6.6(a) e 6.6(b), as quais apresentam a concentração de células sobreviventes após o tratamento com três doses de 20Gy, seguido pela evolução do raio do tumor.

Pode-se observar a diferença no aumento da concentração de células tumorais, em que no modelo LQ ocorreu uma redução da concentração de células de aproximadamente 93,2% e para o modelo PLQ de 91,6%. Ambos os modelos apresentam uma evolução do raio do tumor ao longos de 80 dias, tendo um raio apresentado pela Figura 6.7, maior que 2,5 cm ao final do tratamento.

### 6.1.4 Tratamento 3

Para este caso de tratamento, foi realizado o fracionamento de 60Gy em 4 frações de doses iguais de 15Gy. As doses foram programadas para serem administradas às 8h de cada dia de tratamento.

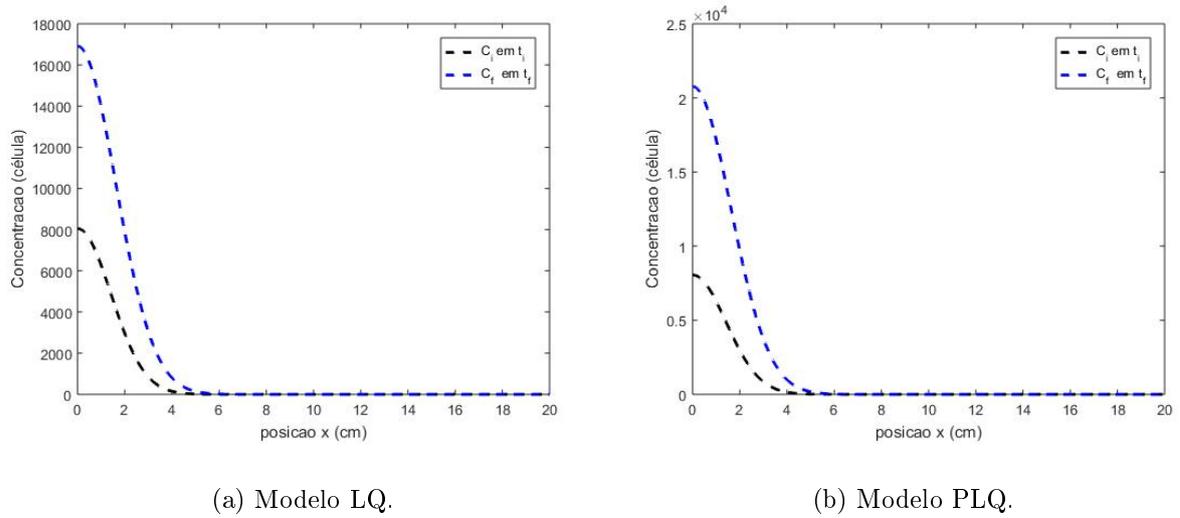


Figura 6.6: Concentração inicial e final de células tumorais para os modelos LQ e PLQ.

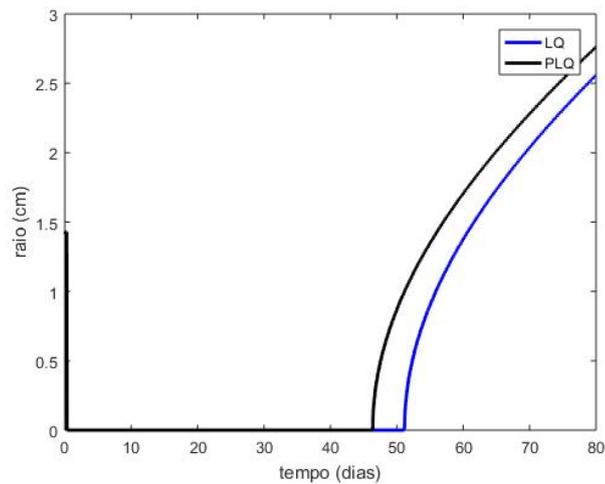


Figura 6.7: Comparação entre a evolução do raio tumor para doses de 20Gy.

Ao se utilizar esse esquema de fracionamento pode-se observar o comportamento do raio do tumor, apresentado na Figura 6.8, em que ambos apresentaram um redução significativa do raio do tumor, ao longo de 55 dias para o modelo LQ e 50 dias para o modelo PLQ.

Entretanto após esse período de tempo, ambos apresentaram um aumento exponencial do seu raio, é possível observar que neste caso o modelo LQ apresentou um período mais longo de estabilidade de aproximadamente 5 dias de diferença em relação ao modelo PLQ.

Já em relação a concentração de células, é possível observar que o modelo LQ apresenta uma redução de 94,04% ao ser comparado com o tratamento TRT 0, como pode ser observado nas Figuras 6.9(a), e o modelo PLQ representado pela Figura 6.9(b), trás uma redução de 92,8% após a realização do tratamento, quando comparado ao TRT 0.

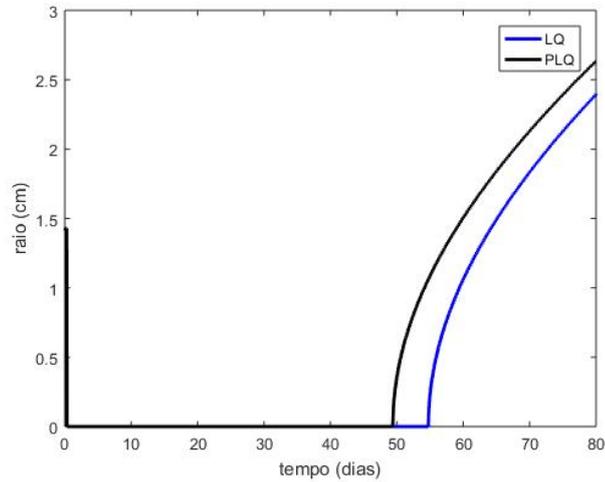
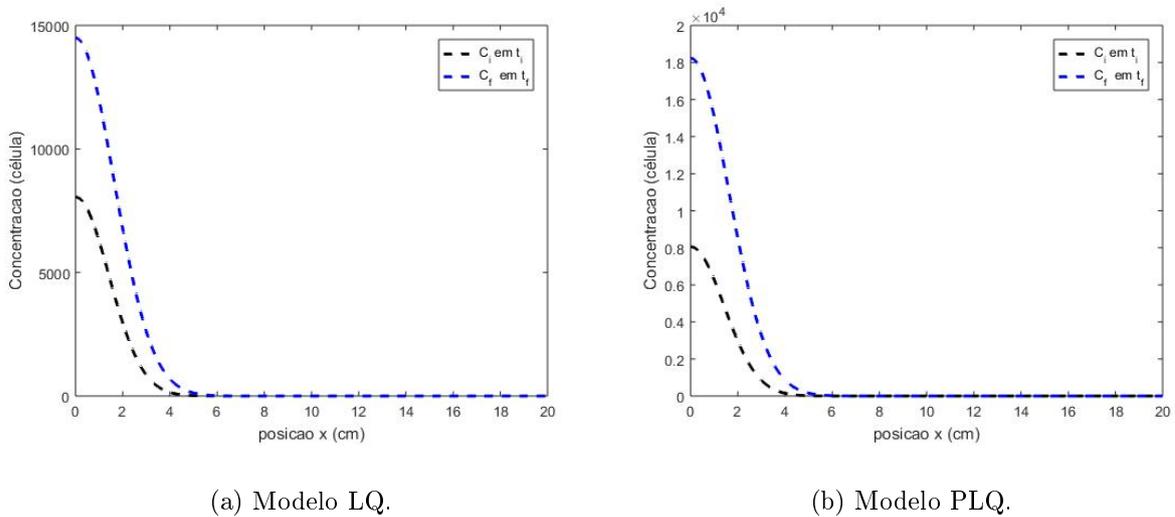


Figura 6.8: Evolução do raio tumoral para doses de 15Gy.



(a) Modelo LQ.

(b) Modelo PLQ.

Figura 6.9: Concentração inicial e final de células tumorais para os modelos LQ e PLQ.

### 6.1.5 Tratamento 4

Neste esquema de fracionamento foi utilizado doses iguais de 12Gy ao longo de 5 dias, para ambos os modelos, e foram obtidos gráficos com pouca variação na morte celular.

Conforme apresentado pela Figura 6.10(a), para o caso LQ houve uma redução aproximada de 94% e para o modelo PLQ apresentado pela Figura 6.10(b) de aproximadamente 92,8%, ambos os casos obtiveram a concentração de células próxima ao caso apresentado na Seção 6.1.4, e um raio tumoral próximo a zero por um período semelhante, como pode ser observado na Figura 6.11.

Entretanto para o modelo PLQ é possível observar a existência de um pico, que se deve em relação a aplicação da dose, onde o qual demonstra que após a aplicação de uma dose, sendo esta não suficiente para manter a redução do raio do tumor, o mesmo torna a se repovoar, no período de descanso, até a aplicação da nova dose, sendo esta retomada as 8h do outro dia de tratamento, e somente após esse processo, ocorre sua estabilização próximo a zero, ate aproximadamente 50 dias, seguido pelo seu novo repovoamento em crescimento exponencial.

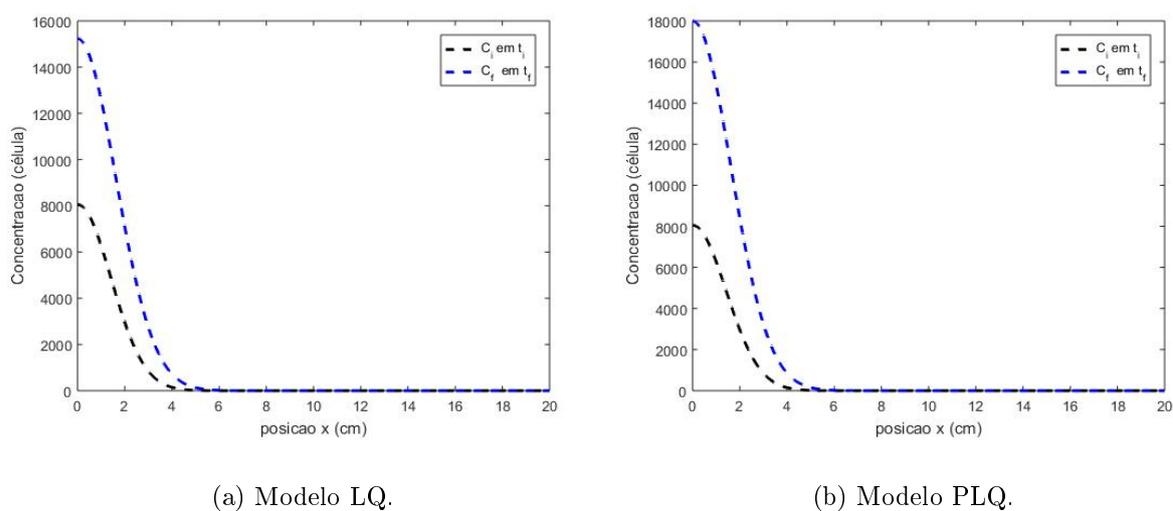


Figura 6.10: Concentração inicial e final de células tumorais para os modelos LQ e PLQ.

### 6.1.6 Tratamento 5

Para este caso de fracionamento foram administradas 6 doses iguais de 10Gy, na Figura 6.12, as quais apresentam a evolução do raio do tumor, raio este que é calculado em cada passo de tempo a partir do gráfico da concentração de células tumorais apresentados na Figura 6.13(a) e 6.13(b).

É possível avaliar que o raio do tumor sofre um decréscimo até aproximadamente 0,5

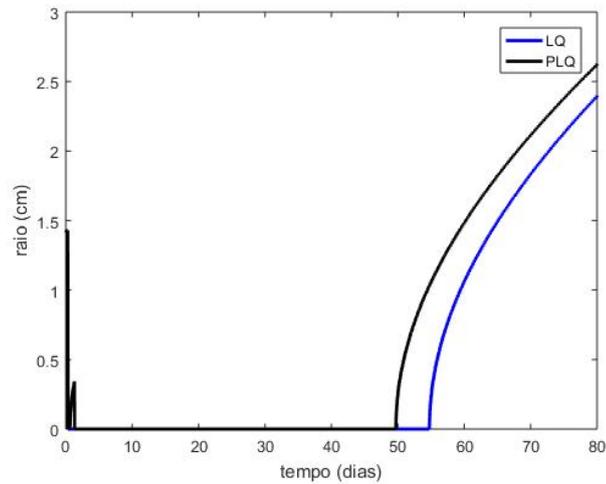


Figura 6.11: Evolução do raio tumoral em resposta a radioterapia para doses de 12Gy.

em e em seguida ocorre um pico de crescimento, o qual demonstra que após a aplicação da primeira dose, sendo está não suficiente para a estabilização do crescimento do tumor, houve um novo repovoamento de células tumorais, pode-se observar um comportamento semelhante para ambos os modelos utilizados, tendo que para o modelo LQ o raio do tumor se manteve estável até aproximadamente 55 dias e para o modelo PLQ até aproximadamente 49 dias.

Observa-se, a partir dos gráficos da concentração de células, que as células tumorais do modelo LQ tiveram uma queda de 93,96%, já para o modelo PLQ foi de aproximadamente 92,7%, quando comparados com a concentração de células de quando não ocorre tratamento radioterápico.

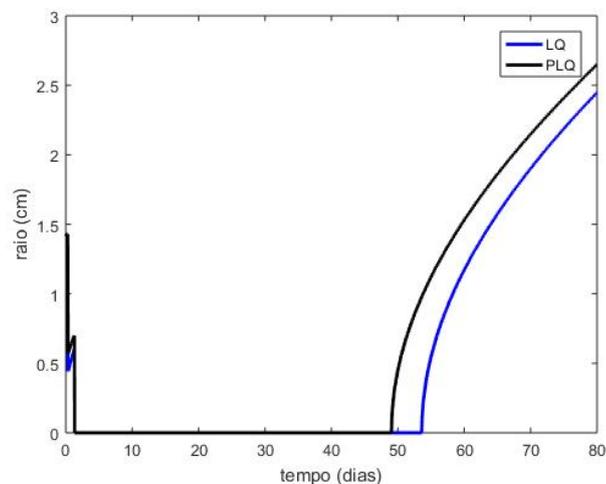


Figura 6.12: Evolução do raio tumoral em respostas a radioterapia para doses de 10Gy.

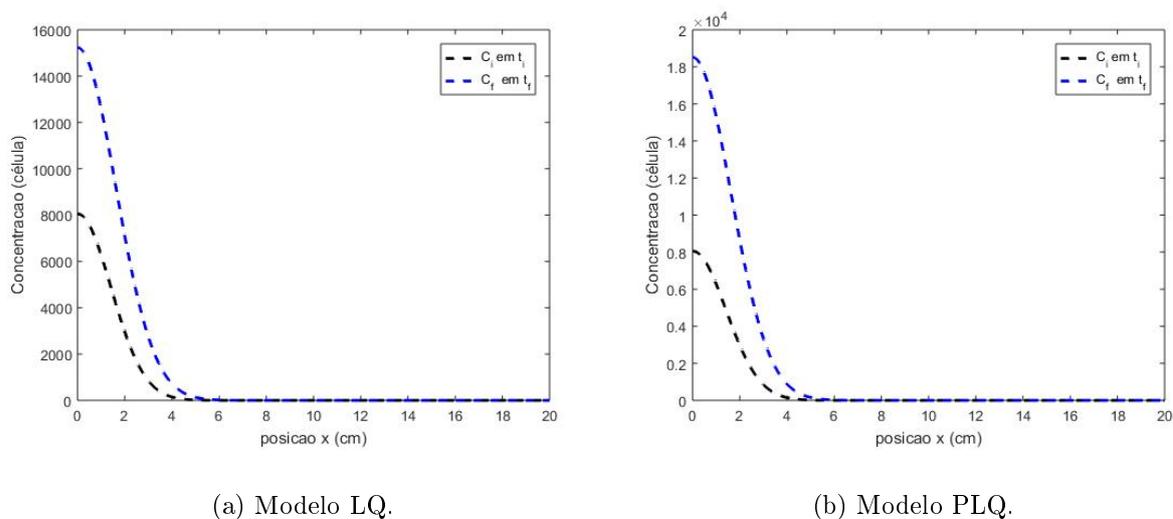


Figura 6.13: Concentração inicial e final de células tumorais para os modelos LQ e PLQ.

### 6.1.7 Tratamento 6

A administração de doses de 6Gy durante 2 semanas realizada para este esquema de tratamento, produz os gráfico de concentração de células tumorais, mostrados na Figura 6.14(a) e 6.14(b), os quais apresentam uma queda de 92,5% para o modelo LQ e de 91,2% para o PLQ em relação ao TRT 0, e do qual pode-se realizar a observação de uma menor eficácia para este esquema de tratamento quando comparado ao TRT 5, devido a obtenção de uma maior quantidade de concentração de células ao final do tratamento, demonstrando assim, que administrado durante 10 dias apresentou-se menos eficaz quando comparado com o esquema de tratamento mostrado anteriormente.

A minimização do raio do tumor apresentou uma menor eficácia inicialmente, como pode ser visualizado na Figura 6.15, no início dos 3 primeiros dias houve picos de repovoamento das células e somente uma estabilização do raio do tumor próximo a zero após a aplicação da terceira dose, em seguida o raio manteve-se constante até o quadragésimo oitavo dia para o modelo LQ e até o quadragésimo quinto dia para o modelo PLQ, ambos apresentando dados muito próximos entre si para o comportamento do raio tumoral.

Entretanto é possível observar diferenças no raio do tumor nos primeiros dias das aplicações quando comparados ambos os modelos, é possível também averiguar que o modelo PLQ apresenta uma maior concentração de células tumorais final, demonstrando, que o modelo LQ prevê uma maior morte celular.

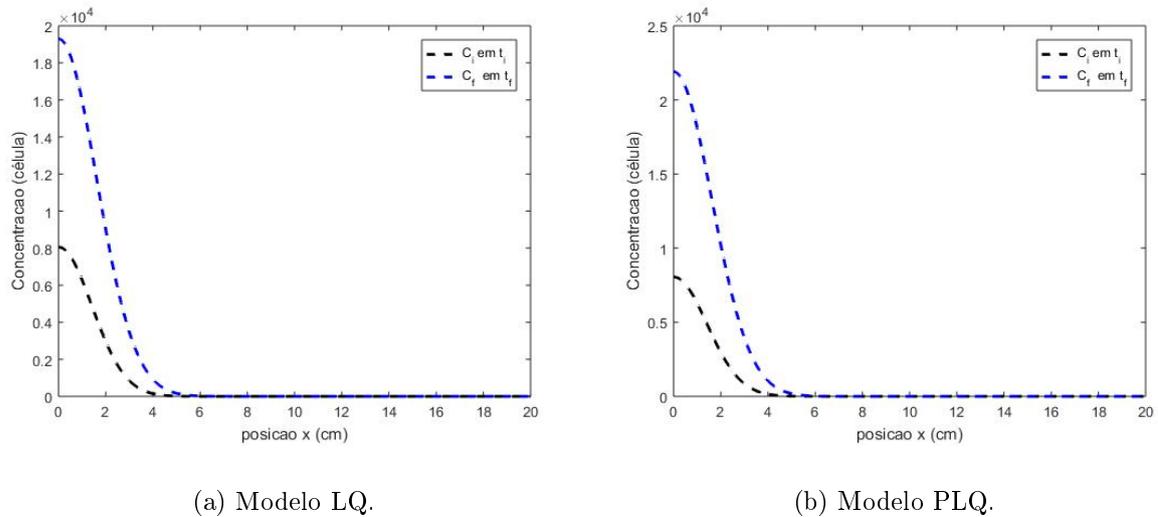


Figura 6.14: Concentração de células para doses de 6Gy.

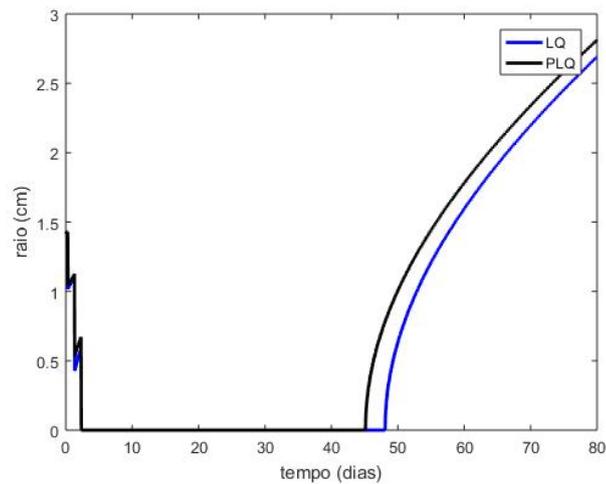


Figura 6.15: Evolução do raio tumoral em respostas a radioterapia para doses de 6Gy.

### 6.1.8 Tratamento 7

Neste esquema de tratamento foram realizadas a administração de 15 doses de 4 Gy, as quais produziram o gráfico de concentração de células tumorais apresentado pelas Figuras 6.16(a) e 6.16(a), o qual é possível observar uma queda de 90,4% para o modelo LQ e de 90% para o modelo PLQ em relação ao esquema de tratamento TRT 0, e ambos apresentam uma menor eficácia no tratamento quando comparados com os esquemas de tratamento anteriores, os quais ambos apresentam uma concentração final de células

tumorais menor quando comparado a este fracionamento.

Já para a evolução do raio do tumor em ambos os caso LQ e PLQ apresentam um comportamento semelhante tendo um decréscimo fracionado nos dias iniciais, como pode ser visualizado na Figura 6.17, devido a dose aplicada não ser suficiente para realizar a estabilização do repovoamento das células, demonstrando um comportamento constante próximo a zero apenas após o nono dia do tratamento, seguido pelo seu crescimento exponencial após os quadragésimo primeiro dia para o modelo PLQ e quadragésimo segundo dia para o modelo LQ.

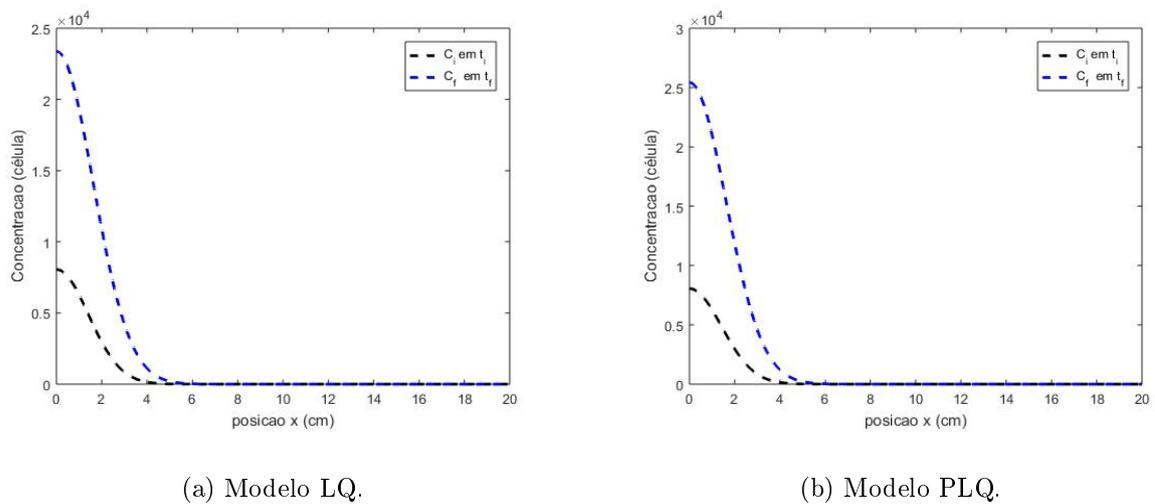


Figura 6.16: Concentração de células para doses de 4Gy.

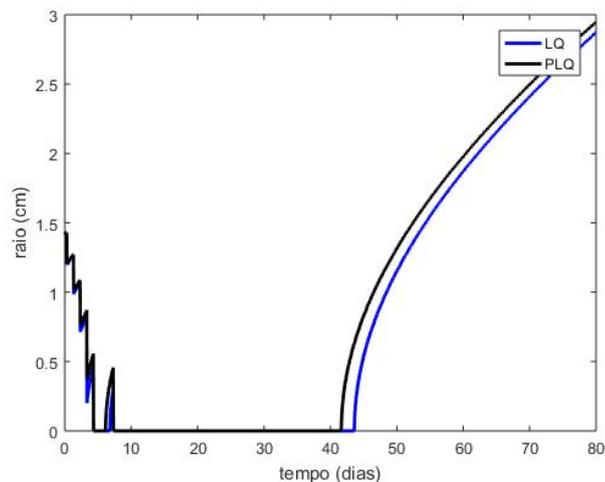


Figura 6.17: Evolução do raio tumoral em respostas a radioterapia para doses de 4Gy.

### 6.1.9 Tratamento 8

Para este esquema de fracionamento foram administradas 25 doses de 2,4Gy durante 5 semanas, os resultados para a concentração de células tumorais são apresentados pela Figura 6.18(a) e 6.18(b), onde é obtido o comportamento das mesmas, tendo uma maior concentração de células tumorais finais e um decréscimo de 88,8% para o LQ e de 88% para o PLQ em comparação ao esquema de tratamento TRT 0.

Ao ser comparado aos esquemas de fracionamento anteriores aqui apresentados, nota-se que em ambos os casos ocorre uma concentração de células acima de  $2,5 \times 10^4$ , demonstrando ser esquema de tratamento menos eficaz até o momento, devido a baixa queda da concentração de células tumorais.

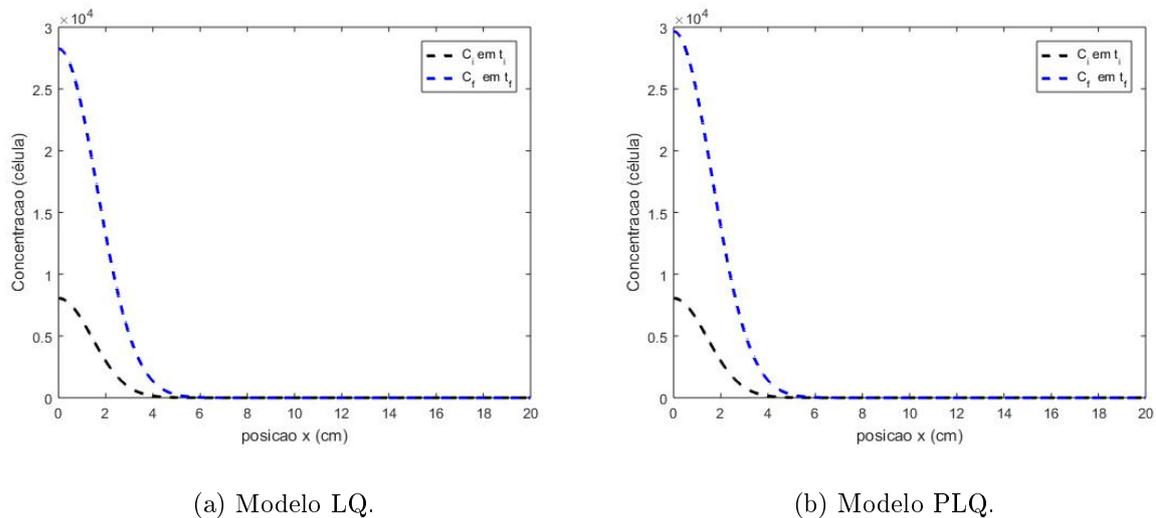


Figura 6.18: Concentração de células para doses de 2,4Gy.

Contudo ao se observar a evolução do raio do tumor, é possível visualizar maiores oscilações sendo apresentados por picos, em que o decréscimo do raio até aproximadamente 1 cm representa a primeira semana do tratamento, a qual contém 5 subpicos, que representam os dias de tratamento, demonstrando que após cada dia de aplicação da dose ocorreu o repovoamento das células, seguido pelos dias de descanso, em que nota-se um pico mais elevado.

Ao se retomar o tratamento tem-se novamente 5 subpicos e assim ocorre sucessivamente até aproximadamente o vigésimo dia em que começa a ocorrer uma maior diminuição do raio até a sua estabilização para ambos os modelos, até aproximadamente o

quadragésimo dia, esquema este que é apresentado na Figura 6.19.

Entretanto pode-se notar que ocorre pequenas variações entre os modelos em relação a terceira semana de tratamento, onde para o modelo LQ é possível averiguar que o raio do tumor chega a se estabilizar próximo ao décimo nono dia de tratamento, mas em seguida torna a retomar um comportamento semelhante ao modelo PLQ, tendo entre ambos poucas variações.

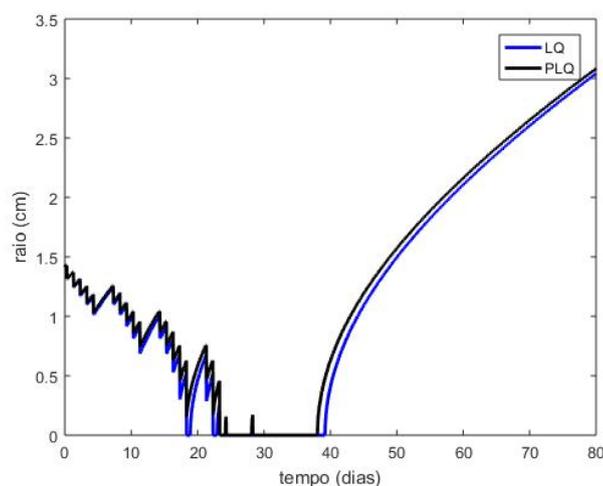


Figura 6.19: Evolução do raio tumoral em respostas a radioterapia para doses de 2,4Gy.

### 6.1.10 Tratamento 9

A realização do fracionamento de 35 doses de 1,7Gy cada, administradas ao longo de 7 semanas apresentou para ambos os modelos radiobiológicos, concentrações de células finais acima de  $3,5 \times 10^4$  como pode ser observado nas Figuras 6.20(a) e 6.20(b), apresentado uma queda de 88% para o modelo LQ e de 86,8% para o modelo PLQ ao serem comparados ao esquema de tratamento TRT 0, demonstrando, assim, que em comparação aos outros esquemas de fracionamento, muitas frações de baixas doses se mostram menos eficaz que um menor número de frações, com doses maiores para células com estes valores de alfa, beta e gama.

As mesmas observações e conclusões podem ser realizadas ao se analisar a Figura 6.21, o qual estes gráficos mostram as diferenças entre os resultados para cada modelo radiobiológico, ao se notar uma presença de maiores oscilações e picos no decorrer da terapia, onde é possível visualizar 7 picos, que representam as semanas de tratamento, seguidos por 5 subpicos, representando os dias de tratamento dentro de cada semana.

Este esquema de fracionamento se mostrou menos eficaz ao ser comparados com os demais fracionamentos, aqui realizados, uma vez que, não apresentam um período de raio estável como ocorre com os demais casos, estas conclusões podem ser consideradas para ambos os modelos, que apresentam comportamentos semelhantes com poucas variações em relação ao tamanho da redução do raio tumoral.

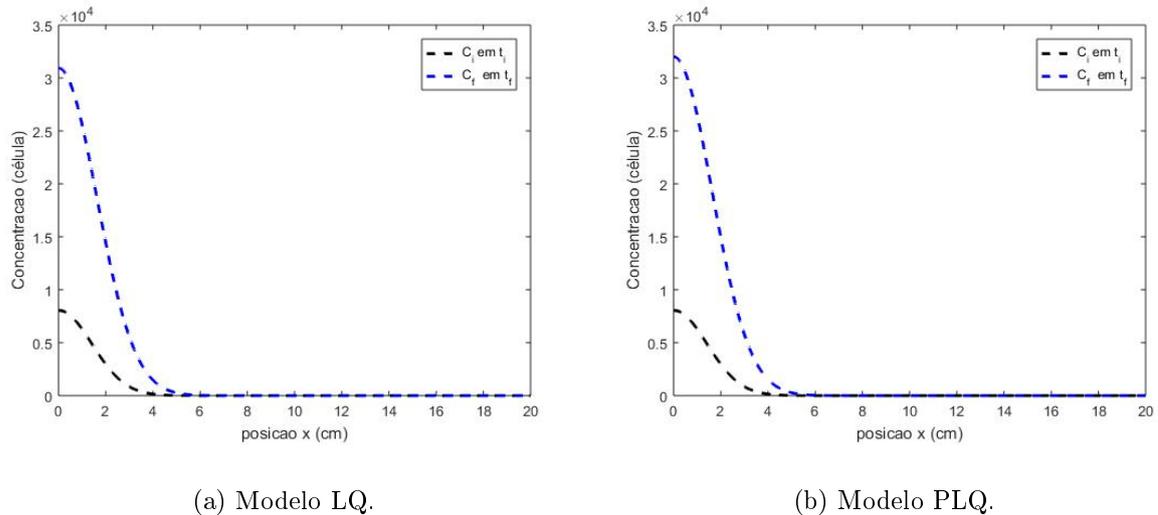


Figura 6.20: Concentração de células para doses de 1,7Gy.

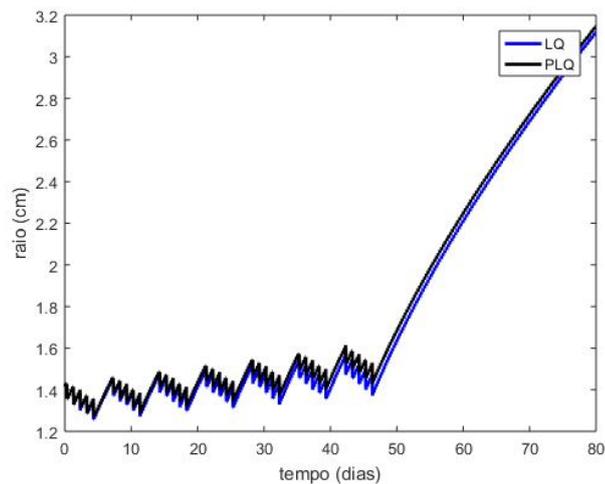


Figura 6.21: Evolução do raio tumoral em respostas a radioterapia para doses de 1,7Gy.

Em seguida é apresentada a Tabela 6.1, a qual relaciona todos os dados encontrados para as concentrações de células tumorais finais, para cada esquema de tratamento radioterápico, e a porcentagem da redução do crescimento e evolução dessa concentração

de células comparada com o esquema de tratamento TRT 0, que foi o esquema em que não houve tratamento, logo tem-se a concentração final de células de quando não ocorre nenhuma intervenção, utilizada como parâmetro de comparação para quando ocorre os diferentes meios de tratamento.

Ao realizamos a análise dos dados presentes na mesma, pode-se observar que o modelo PL apresenta concentrações finais de células menores e uma maior redução da mesma, quando comparada ao modelo PLQ, para os esquemas de fracionamentos utilizados ao longo deste trabalho.

1	Tratamento	Concen. Final - LQ ( $10^4$ )	Concen. Final - PLQ ( $10^4$ )	Redução - LQ (%)	Redução - PLQ (%)
2	TRT 0	25,00	25,00	Não se aplica	Não se aplica
3	TRT 1	8,10	8,10	68,00	68,00
4	TRT 2	1,70	2,10	93,20	91,60
5	TRT 3	1,49	1,80	94,04	92,80
6	TRT 4	1,50	1,80	94,00	92,80
7	TRT 5	1,51	1,81	93,96	92,70
8	TRT 6	1,90	2,30	92,50	91,20
9	TRT 7	2,40	2,50	90,40	90,00
10	TRT 8	2,80	3,00	88,80	88,00
11	TRT 9	3,00	3,20	88,00	86,80

Tabela 6.1: Comparação entre as concentrações finais de células, para cada modelo, e sua porcentagem de redução, relacionado ao esquema de tratamento TRT 0.

# Capítulo 7

## Conclusões

As simulações de crescimento do glioma em resposta a radioterapia foram realizadas utilizando o modelo de Swanson [37], o qual foi resolvido numericamente por meio do método de diferenças finitas, baseado na formulação de Crank-Nicolson implementado no ambiente MatLab da MathWorks. A fim de se verificar a metodologia, foram simulados 9 esquemas de fracionamento de dose, certificando a eficácia da administração de doses fracionadas e o código implementado foi validado com os resultados obtidos em Rockne et al. [31].

Através da avaliação dos gráficos apresentados ao longo deste trabalho, é possível observar que, para o caso em que é realizada a administração de uma dose única "TRT 1", o gráfico descreve uma maior concentração de células em relação aos outros esquemas de tratamento, corroborando, assim, o uso do fracionamento de doses para a radioterapia, como pode ser observado pelos resultados obtidos, em que seu fracionamento de dose resulta em melhores resultados para a redução do tumor, demonstrando que o planejamento da terapia é essencial.

Em relação a evolução do raio do tumor, é possível observar não apenas o resultado final, mas também seu comportamento durante os 80 dias propostos para a observação. Nota-se, através dos gráficos, que há diferença nas simulações para cada modelo radiobiológico, onde o modelo PLQ apresenta uma menor constância nula em relação ao período em dias, quando comparado ao modelo LQ.

Entretanto, com base nos resultados descritos por Rockne et al. [31], é possível notar comportamentos semelhantes aos descritos neste trabalho para o modelo LQ, o qual foi utilizado como parâmetro para a realização das simulações para o modelo PLQ, de modo a se obter uma estabilidade numérica.

Para todos os casos simulados o que apresentou o esquema de tratamento com o fracionamento de dose que obteve uma maior eficácia não apenas reduzindo o tumor, mas mantendo-o constante próximo a zero por um maior período de tempo em relação aos outros casos de fracionamento, foi o "TRT 3", além de apresentar a menor concentração de células, para ambos modelos radiobiológicos LQ e PLQ. Além disso, foi observado que, para este tipo de célula, em todos os esquemas de fracionamento o modelo LQ prevê menos sobrevivência de células, isto é, o modelo LQ sobreestima o efeito da radioterapia principalmente para altas doses, como já é conhecido da literatura.

A modelagem matemática do tratamento de câncer por radioterapia mostrou-se uma ferramenta eficiente para avaliar diferentes planos de tratamento com variados fracionamentos de dose, com o objetivo final de se obter um melhor custo-benefício ao paciente.

As vantagens deste trabalho é que ele é realizado através de simulações computacionais, dispensando assim a utilização de pessoas reais para a os diversos testes, e para os mais variados modelos de tratamento que foram realizados, vale ressaltar que o presente estudo realizado através das simulações, não é conclusivo, e requer uma confirmação de caráter experimental.

Como sugestões para trabalhos futuros, recomenda-se a comparação entre outros modelos existentes, como por exemplo Kavangh-Newman (KN), McKenna-Ahmad(MA) e Curva de Sobrevivência Universal (USC). Além da exploração de novos planos de tratamento, com intuito de se obter uma otimização dos mesmo, e assim, encontrar o que melhor maximize os efeitos da radiação em células cancerígenas causando os menores danos possíveis a tecidos sadios.

# Referências

- [1] Estatísticas do Câncer. Disponível em:<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 30 de Novembro de 2021.
- [2] International Agency for Research on Cancer. Disponível em: <https://www.iarc.who.int/pressrelease/>. Acesso em: 30 de Novembro de 2021.
- [3] AIOFFI, W., MATEUS, G., ALMEIDA, J., LOUREIRO, A. Dynamic content distribution for mobile enterprise networks. *IEEE Journal on Selected Areas in Communications* 23, 10 (2005), 2022–2031.
- [4] ANDISHEH, B., EDGREN, M., BELKIĆ, D., MAVROIDIS, P., BRAHME, A., LIND, B. A comparative analysis of radiobiological models for cell surviving fractions at high doses. *Technology in cancer research & treatment* 12, 2 (2013), 183–192.
- [5] ASSOCIATION, A. B. T., Ed. *Glioblastoma astrocitoma malign*. ABTA, 2012.
- [6] BARTOLINI, N., PRESTI, F., PETRIOLI, C. Optimal dynamic replica placement in content delivery networks. Em *Proceedings of The 11th IEEE International Conference on Networks 2003. ICON2003* (2003), p. 125–130.
- [7] BEKTAS, T., OGUZ, O., OUYEYSI, I. Designing cost-effective content distribution networks. *Computers and Operations Research* 34 (2007), 2436–2449.
- [8] BELKIĆ, D. Parametric analysis of time signals and spectra from perspectives of quantum physics and chemistry. *Advances in Quantum Chemistry* 61 (2011), 145–260.
- [9] BELKIĆ, D., BELKIĆ, K. High-resolution signal processing in magnetic resonance spectroscopy for early cancer diagnostics. *Advances in Quantum Chemistry* 62 (2011), 243–347.
- [10] BELKIĆ, D., BELKIĆ, K. Padé–froissart exact signal-noise separation in nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Physics B: Atomic, Molecular and Optical Physics* 44, 12 (2011), 125.
- [11] BELLOMO, N., DE ANGELIS, E. *Selected topics in cancer modeling: genesis, evolution, immune competition, and therapy*. Springer Science & Business Media, 2008.
- [12] BRANDSMA, D., STALPERS, L., TAAL, W., SMINIA, P., VAN DEN BENT, M. J. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *The lancet oncology* 9, 5 (2008), 453–461.

- [13] CH' IEN, L. T., AUR, R. J., STAGNER, S., CAVALLO, K., WOOD, A., GOFF, J., PITNER, S., OMAR HUSTU, H., SEIFERT, M., SIMONE, J. V. Long-term neurological implications of somnolence syndrome in children with acute lymphocytic leukemia. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 8, 3 (1980), 273–277.
- [14] CURY, F. L. B., SOUHAMI, L. Hipofracionamento no câncer de próstata. *Revista Brasileira de Cancerologia* (2004), 239–249.
- [15] DA SILVA, J. J. *Modelagem computacional aplicada ao tratamento de câncer via medicina nuclear*. PhD thesis, Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-graduação em Modelagem . . . , 2014.
- [16] DA SILVA, J. J., ALVAREZ, G. B., DA SILVA GARCIA, V., LOBAO, D. C. Modelagem computacional do crescimento de glioma via diferenças finitas em resposta à radioterapia. *Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics* 5, 1 (2017).
- [17] DA SILVA, L. M. Modelagem computacional de gliomas via cadeias de markov e séries temporais.
- [18] DA SILVA, L. M., ALVAREZ, G. B., DA SILVA CHRISTO, E., SIERRA, G. A. P., DA SILVA GARCIA, V. Time series forecasting using arima for modeling of glioma growth in response to radiotherapy. *Semina: Ciências Exatas e Tecnológicas* 42, 1 (2021), 3–12.
- [19] DE SOUZA, É. *Otimização do plano de tratamento por radioterapia em pacientes com gliomas via algoritmos genéticos*. PhD thesis, Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-graduação em Modelagem, 2015.
- [20] DE SOUZA, E. B., ALVAREZ, G. B., NEVES, T. A. Estudo sobre otimizaç ao da radioterapia em pacientes com gliomas.
- [21] FAITHFULL, S. Patients' experiences following cranial radiotherapy: a study of the somnolence syndrome. *Journal of advanced nursing* 16, 8 (1991), 939–946.
- [22] HALL, E., GIACCIA, A. Radiobiology for the radiologist, 6th edn lippincott williams & wilkins. *Philadelphia.[Google Scholar]* (2006).
- [23] KELSEY, C. R., MARKS, L. B. Somnolence syndrome after focal radiation therapy to the pineal region: case report and review of the literature. *Journal of neuro-oncology* 78, 2 (2006), 153–156.
- [24] LEE, K. F., KRAMER, S. Complications of radiation therapy: the central nervous system. *Semin Roentgenol* 9 (1974), 75–83.
- [25] LEÓN, P. N. M. *Determinación de la radioresistencia derivada de la heterogeneidad celular en glioblastoma humano*. Tese (mestrado) em Física Médica - Faculdade de Medicina., vol. 1. Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, ININ, 2017.

- [26] MANDELL, L. R., WALKER, R. W., STEINHERZ, P., FUKS, Z. Reduced incidence of the somnolence syndrome in leukemic children with steroid coverage during prophylactic cranial radiation therapy. results of a pilot study. *Cancer* 63, 10 (1989), 1975–1978.
- [27] MCTYRE, E., SCOTT, J., CHINNAIYAN, P. Whole brain radiotherapy for brain metastasis. *Surgical neurology international* 4, Suppl 4 (2013), 236.
- [28] MURRAY, J. D. *Mathematical Biology I: An Introduction*, vol. 17. Interdisciplinary Applied Mathematics. Springer, New York, NY, 2002.
- [29] OKUNO, E., YOSHIMURA, E. M. *Física das Radiações*, 1 ed. São Paulo, 2010.
- [30] PARVEZ, K., PARVEZ, A., ZADEH, G. The diagnosis and treatment of pseudo-progression, radiation necrosis and brain tumor recurrence. *International journal of molecular sciences* 15, 7 (2014), 11832–11846.
- [31] ROCKNE, R., ALVORD, E., ROCKHILL, J., SWANSON, K. A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy. *Journal of mathematical biology* 58, 4 (2009), 561–578.
- [32] RUBIN, P., CONSTINE, L. S., MARKS, L. B., OKUNIEFF, P., BRADY, L. W., HEILMANN, H.-P., MOLLS, M., NIEDER, C. *Cured II - LENT Cancer Survivorship Research and Education: Late Effects on Normal Tissues*. Springer, 2008.
- [33] SINCLAIR, W. The shape of radiation survival curves of mammalian cells cultured in vitro. *Biophysical aspects of radiation quality* (1966), 21–43.
- [34] SOURATI, A., AMERI, A., MALEKZADEH, M. Radiation brain injury. In *Acute Side Effects of Radiation Therapy*. Springer, 2017, p. 27–37.
- [35] STIEGELMEIER, E. W., DE ABREU, A. I. S., DAS NEVES, R. T. Dinâmica do crescimento de tumores com controle através do modelo linear quadrático. *C.Q.D. – Revista Eletrônica Paulista de Matemática* 11 (2017), 72–90.
- [36] SUREKA, C., ARMPILIA, C. *Radiation biology for medical physicists*. CRC Press, 2017.
- [37] SWANSON, K. R., BRIDGE, C., MURRAY, J., JR, E. C. A. Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. *Journal of the Neurological Sciences* 216, 1 (2003), 1–10.
- [38] TAUHATA, L., SALATI, P., DI PRINZIO, R., DI PRINZIO, A. R. *Radioproteção e dosimetria: fundamentos*. CBPF, 2003.
- [39] ZHOU, X., XU, C.-Z. Efficient algorithms of video replication and placement on a cluster of streaming servers. *Journal of Network and Computer Applications* 30 (2007), 515–540.