

Modelagem do Crescimento de Glioma por Séries Temporais em resposta a Radioterapia

Juliana Cunha de Jesus*

Eliane da Silva Christo

E-mail: julianacunhadejesus@ymail.com, elianechristo@id.uff.br

Gustavo Benitez Alvarez

Vanessa da Silva Garcia†

E-mail: benitez.gustavo@gmail.com, vanessa.sgarcia@gmail.com

PPG - Modelagem Computacional da Ciência e Tecnologia (MCCT), EEIMVR, UFF,
27255-125, Volta Redonda, RJ

RESUMO

Modelos matemáticos que descrevem o crescimento de gliomas vêm despertando cada vez mais o interesse de cientistas, tendo como principal objetivo auxiliar na terapia adequada para cada paciente. Aqui pretende-se apresentar uma nova abordagem através de Séries Temporais via método Suavização Exponencial para modelar a taxa do crescimento de Glioma em resposta a Radioterapia.

Séries Temporais é um conjunto de observações correlacionadas no tempo e sua análise é uma importante ferramenta de investigação em várias áreas do conhecimento [1]. Sendo assim, a análise do conjunto de observações sobre o Glioma permite a construção de um modelo que prevê a evolução futura do mesmo sem expor a vida do paciente ao risco. Auxiliando diretamente no tratamento do paciente e com isso, obter um resultado positivo na aplicação da terapia que reflete em sua qualidade de vida e taxa de sobrevida.

O Glioma é considerado um neoplasma infiltrante e um tumor incontrolável, mas incapaz de promover metástase fora do cérebro. Logo, gliomas de alto grau ocorrem com mais frequência em adultos na faixa etária de 45 a 65 anos e são chamados de Glioblastoma Multiforme (GBM) [3]. O GBM é um tumor cerebral que possui uma combinação de rápido crescimento e invasibilidade que reflete na taxa de fatalidade, cerca de 100%, com um tempo médio de sobrevivência de 10 a 12 meses depois, do diagnóstico e do tratamento com poucos pacientes com sobrevida além dos três anos [3].

A Radioterapia é a modalidade terapêutica que utiliza radiações ionizantes no combate ao Glioma, sendo um tratamento de ampla utilização, visto que mais de 60% de todos os gliomas terão indicação de irradiação no curso de sua evolução [3].

A série temporal para a realização do método proposto utiliza como dados de entrada os resultados de um modelo contínuo baseado numa equação diferencial parcial do tipo reativa difusiva, com condição de contorno de Neumann, simulando a evolução do glioma em resposta a radioterapia proposto por Swanson et al [2]. Estes resultados foram gerados no Curso de Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia (MCCT) e implementados em Matlab (versão R2012a) via método Diferenças Finitas, especificamente o método de Cranck-Nicolson.

Foram feitas simulações para alguns tipos de fracionamentos de dose descritos em [2], baseados em dados reais do Centro Médico da Universidade de Washington. Para este trabalho foi utilizado apenas o caso com 5 frações de 12.2Gy administrada diariamente durante 5 dias e 3.2Gy administrado no sexto dia como reforço. Este caso se mostra a terapia mais adequada diante dos outros dois casos implementados, não descritos aqui por falta de espaço, pois proporciona uma qualidade de vida maior para o paciente.

A Série Temporal é analisada graficamente e a analiticamente para obtenção de suas componentes.

*bolsista de mestrado CAPES

†bolsista de pós-doutorado Capes

Contudo, como a série temporal apresenta tendência (β) e não possui sazonalidade (γ) aplica-se o método de Suavização Exponencial de Holt (AN) descrito pelas equações 1, 2 e 3 e dois parâmetros de suavização (α que representa o nível e β que representa a tendência). A equação 1 realiza a estimativa do nível, a equação 2 da tendência e, a equação 3 realiza o cálculo da previsão para os próximos h períodos da série temporal.

$$l_t = \alpha y_t + (1 - \alpha)(l_{t-1} + b_{t-1}) \tag{1}$$

$$b_t = \beta^*(l_t - l_{t-1}) + (1 - \beta^*)b_{t-1} \tag{2}$$

$$\hat{y}_{t+h|t} = l_t + \phi_h b_t \tag{3}$$

onde l_t representa a estimativa do nível da série no momento t , b_t representa a estimativa da tendência da série no momento t . A equação 1 ajusta o nível da série l_t diretamente pela tendência verificada no período anterior b_{t-1} .

A equação 2 atualiza a tendência da série, que é expressa pela diferença entre os dois últimos valores suavizados. A equação 3 fornecerá as previsões através da substituição dos dados calculados pelas equações 1 e 2.

Tabela 1: α e β dos Modelos MAN e AAN estimados para o Caso

Série	Posição $x \in [0, L]$	Modelo MAN		Modelo AAN	
		α	β	α	β
1	0,01	0,99	0,614488224059603	0,933388299123312	0,01
200	0,1	0,99	0,619676030958544	0,93343304121196	0,01
400	0,2	0,99	0,614691164958967	0,933569941288181	0,01
600	0,3	0,99	0,617461562181604	0,933554411239682	0,01
800	0,4	0,99	0,034986337154558	0,928415220634498	0,01
1000	0,5	0,20000131197047	0,200002012313879	0,20000000001352	0,199999999999675
1200	0,6	0,20000131197047	0,200002012313879	0,20000000001352	0,199999999999675
1400	0,7	0,20000131197047	0,200002012313879	0,20000000001352	0,199999999999675
1600	0,8	0,20000131197047	0,200002012313879	0,20000000001352	0,199999999999675
1800	0,9	0,20000131197047	0,200002012313879	0,20000000001352	0,199999999999675
2000	1	0,20000131197047	0,200002012313879	0,20000000001352	0,199999999999675

A tabela 1 apresenta os resultados estimados de α e β para o caso unidimensional através do método de Holt (AN) com erro multiplicativo (MAN) e com erro aditivo (AAN). Os dados da série temporal foram implementados com o suplemento (Add-in) de Excel no Software NNQ-Statística. Observa-se na tabela 1 que os parâmetros α e β apresentam variações entre si podendo ser considerados estatisticamente constantes.

Os resultados são semelhantes para os parâmetros α e β no Método MAN e AAN. Os Método de Suavização Exponencial de Holt (MAN) e (AAN) são bons indicadores de que a metodologia Séries Temporais pode ser aplicada para modelar a taxa de crescimento do Glioma em resposta a Radioterapia.

Palavras-chave: *Glioma, Radioterapia, Séries Temporais, Suavização Exponencial*

Referências

- [1] P. A. Morettin, C. M. C. Tolói, "Análise de Séries Temporais", *Edgar Blücher/ ABE - Projeto Fisher*, volume 2, (2006).
- [2] R. Rockne, E. C. Alvord Jr., J. K. Rockhill, K. R. Swanson, "A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy", *Journal of Mathematical Biology*, volume 58, pp. 561-578, (2008).
- [3] N. Bellomo, M. Chaplain, E. Angelis, "Selected Topics in Cancer Modeling: Genesis, Evolution, Immune Competition and Therapy", *Birkhäuser*, (2008).