

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Cadeias de Markov aplicada na modelagem computacional de gliomas

Larissa Miguez da Silva¹

Mestranda em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia, EEIMVR, UFF, Volta Redonda, RJ

Eliane Da Silva Christo²

Departamento de Engenharia de Produção, UFF, Volta Redonda, RJ

Gustavo Benitez Alvarez³

Departamento de Ciências Exatas, UFF, Volta Redonda, RJ

Os gliomas são o tipo de câncer intracraniano mais freqüente do sistema nervoso central. Eles são tumores cerebrais primários muito agressivos e invasivos com rápido crescimento e taxa de mortalidade de 92%. Devido a essa enorme taxa de mortalidade, modelos matemáticos tem sido propostos para modelar o crescimento de gliomas e auxiliar na elaboração e planejamento do tratamento. Estes modelos permitem otimizar a terapia sem expor o paciente a grandes riscos, e desta forma aumentar o tempo de sobrevida do mesmo.

Em relação às terapias, pôde-se obter melhores resultados que os praticados atualmente nos tratamentos. Ao modelar a taxa de crescimento do glioma em resposta à radioterapia, estudos comprovaram uma melhor eficácia quando a dose limite é dividida em várias frações de doses, proporcionando uma melhor qualidade de vida além de aumentar a sobrevida do paciente [5]. Para cada terapia, o fracionamento e a prescrição da dose dependem de vários fatores, por exemplo, o tamanho do tumor, histologia, entre outros. Existem vários modelos que auxiliam neste planejamento como o modelo defendido em [7], onde é considerada doses iguais. O presente trabalho se baseia em analisar o modelo proposto por Franziska Michor em [4] e [1], utilizando Cadeias de Markov em tempo contínuo para elaboração do mesmo.

Portanto, o objetivo principal deste trabalho é utilizar um certo tipo de processo aleatório cuja a propriedade característica é a não conservação de nenhuma memória do passado. Neste processo, chamado de Cadeias de Markov, utiliza-se para modelar a dinâmica de duas populações de células do glioma: resistentes e sensíveis à radioterapia. Isto se justifica porque vários trabalhos descrevem um subconjunto de células de gliomas que compartilham muitas características com células-tronco (stem cells). Estas células são preferencialmente resistentes à radiação, e são consideradas uma causa subjacente da recorrência da doença. Isto sugere que glioblastomas têm uma heterogeneidade dinâmica de estados de diferenciação que permite a aquisição rápida e dinâmica de um fenótipo

¹larissamiguez@id.uff.br

²elianechristo@id.uff.br

³benitez.gustavo@gmail.com

mais resistente. Assim, em [4], utilizando este modelo de nascimento e morte celular, são consideradas várias estratégias de doses dependentes do tempo para chegar a um ótimo predito. Tal modelo é dado pela equação:

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

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

onde, N_d e N_s representam o número de células resistentes e sensíveis à radioterapia respectivamente. Maiores detalhes do modelo podem ser obtidos em [4].

Estudos em laboratórios, com camundongos, mostram que este modelo permite aumentar a sobrevivência do paciente. Espera-se comparar o modelo descrito pelas equações acima com outros modelos matemáticos existentes para gliomas, como o modelo baseado numa equação diferencial parcial do tipo difusiva-reativa [6], e o que utiliza séries temporais [3].

Referências

- [1] E. Dolgin, The mathematician versus the malignancy. *Nature Medicine*, 20(5):460-463, 2014. DOI: 10.1038/nm0514-460.
- [2] Y. Iwasa, M. A. Nowak and F. Michor. Evolution of Resistance During Clonal Expansion, *Genetics*, 172: 2557-2566, 2006.
- [3] J. C. de Jesus, E. D. S. Christo, V. D. S. Garcia and G. B. Alvarez. Time Series Analysis For Modeling Of Glioma Growth In Response To Radiotherapy. *IEEE Latin America Transactions*, vol. 14, no. 3, 2016.
- [4] K. Leder, K. Pitter, Q. LaPlant, D. Hambarzumyan, B. D. Ross, T. A. Chan, E. C. Holland and F. Michor. Mathematical Modeling of PDGF-Driven Glioblastoma Reveals Optimized Radiation Dosing Schedules, *Cell*, 156: 603-616, 2014.
- [5] W. Shlegel and A. Mahr. 3D conformal radiation therapy. *Springer Verlag*, 2002.
- [6] J. J. Silva, G. B. Alvarez, V. S. Garcia, and D. C. Lobão. Modelagem Computacional do Crescimento do Glioma via Diferenças Finitas. *Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics*, vol.3, no.1, 2015.
- [7] K. R. Swanson, R. Rockne, E. C. A. Jr., and J. K. Rockhill. A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy. *Journal of Mathematical Biology*, 58: 561-578, 2008.