

Simulação do Crescimento Celular Tumoral do Glioblastoma Multiforme Iniciando Tratamento Via BNCT Após um Período Inicial do Desenvolvimento Tumoral

Jorge L. de M. Caurio Jr¹, Fernanda Tumelero²

IMEF/FURG, Rio Grande, RS

Claudio Z. Petersen³

IFM/UFPEL, Pelotas, RS

Resumo. O câncer pode invadir tecidos e causar metástases. Entre os vários tipos de câncer, destacam-se os gliomas, que constituem um tumor a partir de células gliais, que são células neurais com capacidade de divisão. O tipo mais agressivo é o GBM. Este tipo de tumor é altamente invasivo, se espalhando rapidamente no tecido cerebral e, frequentemente, não responde bem aos tratamentos convencionais, como cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Para enfrentar essa limitação, a *Boron Neutron Capture Therapy* (BNCT) surge como uma alternativa promissora. A BNCT é um tratamento combinado contra o câncer que utiliza um feixe externo de nêutrons com energias adequadas e um fármaco contendo ^{10}B , que se concentra preferencialmente nos tecidos tumorais do paciente. A reação nuclear entre o nêutron e o núcleo de boro gera uma partícula alfa e um núcleo de ^{7}Li , resultando em um alto grau de dano localizado à célula tumoral. Neste trabalho, utiliza-se um modelo matemático, para simular o crescimento do tumor, e a solução deste modelo, previamente obtida, para avaliar o impacto da BNCT. Faz-se simulações da aplicação da BNCT após meses do desenvolvimento do tumor com o intuito de estudar o desenvolvimento da concentração tumoral. Os resultados indicam que o tratamento com BNCT pode reduzir significativamente o crescimento do GBM, assim mostrando a eficácia potencial dessa terapia no controle da progressão do tumor. Este estudo contribui para a compreensão do comportamento do glioblastoma multiforme e do papel que a BNCT pode desempenhar como um tratamento alternativo para tumores cerebrais agressivos.

Palavras-chave. Modelo de Swanson, Solução exata, *Split*, Simetrias, BNCT

1 Introdução

Câncer é um termo genérico que representa um grupo de mais de 100 doenças que afetam qualquer parte do corpo humano. Caracteriza-se pelo crescimento de células que se multiplicam de maneira desordenada e descontrolada, dividindo-se mais rapidamente do que as células normais do tecido à sua volta, resultando em crescimento celular contínuo.

Entre os vários tipos de câncer, existem os gliomas, que são tumores cerebrais primários altamente invasivos que se espalham difusamente pelo cérebro, sendo o mais agressivo deles conhecido por glioblastoma multiforme (GBM), que gera expectativa de vida de seis a doze meses [5].

Os tipos de tratamentos convencionais para o câncer cerebral variam de acordo com o tipo e localização do tumor. Entre os tratamentos mais utilizados estão: a cirurgia de retirada do tumor, a radioterapia, que utiliza radiação ionizante para destruir ou inibir o crescimento das células

¹juniorcaurio@gmail.com

²fernanda.tumelero@yahoo.com.br

³claudio.petersen@ufpel.edu.br

anormais que formam o tumor e a quimioterapia, que utiliza medicamentos anticancerígenos para destruir as células tumorais, porém por ser um tratamento sistêmico, afeta não apenas as células tumorais, mas também as células saudáveis do organismo [1].

O GBM é extremamente agressivo e os portadores do tumor possuem um tempo de sobrevida baixo, uma vez que o tumor é de difícil tratamento, pois muitas vezes a área em que se aloja é de complicado acesso para realização de tratamentos convencionais como cirurgias de remoção de tecidos cancerosos, conforme é mostrado na Figura 1. Além disso, os tratamentos de radioterapia e quimioterapia não respondem com eficácia para este tipo específico de câncer.

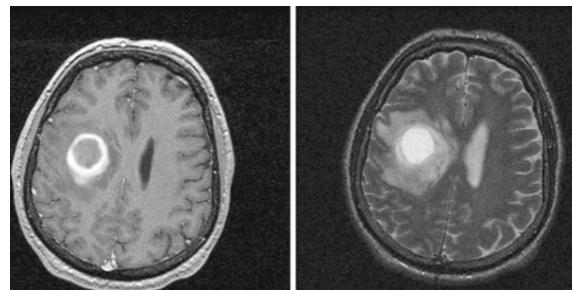


Figura 1: Imagem do GBM proveniente de tomografia. Fonte: Adaptado de [8].

Em pacientes com tratamento adequado e efetivo (cirurgia, radioterapia e quimioterapia) a média de sobrevida é de aproximadamente 1 a 2 anos. Em muitos casos, quando não há destruição de 99,99% das células cancerosas, a probabilidade do tumor retornar é muito grande [2].

Diante da resistência e da inespecificidade dos tratamentos frente ao tumor, o maior desafio está no desenvolvimento de estratégias mais específicas para as células tumorais e menos agressivas às células sadias. Com isso, surgiu o conceito da *Boron Neutron Capture Therapy* (BNCT), a BNCT tem fundamento na observação de que certos nuclídeos, radioativos ou estáveis, possuem a capacidade de absorver e, por meio de uma reação nuclear, liberar uma quantidade de energia letal para as células [9]. É uma terapia caracterizada por ser não invasiva e trata-se de um sistema binário de tratamento para o câncer, sendo administrada em duas etapas.

Na primeira, administra-se no paciente um fármaco, um composto químico não tóxico à base de Boro-10 (^{10}B), que se distribui pelo tecido, concentrando-se no tumor devido aos mecanismos de carregamento do composto borofenilalanina (BPA-frutose). Na segunda etapa, o paciente é submetido à irradiação por um feixe de nêutrons epítérmicos, colimado e filtrado. Este tipo de feixe é utilizado porque possui uma boa capacidade de penetração, podendo alcançar até 8 cm, permitindo que os nêutrons atravessem a pele e os ossos, atingindo regiões mais profundas do cérebro. Isso possibilita o tratamento de tumores localizados em áreas de difícil acesso, onde a remoção cirúrgica seria inviável devido aos danos que poderiam causar ao tecido cerebral sadio [3].

Após a irradiação, o feixe de nêutrons interage com o átomo de ^{10}B , que está mais concentrado na região do tumor, produzindo reações de captura, $(^{10}B + ^1n) \rightarrow (^4He + ^7Li)$. Esta reação libera, em grande parte, duas partículas pesadas, uma partícula alfa (4He) e um átomo de lítio (7Li), com energia de aproximadamente 2,79 Mev por reação e com alcance aproximadamente igual à medida do diâmetro da célula.

Nesse sentido, a partícula alfa e o átomo de lítio destroem parte da célula e percorrem uma distância muito pequena, cerca de 14 micrômetros, ou seja, da ordem do diâmetro de poucas células, destruindo deste modo a célula que continha os átomos de Boro e uma ou outra na vizinhança. As partículas alfa (4He) e Lítio (7Li), possuem uma alta transferência de energia, ocasionando dano cerca de 8 vezes maior nas células tumorais comparados com a radioterapia convencional, que utiliza radiação gama. A Figura 2 ilustra o tratamento via BNCT.

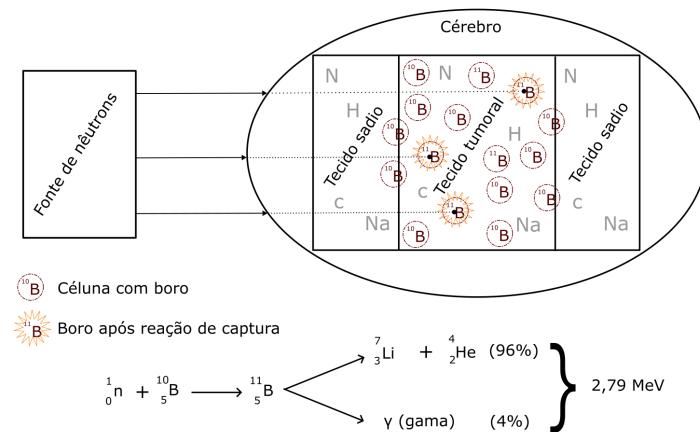


Figura 2: Imagem ilustrativa do funcionamento da BNCT. Fonte: O próprio autor.

2 Metodología

No início da década de 1990, o grupo de Murray [10] definiu o modelo espacial-temporal básico para o crescimento de gliomas, com base na definição clássica de câncer como uma proliferação descontrolada de células com capacidade de invasão e metástase. Esse modelo foi simplificado aproveitando o fato de que gliomas praticamente nunca se metastizam fora do cérebro e de que a proliferação do tumor segue a lei de crescimento logístico, exponencial ou de Gompertz. O modelo resultante é uma equação de difusão-conservação, expressa como:

$$\frac{\partial \widehat{C}}{\partial t} = \widehat{D\nabla^2 C} + \widehat{\rho C} . \quad (1)$$

Embora se saiba que o tecido cerebral é dividido em matéria branca e cinza [7], o modelo teórico mencionado anteriormente considera o tecido cerebral como homogêneo. Assim, as taxas de difusão e crescimento das células tumorais são consideradas constantes em todo o cérebro.

O primeiro e segundo termo da Equação (1), no lado direito, representam a dispersão e proliferação líquida de células, respectivamente. O termo de proliferação descreve o crescimento da massa tumoral, assumindo uma lei exponencial dependendo de ρ . O termo de dispersão descreve a invasão do tumor no tecido tumoral adjacente, assumindo a lei de difusão de Fick, ou seja, o fluxo de concentração ocorre do sentido de maior para o de menor concentração.

Esse modelo, representado pela Equação (1) foi aprimorado em [8] já com o propósito de descrever a difusão e proliferação de células tumorais e o efeito do tratamento radioterápico, a fim de obter uma estimativa da concentração tumoral no espaço-tempo para o Glioblastoma Multiforme.

Assim tem-se:

$$\begin{array}{c} \text{taxa de variação} \\ \text{da concentração de} \\ \text{células de glioma} \\ \widehat{\frac{\partial C}{\partial t}} \end{array} = \begin{array}{c} \text{difusão líquida} \\ \text{de células} \\ \text{de glioma} \\ \widehat{D\nabla^2 C} \end{array} + \begin{array}{c} \text{proliferação líquida} \\ \text{de células} \\ \text{de glioma} \\ \widehat{\rho C} \end{array} - \begin{array}{c} \text{termo de atenuação} \\ \text{referente ao tratamento} \\ \text{com BNCT} \\ \widehat{RC} \end{array} .$$

Então, toma-se como:

$$\frac{\partial C(\vec{r}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot D(\vec{r}) \nabla C(\vec{r}, t) + \rho C(\vec{r}, t) - R(\alpha, d(\vec{r}, t)) C(\vec{r}, t), \quad (3)$$

com $t \geq 0$, considerando $C(\vec{r}, 0) = C_0$ como a concentração inicial de células cancerígenas, sendo C_0 a distribuição inicial de células tumorais no $t = 0$. A condição de contorno é $\hat{n} \cdot \nabla C(\vec{r}, t) = 0$ em $\partial\Omega$, onde \hat{n} é o vetor unitário normal ao contorno fechado e limitado do cérebro ($\partial\Omega$). O fluxo nulo representa o fato de não haver metástase para fora do cérebro. Além disso, $D(\vec{r})$ é o coeficiente de difusão espacial com unidades de mm^2 por dia, e ρ representa a taxa de proliferação das células por dia. Com isso, o termo $\nabla \cdot (D(\vec{r}) \nabla C(\vec{r}, t))$ descreve a difusão líquida das células dos gliomas, $\rho C(\vec{r}, t)$ representa a taxa de proliferação das células dos gliomas e $R(\alpha, d(\vec{r}, t)) C(\vec{r}, t)$ representa o termo de atenuação referente a concentração do crescimento tumoral, com $d(\vec{r}, t)$ representando a dose absorvida de radiação definida no espaço-tempo e α um parâmetro de sensibilidade à radiação.

A metodologia utilizada para encontrar uma solução para a Equação (3), foi a proposta em [6], onde considera-se que a taxa de concentração celular tumoral é simétrica em todas as direções e opta-se por trabalhar-se com o modelo bidimensional, com o termo difusivo constante e usa-se a simetria da própria equação para obter-se uma solução, que segue como:

$$\begin{aligned} C(x, y, t) = & c_1 \left[xy e^{\lambda t} + \left(\frac{x^3 y + x y^3}{12D} + x y t \right) \lambda e^{\lambda t} \right] + c_2 \left[x e^{\lambda t} + \left(\frac{x^3 + 3 x y^2}{12D} + x t \right) \lambda e^{\lambda t} \right] + \\ & c_3 \left[y e^{\lambda t} + \left(\frac{3 x^2 y + y^3}{12D} + y t \right) \lambda e^{\lambda t} \right] + c_4 \left[e^{\lambda t} + \left(\frac{x^2 + y^2}{4D} + t \right) \lambda e^{\lambda t} \right] + \\ & c_5 x y \lambda e^{\lambda t} + c_6 x \lambda e^{\lambda t} + c_7 y \lambda e^{\lambda t} + c_8 \lambda e^{\lambda t}, \end{aligned} \quad (4)$$

onde o termo $\lambda = \rho - R$ representa a diferença entre a proliferação celular tumoral e seu termo de atenuação, e os termos $c_n, 1 \leq n \leq 8$, representam os coeficientes que podem se ajustar a diversas condições de contorno e inicial.

2.1 Resultados e Discussões

Nas simulações foram utilizados os parâmetros definidos em [4], ou seja, $D = 1,43 \text{ mm}^2/\text{ano}$ e $\rho = 16,25/\text{ano}$ e também os citados em [6], além da solução proposta e do comportamento da solução sem e sob a influência do tratamento via BNCT.

A figura 3 mostra o comportamento da concentração celular tumoral sob o tratamento com BNCT após um mês do início de seu desenvolvimento, os resultados foram normalizados pelo maior valor da concentração no período.

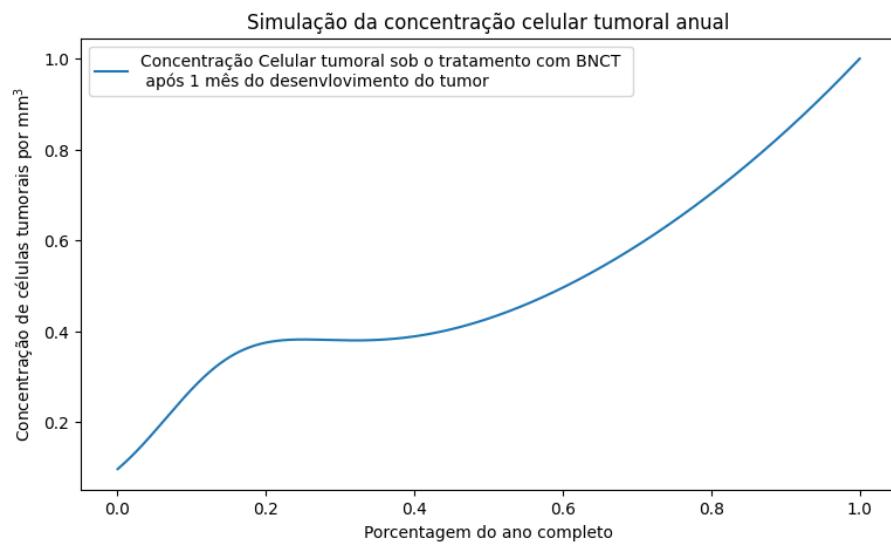


Figura 3: Concentração celular tumoral, com tratamento após um mês de seu desenvolvimento.
Fonte: O próprio autor.

Já as figuras 4, 5 e 6, mostram o comportamento da concentração celular tumoral com a influência do tratamento via BNCT após dois meses, três meses e quatro meses, respectivamente, do início de seu desenvolvimento, também normalizados pelo maior valor da concentração no período.

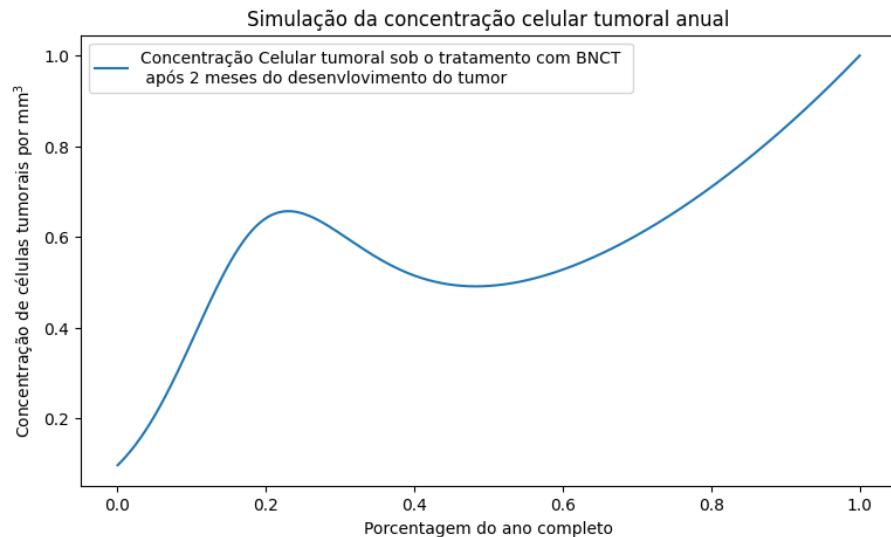


Figura 4: Concentração celular tumoral, com tratamento após dois meses de seu desenvolvimento. Fonte: O próprio autor.

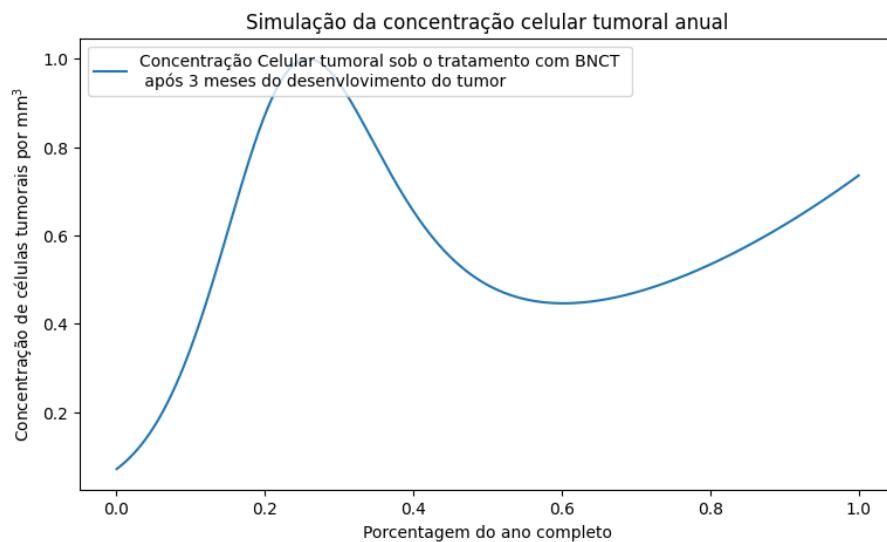


Figura 5: Concentração celular tumoral, com tratamento após três meses de seu desenvolvimento.
Fonte: O próprio autor.

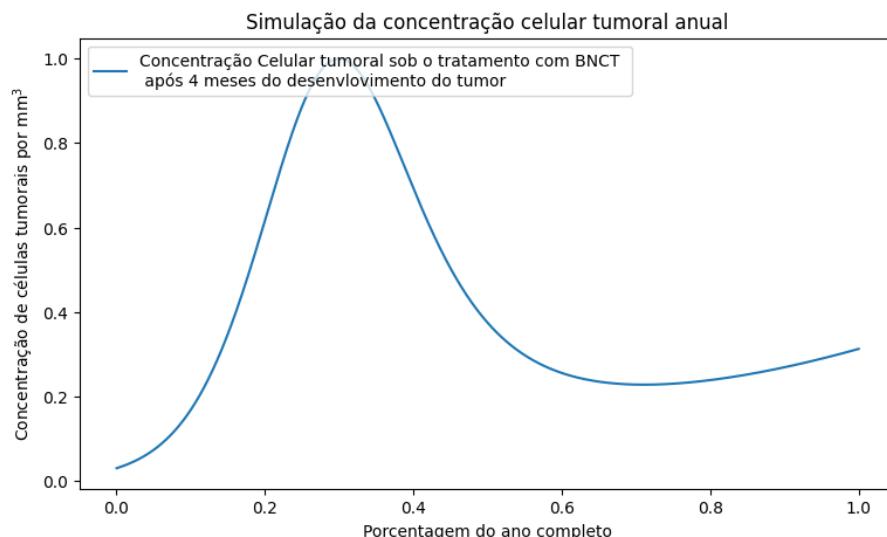


Figura 6: Concentração celular tumoral, com tratamento após quatro meses de seu desenvolvimento. Fonte: O próprio autor.

Através da análise dos resultados foi possível observar que além do tratamento com BNCT atenuar o crescimento da concentração de células tumorais de uma maneira significativa, o perfil de crescimento se dá consideravelmente menor quanto mais cedo o tratamento com BNCT iniciar.

Além disso, evita-se que o crescimento, por um período maior de tempo, tenha um perfil exponencial, o que é diretamente ligado a atenuação proveniente do tratamento.

2.2 Considerações Finais

Os resultados auxiliam na compreensão do comportamento do glioblastoma multiforme e do papel que a BNCT pode desempenhar como um tratamento alternativo para tumores cerebrais agressivos, especialmente em casos onde os tratamentos tradicionais têm uma eficácia menor. Foi possível observar o efeito de atenuação proporcionado pelo tratamento.

Deste modo, a continuidade do estudo tem importante relevância, porque auxilia no entendimento da evolução da concentração celular de células tumorais. Considera-se também o impacto que pode proporcionar ao tratamento de Glioblastomas, uma vez que, obtida a concentração celular tumoral, pode-se proporcionar simulações de diferentes cenários realísticos, auxiliando assim no tratamento do tumor. Como exemplo, em alguns casos, pode-se iniciar o tratamento em um paciente com um tumor avançado, a fim de averiguar a possibilidade de um tratamento paliativo no lugar da BNCT, pois a concentração tumoral já se mostra em um nível muito alto.

Referências

- [1] B. Auffinger, B. Thaci, P. Nigam, E. Rincon, Y. Cheng e M. J. Lesniak. “New therapeutic approaches for malignant glioma: in search of the Rosetta stone”. Em: **F1000 Medicine Reports** 4 (2012), pp. 1–6. DOI: <https://doi.org/10.3410/M4-18>.
- [2] H. M. Dalle. “Considerações sobre BNCT”. Em: **Congresso Geral de Energia Nuclear – Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN)**. Vol. 7. INIS RN 30041798. Belo Horizonte, MG, 1999, pp. 6–7.
- [3] A. V. Ferreira. “Síntese de Aminoácidos não-Proteinogênicos Enriquecidos em ^{10}B Utilizados na Terapia de Captura de Nêutrons por Boro (BNCT)”. Dissertação de Mestrado. Piracicaba: Universidade de São Paulo, 2013, pp. 138–139.
- [4] H. L. Harpold, E. C. Alvord Jr. e K. R. Swanson. “The evolution of mathematical modeling of glioma proliferation and invasion.” Em: **J. Neuropath. and Exp. Neurology** 66 (2007), pp. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1097/nen.0b013e31802d9000>.
- [5] H. Hatzikirou, A. Deutsch, C. Schaller, A. Simon e K. Swanson. “Mathematical modelling of glioblastoma tumour development: A review”. Em: **Mathematical Models and Methods in Applied Sciences** 15 (2005), pp. 1779–1794. DOI: <https://doi.org/10.1142/S0218202505000960>.
- [6] J. L. de M. Caurio Jr. “Solução do Modelo de Reação-Difusão de Swanson via Split e Simetrias para Simulação da Concentração Celular do Glioblastoma Multiforme”. Dissertação de Mestrado. Pelotas: Universidade Federal de Pelotas, 2024, pp. 74–75.
- [7] J.D. Murray. **Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications**. Third. New York: Springer, 2003, pp. 536–559. ISBN: 0-387-95228-4.
- [8] R. Rockne, K. R. Swanson, E. C. Alvord Jr e J. K. Rockhill. “A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy”. Em: **J. Math. Biol.** 58 (2009), pp. 561–578. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00285-008-0219-6>.
- [9] P. T. D. Siqueira, H. Yoriyaz, J. M. B. Shorto e T. A. Cavalieri. “Princípios e Aplicações da Terapia por Captura de Nêutrons por Boro”. Em: **Revista Brasileira de Física Médica** 13, n. 1 (2019), pp. 116–121.
- [10] P. Tracqui, G. C. Cruywagen, D. E. Woodward, G. T. Bartoo, J. D. Murray e E. C. Alvord Jr. “A mathematical model of glioma growth: the effect of chemotherapy on spatio-temporal growth.” Em: **Cell Proliferation** 28 (1995), pp. 17–31. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.1995.tb00036.x>.