UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FFCLRP - DEPARTAMENTO DE FÍSICA
PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA APLICADA À MEDICINA E BIOLOGIA

MAIRON MARQUES DOS SANTOS

**Probabilidade de Controle Tumoral: Modelos e
Estatísticas**

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia,
Ciências e Letras de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, como parte das
exigências para a obtenção do título de
Doutor em Ciências, Área: Física aplicada à
Medicina e Biologia.

Ribeirão Preto - SP
2014

MAIRON MARQUES DOS SANTOS

Probabilidade de Controle Tumoral: Modelos e Estatísticas

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração:

Física aplicada à Medicina e Biologia.

Orientador:

Ubiraci Pereira da Costa Neves.

Versão corrigida

Versão original disponível na FFCLRP - USP

Ribeirão Preto - SP

2014

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Marques dos Santos, Mairon

Probabilidade de Controle Tumoral: Modelos e Estatísticas / Mairon Marques dos Santos; orientador Ubiraci Pereira da Costa Neves. Ribeirão Preto - SP, 2014.

126 f.:il.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-graduação em Física aplicada à Medicina e Biologia) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2014.

1. Probabilidade de Controle Tumoral.
2. Curva ROC.
3. Estatística de Tsallis.
4. Simulação Monte Carlo.
5. Radiobiologia.

Dedico este trabalho aos meus pais e meu irmão.

Mairon.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente ao Prof. Dr. Ubiraci Pereira da Costa Neves pela orientação neste trabalho. Sem suas discussões minuciosas e precisas (que às vezes ultrapassavam um período de três horas), possivelmente este documento não existiria.

Gostaria de agradecer também aos meus pais que, desde o vestibular, há vários anos, sempre me incentivaram e consolaram em momentos difíceis.

Agradeço ao meu finado avô que sempre me empurrou para frente. Embora nunca entendesse a diferença entre médico e doutor, ele, definitivamente, sabia a importância desta fase na minha vida. Será sempre meu exemplo de superação, dignidade e honestidade.

À Thatiane pelo seu contagiante alto astral, sua colorida visão de mundo, seu amor e acolhimento infindáveis. Pelos seus choros bobos que sempre nos fizeram rir (muito!). Ribeirão Preto sempre terá, para mim, duas percepções: uma antes e outra depois de conhecê-la. Sua amizade é uma poesia. Porque amizade é poesia. E suas rimas vão estar sempre na minha memória.

Ao meu colega de laboratório, Sandro, pelas discussões práticas da Física e do mundo.

Agradeço aos servidores Denise Aparecida Silveira, Cesar Pereira Brites e Maria Inês Joaquim do Serviço de Pós-Graduação: sua dedicação, presteza e educação no serviço público os tornam exemplos a serem seguidos.

À Nilza Leone, insigne secretária do programa FAMB, a qual devo também todo o meu respeito. Outro exemplo de servidora!

Agradeço ao programa de Física Aplicada à Medicina e Biologia (FAMB) e à comunidade USP pelo suporte técnico.

Agradeço ao CNPq pelo apoio financeiro durante grande parte do meu

doutoramento.

Agradeço ao ELAP (*Emerging Leaders in the Americas Program*), programa de bolsas da embaixada canadense, pelo suporte financeiro durante minha estadia no Canadá. Agradeço ao Prof. Dr. Thomas Hillen pelo acolhimento e orientação durante esse proveitoso período, bem como à Universidade de Alberta (University of Alberta).

Finalmente, agradeço a todos que direta ou indiretamente participaram da construção deste trabalho.

Com carinho,

Mairon.

“Usa a capacidade que tens.
A floresta ficaria silenciosa se só o melhor pássaro
cantasse.”

Oscar Wilde

RESUMO

SANTOS, M.M. **Probabilidade de Controle Tumoral: Modelos e Estatísticas**. 2014. 126 f. Tese (Doutorado - Programa de Pós-graduação em Física aplicada à Medicina e Biologia) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto - SP, 2014.

A modelagem em radiobiologia possibilita prever a eficácia de tratamentos radioterápicos, especificando protocolos e estratégias para se tratar pacientes com câncer. Muitos modelos matemáticos têm sido propostos para a avaliação da Probabilidade de Controle Tumoral (TCP). Nesta tese, inicialmente apresenta-se um estudo desenvolvido em colaboração com pesquisadores da Universidade de Alberta [1], no Canadá, em que são comparadas as TCP's obtidas através de simulações Monte Carlo e dos modelos Poissoniano, de Zaider-Minerbo (ZM) e de Dawson-Hillen (DH). Os resultados mostram que, para tumores de baixa proliferação celular, o uso do modelo Poissoniano para indicação de protocolos de tratamento é tão eficaz quanto o método Monte Carlo ou o uso de modelos mais sofisticados (ZM e DH). Na segunda parte da tese, propõe-se um teste estatístico [2], baseado em simulações Monte Carlo do modelo de TCP de DH, para se determinar a capacidade de previsão de erradicação de tumor (cura). Obtem-se a curva ROC do teste a partir das distribuições de probabilidade da fração de células tumorais remanescentes, nas condições de cura ou não-cura. Os resultados mostram que o método pode ser também aplicado a dados clínicos, sugerindo que a avaliação do tamanho do tumor no início da radioterapia permite a prognose do tratamento a curto prazo. Na terceira parte da tese, aborda-se o estudo da fração de sobrevivência (FS) de células tumorais em função da dose de radiação a que são submetidas. Na literatura, esta fração de sobrevivência tem sido formulada através do modelo Linear-Quadrático

(LQ) e, mais recentemente, da estatística não-extensiva de Tsallis [3]. Avalia-se o comportamento dessas duas formulações em termos dos ajustes da FS a dados experimentais da literatura (referentes a células cultivadas in vitro para vários tecidos tumorais) estendendo-se assim estudos prévios da literatura. Os parâmetros da FS para ambas formulações são obtidos e a qualidade dos ajustes da FS a dados experimentais é comparada utilizando-se o qui-quadrado reduzido. Os resultados mostram que, em geral, as duas formulações permitem bons ajustes das curvas de FS. Além deste estudo, utilizamos a estatística não-extensiva de Tsallis para obtenção da TCP de ZM em função da dose, expressando-a analiticamente em termos da função Gama (para um perfil de dose típico de radiação de feixe externo) e da função Hipergeométrica (para um perfil de dose típico de braquiterapia). Finalmente, as curvas das correspondentes TCP's são levantadas com o uso de dados experimentais e comparadas com a TCP's obtidas através do modelo LQ.

Palavras-chave: 1. Probabilidade de Controle Tumoral. 2. Curva ROC. 3. Estatística de Tsallis. 4. Simulação Monte Carlo. 5. Radiobiologia.

ABSTRACT

SANTOS, M.M. **Tumor Control Probability: Models and Statistics** . 2014. 126 f. Thesis (Ph.D. - Postgraduate program in Physics applied to Medicine and Biology) - Faculty of Philosophy, Sciences and Literature, University of São Paulo, Ribeirão Preto - SP, 2014.

Radiobiological modeling allows one to predict the efficacy of radiotherapeutic treatments, specifying protocols and strategies to treat patients with cancer. Many mathematical models have been proposed to evaluate the Tumor Control Probability (TCP). In this thesis we first present a study in collaboration with researchers at the University of Alberta [1], Canada, in which we compare the TCPs obtained by Monte Carlo simulations and from the Poissonian, Zaider-Minerbo (ZM) and Dawson-Hillen (DH) models. Results show that, for low proliferation tumors, the use of the Poissonian model for indicating the treatment protocol is as effective as the Monte Carlo method or more sophisticated models (ZM and DH). In the second part of the thesis, we propose a statistical test [2] based on Monte Carlo simulations of the DH TCP model to determine the prediction capacity of tumor eradication (cure). We obtain the ROC curve of the test from the probability distributions of the remaining tumor cells for conditions of cure and non-cure. Results show that the method can also be applied to clinical data suggesting that the evaluation of the tumor size at the beginning of the radiotherapy leads to a short-term prognosis of the treatment. In the third part of the thesis, we study the surviving fraction (FS) of tumor cells as function of the radiation dose to which they are subjected. In the literature, this surviving fraction has been formulated by the Linear-Quadratic (LQ) model and, more recently, from the Tsallis non-extensive statistics [3]. We evaluate the behaviour of both formulations in terms of the FS fittings to experimental data in the

literature (related to cells cultivated *in vitro* for several tumoral tissues) so that we extend previous studies in the literature. The FS parameters for both formulations are obtained and the quality of the FS fittings to experimental data is compared using the reduced chi-square. Results show that in general both formulations lead to very good FS-curve fittings. Furthermore, we use the Tsallis non-extensive statistics to obtain the ZM TCP as function of the dose, expressing it analitically in terms of the Gamma function (for a dose profile typical of external beam radiation) and the Hipergeometric function (for a dose profile typical of brachithery). Finally, the curves of the corresponding TCPs are plotted using experimental data and then compared with TCPs obtained from the LQ model.

Key-words: 1. Tumor Control Probability. 2. ROC curve. 3. Tsallis statistics. 4. Monte Carlo Simulation. 5. Radiobiology.

LISTA DE FIGURAS

- 2.1 Ilustração de ruptura da fita do DNA. A figura à esquerda representa uma única ruptura e a figura à direita representa uma dupla ruptura da fita. Imagem adaptada de Ian Le Gullou [35]. 9
- 2.2 Curvas de sobrevivência celular em função da dose de radiação. O gráfico em (a) representa a curva em escala normal, enquanto que o gráfico em (b) representa a curva em escala logarítmica. 10
- 2.3 Probabilidade de controle tumoral para protocolos A , C , D , e e f em função do tempo. As curvas em azul representam a TCP poissoniana, as curvas em verde representam a TCP de Zaider-Minerbo e as em vermelho a TCP calculada por simulação Monte Carlo. Cada gráfico apresenta dois subgrupos de três curvas. As curvas em linha contínua correspondem a simulações de TCP's cujas dose são contabilizadas apenas durante o procedimento de irradiação. As curvas em linhas tracejadas correspondem a simulações de TCP's em que a dose é acumulada durante todo o tratamento. As linhas verticais pretas no centro de cada gráfico representam $D = D_T$, conforme estabelecido para cada protocolo. Figura adaptada de [1]. 22
- 2.4 Probabilidade de controle tumoral para protocolos C e e em função do tempo para os modelos de um compartimento e de dois. O gráfico (a) mostra as curvas para o formalismo poissoniano; o gráfico (b) usa o formalismo de Zaider-Minerbo e Dawson-Hillen e o gráfico (c) mostra as simulações de Monte Carlo. Figura adaptada de [1]. 23

2.5	(a): Gráfico semi-logarítmico da distância L^2 ponto-a-ponto entre as curvas de TCP em função da taxa de crescimento tumoral, para o protocolo C . (b): Tempos para os quais TCP atinge 95% de controle tumoral em função da taxa de crescimento. Exceto pela taxa de crescimento, todos os parâmetros são os especificados na Tabela 2.2. Figura adaptada de [1].	24
2.6	(a): Gráfico semilogarítmico da distância L^2 ponto-a-ponto entre as curvas de TCP para o protocolo C em função da fração de sobrevivência $S(d)$. (b): Curva dos tempos para os quais TCP atinge 95% de sucesso em função de $F(d)$. Os diferentes valores de F são obtidos variando-se o parâmetro β . Figura adaptada de [1].	25
3.1	Gráfico da distribuição de frequência dos tempos de cura para o caso em que o tratamento é continuado no final de semana (distribuição em cor preta) e para o caso em que este é descontinuado no final de semana (gráfico em cinza transparente).	30
3.2	Gráfico da dose acumulada em função do tempo excluindo o tratamento nos finais de semana (curva em azul) e incluindo os finais de semana (curva vermelha). O pequeno gráfico no canto superior esquerdo representa o aumento ruidoso da dose durante o intervalo de 10 min em que o tumor é irradiado. Para este gráfico considerou-se $\text{SNR} \approx -1,25$ dB.	33
3.3	Gráfico da frequência de erradicação em função do tempo. O histograma laranja representa a frequência de erradicação para $\text{SNR} = -10,79$ dB. O histograma azul corresponde a $\text{SNR} = -1,25$ dB.	34
3.4	Probabilidade de Controle Tumoral em função do tempo para $\text{SNR} = -1,25$ dB (curva em azul) e para $\text{SNR} = -10,79$ dB (curva em laranja).	36

3.5	Distribuições de probabilidade da FS f_0 de células tumorais no 2 ^o (gráfico à direita) e 7 ^o (gráfico à esquerda) dias de tratamento para simulações que evoluem para cura (curva em linha vermelha hachurada de laranja) e não-cura (curva em linha azul), separadamente. O eixo horizontal se encontra em escala logarítmica para melhor visualização	39
3.6	Distribuição de frequência da FS de células tumorais f_0 (no 2 ^o dia de tratamento) baseada em simulações que evoluem para cura (curva em linha vermelha e hachurada de laranja) e para a não-cura (curva em linha azul). Os gráficos na parte superior, meio e inferior correspondem às doses prescritas de $D_{\max} = 75, 85$ e 95 Gy, respectivamente.	40
3.7	Densidades de probabilidade para a FS (f) total (gráfico inferior), para FS ativa (gráfico superior) e para a FS quiescente (gráfico do meio) de células. Os gráficos em linha vermelha (e hachurado de laranja) e linha azul correspondem às condições de cura e não-cura, respectivamente, para $\text{SNR} = -1,25$ dB.	41
3.8	Curvas ROC para os compartimentos ativo (quadrados em azul), quiescente (círculos em verde) e total (círculos em vermelho) correspondentes a $\text{SNR} = -1,25$ dB. A linha em preto representa o caso hipotético no qual $P(+ +) = 1 - P(- -)$	42
3.9	Curvas ROC para os compartimentos ativo (quadrados em azul), quiescente (círculos em verde) e total (círculos em vermelho) correspondentes a $\text{SNR} = -10,79$ dB. A linha em preto representa o caso hipotético no qual $P(+ +) = 1 - P(- -)$	43
4.1	Comparação entre os modelos linear F_L , linear-quadrático F_{LQ} e não-aditivo F_{NE} , respectivamente, para a FS (em escala logarítmica) em função da dose D . Os parâmetros utilizados foram arbitrários, correspondendo a $D_0 = 100$ Gy e $q = 0,99$	58

4.2	Gráfico do comportamento do efeito de radiação máximo E_0 , conforme equação 4.34, em função do parâmetro de não-extensividade q . Para os cálculos assumiu-se $\langle E \rangle_q = 1$	59
4.3	(a) Diagramas de caixa dos valores do χ^2_{red} para os ajustes da FS da estatística NE e do MLQ, e (b) do desvio relativo ϵ . As linhas que cortam horizontalmente os centros das caixas representam o valor mediano dos χ^2_{red} , enquanto que as extremidades inferiores e superiores representam, respectivamente, os primeiros e terceiros quartis da variável. As barras verticais representam $\pm 1,5 \times$ (tamanho interquartil).	67
4.4	Logaritmo da FS em função da dose para quatro experimentos com linhas de células tumorais: L06, L07, L08, L14, L18 e L32, correspondentes aos trabalhos [36, 44, 104]. As linhas verticais representam o limite assintótico, nesta escala, para o modelo não-aditivo quando $D = D_0$	68
4.5	Comparação entre as funções que descrevem o MLQ e o modelo da estatística NE. O primeiro gráfico representa a FS para ambos modelos LQ (azul) e NE (vermelho), conforme as equações 2.3 e 4.39. O segundo gráfico representa a primeira derivada (FS') ou a taxa de crescimento de cada modelo, conforme as equações em 4.54. O terceiro gráfico representa a segunda derivada (FS'') ou a concavidade de cada função, conforme equação 4.55. Os parâmetros são todos hipotéticos e, para o MLQ, correspondem a $\alpha = 0,017 \text{ Gy}^{-1}$ e $\beta = 0,002 \text{ Gy}^{-2}$; já os parâmetros do perfil NE correspondem a $\gamma = 3,5$ e $D_0 = 25 \text{ Gy}$	69
4.6	Fração de sobrevivência normalizada em função da dose escalada. . .	71
4.7	(a) Gráfico para os valores do logaritmo integral $I_1(t)$ numérico (vermelho) e analítico (preto). (b) Erro relativo entre os cálculos numéricos e analíticos. Os parâmetros utilizados para obtenção dos gráficos foram $q = 0,13$, $t_0 = 10$ dias, $\lambda = 9,39 \times 10^{-3} \text{ dia}^{-1}$ e $D_0 = 18 \text{ Gy}$	74

4.8	(a) Integrais $I(t)$ analítica (vermelho contínuo) e numérica (preto pontilhado). (b) Erro relativo $\epsilon(t)$. Os parâmetros utilizados para obtenção dos gráficos foram $q = 0,13$, $t_0 = 10$ dias, $\lambda = 9,39 \times 10^{-3} \text{ dia}^{-1}$, $\mu = 0,0273 \text{ dia}^{-1}$ e $D_0 = 18 \text{ Gy}$	78
4.9	Probabilidade de controle tumoral em função do tempo. A linha contínua vermelha representa a TCP de Zaider-Minerbo com a abordagem não-aditiva para a FS e a azul com o MLQ. A linha tracejada verde representa a TCP Poissoniana com a abordagem não-aditiva para a FS e a preta com o MLQ.	81
4.10	Probabilidade de controle tumoral em função da dose depositada no tumor. A linha contínua vermelha representa a TCP de Zaider-Minerbo com abordagem não-aditiva para a FS e a azul com o MLQ. A linha tracejada verde representa a TCP Poissoniana com o modelo derivado da estatística não-aditiva para a FS e a preta com o MLQ.	81
4.11	Tempo para o qual a TCP, equação 4.58 corresponde a 50% do sucesso de tratamento. Cálculos realizados considerando-se os parâmetros $\lambda = 6,52 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$, $\mu = 18,96 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$, $N_0 = 10^6$ células, $D_0 = 18 \text{ Gy}$, $t_0 = 10$ dias.	83
4.12	TCPs em função do tempo para diferentes parâmetros qs de Tsallis. Cada cor representa um valor para q conforme mostra a legenda da figura.	83
B.1	Comportamento da Função Hipergeométrica Gaussiana, conforme equação B.5, para $\gamma = 2,333$; $\mu = 0,0273 \text{ dia}^{-1}$; $\lambda = 0,003988 \text{ dia}^{-1}$ e $t_0 = 10$ dias.	109

LISTA DE TABELAS

- 2.1 Protocolos de tratamento. A , C e D [59–61] correspondem a tratamento fracionado com feixe externo; e e f [62, 63] correspondem protocolos para hiperfracionamento. A coluna f_s indica a frequência com que o paciente é tratado semanalmente e a coluna f_d representa a frequência diária com que a dose é deliberada. D_T é a dose final que o paciente terá absorvido no fim do tratamento. Tabela adaptada de [1]. 20
- 2.2 Tabela dos parâmetros utilizados nas simulações. A coluna TCP_{DH} diz respeito ao modelo de dois compartimentos, μ representa a taxa de migração das células ativas e η de migração das células quiescentes. α_i e β_i são parâmetros de radiosensibilidade do modelo Linear-Quadrático para células ativas ($i=1$) e quiescentes ($i=2$), respectivamente. A coluna TCP_{ZM} representa os parâmetros para o caso de um compartimento, calculados a partir da coluna TCP_{DH} pela equação de conversão 2.29. Tabela adaptada de [1]. 21
- 3.1 Protocolo de tratamento para câncer de próstata. O paciente recebe 1,2 Gy, duas vezes por dia até que a dose acumulada atinge 76,8 Gy. A dose total limita o tempo total de tratamento de 32 dias. 30
- 3.2 Parâmetros para câncer de próstata típicos usados nas simulações [1]. A primeira coluna indica o número inicial $N_0(0)$ de células tumorais (ativas e quiescentes). A segunda coluna mostra as taxas médias líquidas para a migração (η) e mitose (μ) celulares. As terceira e última coluna mostram os parâmetros relacionados às radiosensibilidades para cada compartimento. 31

3.3	Sensibilidades $P(+ +)$ e especificidades $P(- -)$ para as FS de células ativas, quiescentes e totais e para valores $SNR = -1,25$ e $-10,79$ dB.	43
4.1	Linhas de células tumorais avaliadas e tecidos correspondentes.	61
4.2	Parâmetros do ajuste não-linear do MLQ e da estatística não-extensiva (NE) para as frações de sobrevivência experimentais conforme [36, 39, 44, 49, 104, 105]. α e β correspondem aos parâmetros de melhor ajuste do MLQ e γ e D_0 corresponde aos parâmetros do caso não-aditivo. Os ajustes foram executados pelo método de Levenberg-Marquadt, através do <i>software</i> Matlab.	63

SUMÁRIO

Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas	xvi
1 Introdução	1
2 Modelagem em Radiobiologia	5
2.1 Introdução	5
2.2 Efeitos da radiação ionizante e sobrevivência celular	7
2.2.1 Curvas de sobrevivência celular	8
2.2.2 Modelos de sobrevivência celular com a radiação	9
2.2.2.1 Teoria-Alvo	10
2.2.2.2 Modelo Linear-Quadrático	11
2.2.3 Modelos de crescimento e morte celular devido à radiação	13
2.3 Probabilidades de Controle Tumoral	14
2.3.1 A TCP Binomial	14
2.3.2 A TCP Poissoniana	14
2.3.3 A TCP de Zaider-Minerbo	15
2.3.4 A TCP de Dawson-Hillen	16
2.3.5 Simulações Monte Carlo	18
2.4 Comparação entre modelos de TCP	19
2.5 Conclusões	25
3 Um teste para análise ROC em radioterapia	27
3.1 Introdução	27
3.2 Simulações Monte Carlo	28

3.2.1	O modelo de Dawson–Hillen para a TCP	28
3.2.2	Um método Monte Carlo para amostragem	29
3.2.3	Inserção de ruído na dose	31
3.3	Análise estatística	32
3.3.1	O efeito do ruído nas simulações	32
3.3.2	A Probabilidade de Controle Tumoral	34
3.3.3	Curvas ROC	37
3.4	Conclusões	44
4	A Probabilidade de Controle Tumoral no cenário da Mecânica Estatística	45
4.1	Introdução	45
4.2	A não-aditividade do MLQ	46
4.3	A fração de sobrevivência a partir da entropia de Tsallis	50
4.3.1	Recuperando o caso clássico	55
4.4	Ajuste da curva da fração de sobrevivência com dados experimentais .	58
4.5	TCP's obtidas a partir da Estatística Não-Extensiva	70
4.5.1	Dose linear	72
4.5.2	Dose exponencial	74
4.5.3	Comportamento gráfico da TCP utilizando modelo LQ e estatística de Tsallis	79
4.6	Conclusões	84
5	Conclusões e perspectivas	85
	Referências Bibliográficas	88
	Apêndice A - Regressão Não-Linear	103
	Apêndice B - A Função Hipergeométrica	107

INTRODUÇÃO

GERALMENTE advindos de um crescimento desordenado e descontrolado de células, os tumores formam massas de tecidos clonais desorganizados [4]. As células que os compõem são similares às células originais e tendem a voltar ao estado embrionário original, permitindo a invasão, de modo infiltrativo, em outros tecidos. Consequentemente, estes tecidos tumorais podem produzir metástases, através da disseminação por via sanguínea ou linfática, gerando tumores em outras partes do organismo.

Segundo a Organização Mundial de Saúde [4], em 2008 houve o registro mundial de 12,4 milhões de novos casos e 7,6 milhões de mortes devido ao câncer. A preocupação com a doença é de saúde pública, já que cerca de 90 a 95% dos casos a origem advém do estilo de vida e do ambiente [5].

Os tecidos tumorais têm uma capacidade intrínseca alta de proliferação [6] e de controle do microambiente circundante. Essa característica faz com que o crescimento do tumor seja prioritário, em detrimento dos tecidos saudáveis. Por exemplo, certos tumores são imunes a ambientes mais ácidos [7, 8], outros desenvolvem angiogênese [9] facilitando a chegada de nutrientes e oxigênio. As estratégias terapêuticas têm por objetivo erradicar ou controlar o crescimento tumoral levando em conta a preservação de tecidos saudáveis [10, 11].

Existem atualmente diversas modalidades de tratamento contra câncer que podem ser exploradas separadamente ou combinadas. A indicação de uma dessas modalidades depende do perfil da doença e do próprio paciente, levando-se em conta o grau de evolução do tumor, do tamanho do mesmo, sistema imunológico, tipo de

tecido, órgãos de risco, etc. As principais formas de tratamento, em ordem de utilização são a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia. Os estudos desenvolvidos nesta tese levam em conta a segunda forma de tratamento mais utilizada contra o câncer [4]: a radioterapia. Esta modalidade consiste no uso de radiações ionizantes para fins terapêuticos.

Através da deposição de energia pela interação com a radiação, o DNA sofre alteração, induzindo a célula à apoptose (morte programada da célula). Este evento caracteriza um dos principais objetivos da radioterapia: eliminar células tumorais. Ocorre que a probabilidade de sequelas em células de tecidos saudáveis por causa da radiação não é nula e isto restringe radicalmente a eficácia do tratamento, limitando os alcances da radioterapia.

Existem basicamente duas formas radioterápicas de se tratar um paciente com câncer: a braquiterapia, onde uma semente radioativa é inserida no paciente; e a radiação de feixe externo, no qual o paciente é irradiado por uma fonte externa, artificial ou natural.

A sensibilidade da célula à radiação é um indicador das características de resposta de células quando submetidas a este tipo de radiação e depende de diversos fatores como morfologia tumoral, histogênese, vascularização, oxigenação, etc. O estágio do ciclo celular também desempenha papel importantíssimo: as células na fase mitótica ou pré-mitótica e em regime de hipóxia (pouco oxigênio) estão mais sensíveis à radiação. Por conseguinte, o efeito letal da radiação é mais eficaz sobre células ativas e de divisão rápida, enquanto que é muito menos efetivo em células que estão em fase de repouso (ou quiescência).

Infelizmente, custos financeiros e de tempo hospitalar são fatores que limitam o número de pacientes candidatos a receber tanto um tratamento radioterápico precoce quanto biologicamente personalizado. Neste contexto a modelagem matemática se destaca como uma ferramenta prática para simular sistemas biológicos. Além de trazer discernimentos sobre o crescimento e o espalhamento do câncer [12], permite calcular a eficácia de um tratamento específico [1, 13, 14] melhorando o planejamento radioterápico clínico [11] e a qualidade de vida do paciente.

Um conceito muito utilizado nessas abordagens é o da Probabilidade de

Controle Tumoral TCP (acrônimo do termo inglês *Tumor Control Probability*). Como o próprio nome sugere, a TCP é uma medida da probabilidade de sucesso na erradicação de um tumor. Especificamente, a TCP é a probabilidade de se encontrar nenhuma célula clonogênica após um determinado tempo (ou determinada dose) de tratamento. A TCP é muito utilizada para a comparação de protocolos radioterápicos, permitindo escolher estratégias mais eficientes para um tratamento. Existem diversas abordagens para o cálculo da TCP, sendo algumas delas validadas através de dados experimentais [15, 16].

Na segunda parte do trabalho

Na terceira parte

A organização desta tese está distribuída em 5 capítulos,

1. **Introdução;**
2. **Modelagem em radiobiologia:** em que introduzimos alguns conceitos em radiobiologia e mostramos os resultados de um estudo desenvolvido em colaboração com pesquisadores da Universidade de Alberta (explicitados devidamente no capítulo), no Canada, no qual são comparadas, através de vários protocolos, algumas formulações para a TCP da literatura;
3. **Um teste para análise ROC em radioterapia:** em que propomos um teste baseado em simulações Monte Carlo do modelo de Dawson-Hillen para a TCP. As curvas ROC do teste são construídas a partir da distribuição de probabilidade da fração de células tumorais sobreviventes. Resultados sugerem que a aplicação do teste com o uso de dados clínicos pode ser usada num prognóstico a curto prazo;
4. **A Probabilidade de Controle Tumoral no cenário da Mecânica Estatística:** em que abordamos o estudo de duas formulações para a fração de sobrevivência (FS) de células tumorais em função da dose de radiação: o modelo Linear Quadrático e outro descrito a partir da estatística não-extensiva de Tsallis. A qualidade de ajuste da FS a dados experimentais, medida pelo qui-quadrado reduzido, é comparada para essas duas abordagens. Escrevemos a TCP de Zaider e Minerbo de forma analítica utilizando dois perfis de dose

em radioterapia. As expressões de TCP para as doses, descritas em termos das funções Gama e Hipergeométrica, são comparadas com dados de tumores da literatura.

5. **Conclusões:** em que são descritas as conclusões gerais do trabalho e apresentadas algumas perspectivas de estudos.

MODELAGEM EM RADIOBIOLOGIA

2.1 Introdução

EXISTEM atualmente diversas modalidades de tratamento contra o câncer e a indicação de uma dessas modalidades depende do perfil da doença e do próprio paciente, devendo-se levar em conta o grau de evolução do tumor, seu tamanho, o estado do sistema imunológico do paciente, tipo de tecido tumoral, órgãos e tecidos circunvizinhos, dentre outros [17]. A primeira e mais antiga forma de tratamento é a cirurgia, empregada em uma gama de tumores que, quase sempre, não estão em estágio metastático. A segunda forma de tratamento consiste na radioterapia, sendo indicada nos casos de controle tumoral a longo prazo, com sucesso considerável para vários tumores como de próstata, bexiga, pulmão, pescoço e cabeça, isto sem levar em consideração o seu uso paliativo nos casos em que a cura é impossibilitada [4]. Estima-se que mais da metade dos pacientes com câncer terá, em algum momento, que passar por um tratamento radioterápico [18, 19]. Em terceiro lugar segue a quimioterapia, tratamento pelo qual muitos pacientes também terão de passar, seja para controle moderado da doença e dos sintomas ou erradicação.

Os primeiros relatos sobre o uso de cirurgia no tratamento de câncer datam de cerca de 1600 a.C. pelos antigos egípcios. Naturalmente essa técnica desenvolveu-se junto com o entendimento dos processos acerca da doença. Ao contrário do que se dava antigamente, hoje a cirurgia tem um contexto multidisciplinar no que diz respeito aos procedimentos, abandonando sua exclusividade para o tratamento. Hoje esta modalidade é usada desde a prevenção, passando pelo diagnóstico e identificação do estágio, pelo próprio tratamento, pela palição, até às emergências

e o acompanhamento [4].

Em processos metastáticos (quando células cancerosas invadem outros órgãos ou tecidos), o tratamento através da cirurgia e da radioterapia torna-se limitado devido à não localidade da doença. É preciso que se tenha uma forma mais abrangente e sistemática para combater as metástases. Nesse contexto a quimioterapia é a forma de tratamento mais bem sucedida, pois consiste no uso de drogas que interferem, através de vários mecanismos, nos processos metabólicos de células tumorais, induzindo-as à morte.

A Radioterapia é uma forma de tratamento que utiliza de radiações ionizantes para fins terapêuticos. Desde a descoberta dos raios-X por Röntgen no final do século XIX, os conceitos, técnicas e mecanismos – principalmente os radiobiológicos – de ação da radioterapia têm crescido e contribuído para a qualidade de vida dos pacientes com câncer. De acordo com Kogel [17], um número considerável de pacientes que tratam contra a doença consegue um controle tumoral de longo prazo graças à radioterapia.

Além da cirurgia, quimioterapia e radioterapia, existem outras modalidades de tratamento contra câncer como a terapia-alvo (do termo em inglês *Targeted Therapy*) [20], imunoterapia [21], hipertermia [22], ultrassonografia [23], uso de células tronco e até mesmo tratamento com vírus [6, 24]. O tratamento combinado entre as modalidades tem se mostrado cada vez mais promissor. É comum o uso da radioterapia após uma cirurgia de remoção tumoral [25] ou radioterapia seguida de quimioterapia [26]. Há também estudos de combinação entre as modalidades menos corriqueiras como imunoterapia e terapia-alvo [27].

Uma grande parcela do que se conhece hoje acerca da radioterapia deve-se à Radiobiologia, área de investigação dos fenômenos que envolvem a interação da radiação com tecidos vivos. Estudos teóricos e experimentais trouxeram e trazem grandes contribuições à radioterapia, seja no âmbito de idéias (entendimento de mecanismos como hipoxia, reoxigenação, repopulação, etc) ou no âmbito de estratégias e protocolos (aqui se incluem os conceitos de fracionamento e hiperfracionamento, uso ou não de terapias diferentes, mudança na taxa de dose, etc) [17]. Neste capítulo descrevemos alguns conceitos relacionados à radiobiologia, alguns modelos da literatura que descrevem a proliferação de células tumorais e a

sobrevivência destas devido à radiação. Num aspecto mais clínico, descrevemos alguns modelos que calculam a probabilidade de sucesso de um determinado tratamento radioterápico.

2.2 Efeitos da radiação ionizante e sobrevivência celular

Os processos que envolvem a interação da radiação com tecidos seguem uma natureza probabilística, desde uma escala que podemos chamar de Física, caracterizada pela ionização, até a escala Biológica onde se observa a presença ou não de um efeito biológico. A nível celular, essa probabilidade de interação depende de fatores como a qualidade e a quantidade da radiação e os subsequentes efeitos dependem da dose recebida, do tamanho do volume irradiado e do tipo de tecido.

Numa escala temporal de interação podemos ter basicamente três classes [28]: a fase física, a química e a biológica. A fase física se dá em escala de tempo extremamente curta (da ordem de 10^{-15} s) e se caracteriza pelos processos de excitação e ionização dos átomos que constituem os tecidos, ou seja, o depósito de energia. Dependendo da energia da radiação incidente, elétrons ejetados na ionização podem ter energia suficiente para interagir com outros átomos, dando origem a uma sequência de eventos em cascata. Segundo Kogel [17] com a dose de radiação de 1 Gy ($= 1$ J/kg), dentro de um volume celular de $10\ \mu\text{m}$ de diâmetro ocorre da ordem de 10^5 ionizações.

Imediatamente após a fase física, até da ordem de ms, átomos e moléculas ionizadas interagem rapidamente com moléculas e átomos vizinhos como uma forma de recuperar o excesso ou a falta de elétrons. Moléculas são quebradas formando radicais livres e após essa fase sistemas regulatórios das células tentam consertar os danos químicos através de enzimas. Embora boa parte desses danos (naturalmente para regimes de dose não muito altos) consigam ser recuperados, em algum momento a célula não é capaz de fazê-lo e eventualmente morre. Naturalmente, em se tratando de tumor, o objetivo é usar a radiação ionizante para eliminar (matar) células tumorais. Ocorre que as interações e os efeitos acima mencionados são válidos para qualquer tipo de tecido, inclusive tecidos normais. À irradiação está associada uma

probabilidade de se complicarem tecidos sadios [29]. De fato um dos grande desafios da radioterapia é diminuir a complicação de tecidos sadios e, em contrapartida, intensificar os danos no tecido tumoral.

Embora existam outros mecanismos que a induzem, a morte celular é devida principalmente aos danos causados no DNA, segundo mostram as evidências experimentais [17, 30–32]. Esses danos podem se caracterizar por ligações cruzadas entre as bases hidrogenadas, quebra em uma das fitas do DNA ou nas duas [33], sendo que para cada dano existe um processo de reparo celular. Para quase todos os tipos de células não existe uma manifestação morfológica do dano causado no DNA e este quase sempre só é percebido no momento em que a célula começa o processo de divisão, o que pode implicar em tempos relativamente longos como, por exemplo, 24 meses após o procedimento radioterápico [34].

Caso não consiga se recuperar, a célula programa sua própria morte por um processo chamado apoptose. A Figura 2.1 ilustra um processo de quebra de uma fita do DNA e um outro, de duas quebras. Se os eventos de duas quebras ocorrem em um intervalo de tempo muito próximo, seja pela interação direta da radiação ou pela ação de um radical livre, a recuperação celular se torna um evento raro.

2.2.1 Curvas de sobrevivência celular

Um gráfico que denota o número relativo de células irradiadas sobreviventes em função da dose de radiação recebida representa uma curva de sobrevivência celular. Essa curva é um dos principais instrumentos que quantificam os processos de interação da radiação com os tecidos, sendo levantadas a partir de experimentos *in vivo* e *in vitro*. Neste último as células em estágio de crescimento exponencial são irradiadas e contadas após algumas semanas [33, 36]. A Figura 2.2 mostra duas curvas equivalentes de sobrevivência celular, diferidas apenas pela escala: a primeira (a) se encontra em escala linear enquanto que a segunda (b) encontra-se em escala logarítmica. A segunda é naturalmente mais vantajosa que a primeira.

A curva de sobrevivência permite introduzir parâmetros ou conceitos que ajudam no entendimento dos fenômenos radiobiológicos [37]. Um deles é a radiosensibilidade que, no contexto de uma curva experimental, pode ser definida como a dose para a qual 50% das células tumorais são extintas. Geralmente essa

Figura 2.1: Ilustração de ruptura da fita do DNA. A figura à esquerda representa uma única ruptura e a figura à direita representa uma dupla ruptura da fita. Imagem adaptada de Ian Le Gulllou [35].

dose é referenciada por ED_{50} (abreviação do termo em inglês *Effect Dose 50 per cent*) que significa dose efetiva a 50%. Em alguns estudos, prefere-se usar ED_{90} . Em outros, quando se ajustam modelos matemáticos aos dados experimentais, procura-se derivar um equivalente de radiosensibilidade a partir dos parâmetros ajustados [11, 36, 38–40].

2.2.2 Modelos de sobrevivência celular com a radiação

Existem diversas abordagens na literatura capazes de modelar a fração de sobrevivência (FS) de células irradiadas. Naturalmente, cada abordagem tem suas especificidades e é capaz de se ajustar a determinados dados experimentais, ou mesmo regiões destes dados. Nesta subseção concentramos os estudos em duas abordagens mais usuais na literatura: o modelo linear, derivado da Teoria-Alvo e o modelo Linear-Quadrático, que surge empiricamente, generalizando o anterior.

Figura 2.2: *Curvas de sobrevivência celular em função da dose de radiação. O gráfico em (a) representa a curva em escala normal, enquanto que o gráfico em (b) representa a curva em escala logarítmica.*

2.2.2.1 Teoria-Alvo

Uma das abordagens que descrevem a FS é baseada no fato de que existem regiões específicas do DNA diretamente relacionadas com a capacidade de reprodução das células. Vimos anteriormente que grande parte das mortes celulares irradiadas são causadas pelos danos no DNA. Essas regiões sensíveis podem ser concebidas como alvos específicos da radiação ionizante que podem eventualmente ser inativados, levando a célula à morte. Como os eventos de inativação desses alvos são independentes (um alvo inativado não perturba a chance de que outro o seja) e raros, a probabilidade de sobrevivência p de uma única célula pode ser dada por uma distribuição de Poisson em função do número de acertos nos alvos:

$$p(\text{sobrevivência}) = p(0 \text{ acertos}) = e^{-D/D_m}, \quad (2.1)$$

onde D representa a dose de radiação e D_m representa um limiar de dose que resulta, em média, em uma inativação por alvo. Note que a probabilidade de sobrevivência diminui com o aumento da dose. Este modelo baseado na Teoria-Alvo tem um comportamento linear com a dose numa escala logarítmica, típica das usadas em estudos experimentais da FS. Por essa razão, o modelo é comumente chamado de Linear [36, 41].

A probabilidade de se inativar os alvos pode ser dada pelo complementar da

probabilidade em 2.1 e, em se tratando de n alvos distintos, podemos escrever

$$p(\text{inativação de } n \text{ alvos}) = (1 - e^{-D/D_m})^n . \quad (2.2)$$

2.2.2.2 Modelo Linear-Quadrático

Um dos modelos mais usuais na literatura para a FS trata-se do proposto por Sinclair em 1966 [42]. Embora o modelo tenha surgido de forma empírica ajustando uma curva de células sobreviventes a irradiação, seus parâmetros são capazes de explicar mecanismos radiobiológicos importantes. Se D é a dose de radiação depositada no volume do tumor, então a fração de sobrevivência celular $F(D)$ é expressa por:

$$F(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2} . \quad (2.3)$$

Este modelo é conhecido como Linear-Quadrático pois, além de incorporar o modelo linear da Teoria-Alvo, agrega um termo quadrático. No decorrer do texto, procuramos nos referir a este modelo como MLQ (lendo-se Modelo Linear-Quadrático).

O MLQ é capaz de ajustar bem os dados experimentais justificando seu vasto uso na literatura. Em relação ao modelo linear, o MLQ ajusta melhor a fração para faixas de doses menores, típicas de 0 a 3 Gy [17, 36, 39]. Existe uma explicação mecanicista [17] para o seu bom ajuste: se o termo linear pode ser entendido como a contribuição de eventos singulares que causam dano no DNA, o termo quadrático, por sua vez, pode ser entendido como a contribuição de eventos duplos que tendem a causar danos mais severos no DNA. A Figura 2.2, que ilustra a FS foi levantada utilizando-se a expressão do MLQ. A célula pode recuperar a quebra de uma fita do DNA, mas a chance diminui se, por ventura, esta quebra ocorre nas duas fitas. A probabilidade de reparo diminui ainda mais se os eventos duplos se dão próximos no tempo. Isso é o que mostram estudos do efeito da taxa de dose em tecidos tumorais [43–46]: para taxas de dose maiores a probabilidade de se acumularem eventos duplos é maior, fazendo com que o termo quadrático na equação 2.3 domine o comportamento da FS. De fato, existe um termo $G(t)$, chamado de fator de Lea-Catcheside [47], que pondera o termo quadrático β no MLQ conforme

$$F(D) = e^{-\alpha D - G(t)\beta D^2} , \quad (2.4)$$

sendo que este fator pode ser escrito como

$$G(t) = \frac{2}{D(t)^2} \int_{-\infty}^t \dot{D}(\tau) \int_{-\infty}^{\tau} e^{\iota(\tau-s)} \dot{D}(s) ds d\tau. \quad (2.5)$$

Os termos $\dot{D}$ representam taxa com que a dose é aplicada, o termo ι corresponde a uma constante. Note que se dois eventos (entende-se cada evento como um dano no DNA) ocorrem num intervalo de tempo muito próximo temos $\iota(\tau - s) \approx 0$ e o fator de Lea-Catcheside assume seu maior valor: $G(t) = 1$.

Uma das principais contribuições do MLQ foi o conceito de Dose Biologicamente Efetiva, da sigla em inglês BED (*Biological Effective Dose*) que surge automaticamente do fracionamento de dose. Supondo que uma certa dose D seja dividida em n frações de dose d iguais, tais que $D = d_1 + d_2 + \dots + d_n$, podemos reescrever a equação 2.3 como:

$$\begin{aligned} F(D) &= F(d_1) \cdot F(d_2) \cdot \dots \cdot F(d_n) \\ &= \underbrace{e^{-(\alpha d + \beta d^2)} \cdot e^{-(\alpha d + \beta d^2)} \cdot \dots \cdot e^{-(\alpha d + \beta d^2)}}_n \\ &= e^{-nd(\alpha + \beta d)} \\ &= e^{-(\alpha + \beta d)D}. \end{aligned} \quad (2.6)$$

Note que $F(d_1) \times F(d_2) \times \dots \times F(d_n) \leq F_1(D)$, embora $D = d_1 + d_2 + \dots + d_n$. Define-se a BED como sendo

$$\text{BED} = -\frac{1}{\alpha} \ln F_1(D) = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right). \quad (2.7)$$

Em um tratamento radioterápico o número de frações n e a dose d podem ser corrigidos de tal maneira que o efeito desejado da radiação no tecido seja o mesmo, daí o conceito de BED. O termo α/β é chamado de “razão alfa sobre beta” e está diretamente relacionado com a radiosensibilidade do tecido, sendo muito utilizada no entendimento de respostas para diferentes perfis de irradiação, *in vitro* e *in vivo* [32, 36, 48, 49]. Em geral, tecidos tumorais possuem alta razão α/β , o que implica diretamente em uma maior sensibilidade às doses de radiação. Tumores de alta proliferação celular possuem valores grandes de α/β . Sendo assim a razão α/β incorpora não só as características físicas da interação da radiação, como também a resposta biológica a esta (radiossensibilidade) [11].

2.2.3 Modelos de crescimento e morte celular devido à radiação

Boa parte dos experimentos *in vitro* que envolvem crescimento de células e irradiação se dão em um momento em que o crescimento dessas células é exponencial [36, 39, 43, 45, 46, 50]. Desta forma, dado um número inicial $N_0 = N(t = 0)$ de células tumorais a equação que rege o crescimento tumoral é da forma [51, 52]:

$$\frac{dN(t)}{dt} = bN(t) , \quad (2.8)$$

onde b é a taxa de crescimento tumoral, associada ao tempo t_d em que o tumor dobra de tamanho: $b = \ln 2/t_d$.

Por outro lado, estudos com tumores sólidos *in vivo* mostram que o crescimento tumoral é regido pela lei de Gompertz [53–55], devido ao confinamento espacial e à restrição de nutrientes. Se $V(t)$ representa o volume do tumor sólido no instante t , então

$$V(t) = V_0 e^{e^{-bt}} , \quad (2.9)$$

onde V_0 representa o volume do tumor no instante inicial de observação e b representa sua taxa de proliferação.

Em se tratando de morte celular, boa parte dos trabalhos na literatura [14, 56] consideram a morte natural de células tumorais como tendo um decaimento exponencial, de tal forma que a equação 2.8 deve ser modificada acrescentando-se o termo d , equivalente a taxa de morte natural da célula:

$$\frac{dN(t)}{dt} = (b - d)N(t) . \quad (2.10)$$

Em tecidos sadios existe um equilíbrio entre a taxa de crescimento e morte celulares. Já para tumores a taxa de crescimento se sobressai em relação à de morte ($b - d > 0$) levando a uma superpopulação indesejada de células.

Quando ocorre um tratamento radioterápico, ao termo d é adicionado um fator que corresponde à contribuição da radiação, r , para a taxa de morte celular. Assim devemos ter $b - (d + r) < 0$ aumentando as chances de o tumor ser aniquilado. Geralmente a taxa de morte devido à radiação r corresponde a uma função dependente da dose.

2.3 Probabilidades de Controle Tumoral

A Probabilidade de Controle Tumoral, TCP, do termo em inglês *Tumor Control Probability*, como o próprio nome sugere, corresponde a uma função que fornece de maneira quantitativa o sucesso de erradicação de um tumor. A TCP é utilizada para se compararem estratégias e protocolos clínicos, permitindo a escolha daqueles que levam à uma maior probabilidade de controle. Em se tratando de função, esta é composta basicamente por dois fatores. Um fator diz respeito à morte celular devido à radiação e o outro à taxa de crescimento tumoral, ou seja, a capacidade reprodutiva das células clonogênicas.

2.3.1 A TCP Binomial

Se definirmos como p a probabilidade de que uma célula tumoral sobreviva a uma certa dose de radiação, X a variável aleatória que representa o número de células vivas, e N_0 o número inicial de células, pela estatística binomial podemos calcular a probabilidade P de se encontrarem $X = k$ células tumorais vivas no conjunto N_0 :

$$P(X = k) = \binom{N_0}{k} p^k (1 - p)^{N_0 - k}. \quad (2.11)$$

O valor esperado da variável X pode ser calculado como $\mathbb{E}(X) = N_0 p$. Neste caso $F(D)$ é uma boa estimativa para p , de tal forma que $\mathbb{E}(X) = N_0 p \approx N_0 F(D)$, ou seja, $p \approx F(D)$. Sendo assim, podemos reescrever 2.11 como

$$P(X = k) = \binom{N_0}{k} F(D)^k [1 - F(D)]^{N_0 - k}. \quad (2.12)$$

Por definição, a TCP é probabilidade de se encontrar $X = 0$ células vivas após a aplicação de uma certa dose D , o que nos permite escrever 2.12 como:

$$P(X = 0) = \binom{N_0}{0} F(D)^0 [1 - F(D)]^{N_0 - 0} = [1 - F(D)]^{N_0}. \quad (2.13)$$

2.3.2 A TCP Poissoniana

Assumindo que o tumor tem um número inicial de células N_0 grande, que a probabilidade de sobrevivência p é um evento raro e independe do evento anterior, e que λ é a média do número de sobreviventes com a dose D , podemos descrever

a probabilidade de sobrevivência P de se encontrarem $X = k$ células vivas após a aplicação de uma dose de radiação D em termos da distribuição de Poisson:

$$P(X = k) = \frac{\lambda^k e^{-\lambda}}{k!}. \quad (2.14)$$

Novamente a FS pode ser uma boa estimativa para a média de células sobreviventes. Se $\lambda \approx N_0 F(D)$, a TCP (fazendo-se $k = 0$) a partir de 2.14 é escrita como:

$$P(X = 0) = e^{-\lambda} = e^{-N_0 F(D)} = e^{N(t)}, \quad (2.15)$$

com $N(t)$ dado pela equação 2.10.

2.3.3 A TCP de Zaider-Minerbo

Em 2000, Zaider e Minerbo [13] propuseram uma formulação capaz de calcular a TCP para qualquer perfil temporal de dose. Nessa subseção descrevemos brevemente os passos que levam a tal formulação.

Os autores partem da definição de probabilidade de que uma célula clonogênica, viva no instante t , seja aniquilada no próximo intervalo de irradiação, no qual recebe dose $\dot{D}\Delta t$. No limite em que $\Delta t \rightarrow 0$, essa probabilidade pode ser escrita em termos da FS como $dF(D)/F(D)$. Como a dose é uma função do tempo, $D=D(t)$, essa probabilidade toma a forma

$$\frac{dF(D)}{F(D)} = \frac{dF(D)}{dD} \frac{1}{F(D)} \dot{D} dt = h(D) dt. \quad (2.16)$$

$h(D)$ é definida como a taxa de morte devido à radiação. De maneira mais explícita $h(D)$ pode ser obtida a partir da derivada temporal da FS:

$$\frac{\partial F(D(t))}{\partial t} = -h(t) F(D(t)). \quad (2.17)$$

Por exemplo, para o caso do MLQ, escrevemos

$$\begin{aligned} \frac{\partial F(D)}{\partial t} &= (-\alpha - 2\beta D) \dot{D} e^{-\alpha D - \beta D^2} \\ &= (-\alpha - 2\beta D) \dot{D} F(D), \end{aligned} \quad (2.18)$$

de tal forma que $h(t) = (-\alpha - 2\beta D)\dot{D}$. A equação que governa a população de células tumorais pode ser escrita (conforme 2.10) como

$$\frac{dN(t)}{dt} = [b - d - h(t)] N(t). \quad (2.19)$$

Boa parte dos modelos na literatura são válidos para tumores relativamente grandes, onde o comportamento conjunto é dominante. Para pequenas populações de células tumorais os efeitos estocásticos dominam e as equações de campo médio não são mais suficientes para descrever o sistema: perturbações produzidas por uma única célula podem afetar significativamente a população. Levando isso em conta, Zaider e Minerbo derivaram uma TCP a partir de uma equação mestra que descreve a evolução temporal da probabilidade $P_i(t)$ de se encontrarem i células tumorais no tempo t . Essa equação é baseada no processo de nascimento e morte markovianos e se escreve como

$$\frac{dP_i(t)}{dt} = (i-1)bP_{i-1}(t) - i[b+d+h(t)]P_i(t) + (i+1)[d+h(t)]P_{i+1}(t), \quad (2.20)$$

com $i = 0, 1, \dots, \infty$. Observe que o valor esperado para o número de células $N(t) = \sum_{i=1}^{\infty} iP_i(t)$ satisfaz a equação de campo médio 2.19. Por convenção $P_{-1} = 0$.

A equação 2.20 pode ser resolvida pelo método de funções geratrizes. Introduzindo-se a função geradora de momentos dada por

$$A(s, t) = \sum_{i=0}^{\infty} s^i P_i(t), \quad (2.21)$$

e substituindo-a em 2.20, a solução a que os autores chegam para a TCP pode ser escrita como

$$P(t) = \left[1 - \frac{F(D(t)) e^{bt}}{1 + b F(D(t)) e^{bt} \int_0^t \frac{d\tau}{F(D(\tau)) e^{b\tau}}} \right]^{N_0}. \quad (2.22)$$

É importante notar que esta solução recai na TCP do caso binomial, dada pela equação 2.13, quando a taxa de crescimento tumoral é muito pequena ($b \approx 0$).

2.3.4 A TCP de Dawson-Hillen

Em 200, Zaider e Minerbo propuseram um modelo analítico sofisticado amplamente capaz de descrever a TCP. Nessa abordagem as células tumorais são tratadas de maneira uniforme, tal que os efeitos da radiação são os mesmos para toda a população. Sabe-se porém, que células em processo de divisão são mais sensíveis à radiação ionizante [4, 17] e que em uma massa tumoral cada célula encontra-se num

estado desse processo. Existem ao todo quatro estágios na divisão celular sendo que, após o término do último a célula eventualmente repousa, até que seu ciclo recomeça.

Em 2005, Dawson e Hillen propuseram um modelo para a TCP baseado em dois compartimentos [14]. O primeiro compartimento compreende a todas as fases do processo de divisão celular, chamado de compartimento ativo. O segundo compartimento compreende células que terminaram o processo de divisão e se encontram num estágio de repouso, chamado de compartimento quiescente. Células do compartimento quiescente eventualmente migram para o compartimento ativo, onde se dividem, voltado ao estado quiescente. A dinâmica que governa as populações desse compartimentos é dada por

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}N_1(t) &= -\mu N_1(t) + \eta N_2(t) - \Gamma_1(t)N_1(t) \\ \frac{d}{dt}N_2(t) &= 2\mu N_1(t) - \eta N_2(t) - \Gamma_2(t)N_2(t) ,\end{aligned}\tag{2.23}$$

onde $N_i(t)$ e $\Gamma_i(t)$ são, respectivamente, o número de células tumorais e as taxas médias de morte causada pela radiação nos compartimentos ativo (representado pelo subíndice $i = 1$) e quiescente (representado pelo subíndice $i = 2$) em função do tempo t , μ representa a taxa de crescimento tumoral e η a taxa com que uma célula quiescente migra para o compartimento ativo e vice-versa. Conforme dito anteriormente, células ativas são mais sensíveis à radiação. Por conseguinte, $\Gamma_1(t) > \Gamma_2(t)$.

Seguindo a metodologia de Zaider e Minerbo, com o uso das funções geradoras de momento, Dawson e Hillen escrevem a TCP para dois compartimentos, dada por:

$$\begin{aligned}P(t) = & (1 - e^{f(t)})^{N_1(0)} (1 - e^{g(t)})^{N_2(0)} \exp \left[-\eta e^{-f(t)} \int_0^t N_2(\tau) e^{f(\tau)} d\tau \right. \\ & \left. + \mu e^{-2g(t)} \int_0^t N_2(\tau) e^{f(\tau)} d\tau - 2\mu e^{-g(t)} \int_0^t N_1(\tau) e^{g(\tau)} d\tau \right] ,\end{aligned}\tag{2.24}$$

onde

$$\begin{aligned}f(x) &= \int_0^x [\mu + \Gamma_1(z)] dz \\ g(x) &= \int_0^x [\eta + \Gamma_2(z)] dz .\end{aligned}\tag{2.25}$$

A TCP Poissoniana de dois compartimentos pode ser obtida pelo mesmo método utilizado para se descrever a equação 2.15, permitindo escrevê-la como

$$P(X = 0) = e^{-(\lambda_1 + \lambda_2)} = e^{-[N_1(t) + N_2(t)]}, \quad (2.26)$$

onde λ_1 e λ_2 correspondem ao valor esperado para o número de células tumorais e $N_1(t)$ e $N_2(t)$ são soluções da equação 2.23.

2.3.5 Simulações Monte Carlo

Uma outra forma de se verificar a TCP é simulando explicitamente a dinâmica de cada célula [52, 57, 58]. A abordagem aqui especificada corresponde a um estudo desenvolvido em colaboração com pesquisadores da Universidade de Alberta [1], no Canadá (mencionados adiante, na Seção 3sec:comptcp).

O método de Monte Carlo permite simular a natureza estocástica de cada célula mesmo para populações reduzidas a unidades. As probabilidades que governam as simulações são derivadas da equação mestre 2.20, e para cada intervalo de tempo Δt ,

- $b\Delta t$ é a probabilidade de repopulação da célula ou divisão, onde b é a taxa de crescimento;
- $[d + h(t)]\Delta t$ é a probabilidade de morte, onde $h(t)$ é a taxa de morte devido à radiação ionizante, conforme equação 2.17 e d é a taxa de morte natural;
- $1 - [d + b + h(t)]\Delta t$ é a probabilidade de a célula se manter no mesmo estado.

Se chamarmos de $N_{i,k}(t)$ o número de células tumorais totais no instante t do k -ésimo experimento para o compartimento i , então a dinâmica na simulação pode evoluir até o instante T_k a partir do qual todas as células clonogênicas são extintas, ou seja $N_{i,k}(T_k) = 0$.

Para contabilizar as TCP's, introduzimos o fator indicador de sucesso $s_k(t)$ do k -ésimo experimento onde, em cada instante de tempo t , representa [1]:

$$s_k(t) = \begin{cases} 1, & \text{se } N_{i,k}(t) = 0; \\ 0, & \text{caso contrário.} \end{cases} \quad (2.27)$$

Ou seja, o fator de sucesso é nulo no instante t se ainda existe pelo menos uma célula tumoral, ou 1 caso todas as células tenham sido erradicadas.

Como a própria definição de TCP sugere, seu valor $P(t)$ pode ser calculado numericamente como a frequência relativa dos experimentos que obtiveram, no instante t , $s_k(t) = 1$. A medida que o número de experimentos (neste caso, de simulações) cresce, $P(t)$ tende a se aproximar da sua formulação contínua, tal qual descrevem as equações de campo médio [1]. A rigor, $P(t)$ deve ser calculada para um número M muito grande de simulações [1]:

$$P(t)_{\text{campo médio}} = \lim_{M \rightarrow \infty} \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M s_k(t) . \quad (2.28)$$

Para o caso em que as células são divididas em dois compartimentos, a transição entre compartimentos e as taxas de mortes específicas também são eventos com as seguintes probabilidades:

- $\mu\Delta t$ é a probabilidade de divisão celular;
- $[d_i + \Gamma_i(t)]\Delta t$ é a probabilidade total de morte (natural d_i e devido à radiação $\Gamma_i(t)$) no i -ésimo compartimento;
- $\eta\Delta t$ é a probabilidade de uma célula quiescente migrar para o compartimento ativo;
- $1 - [\mu + d_i + h_i(t)]\Delta t$ é a probabilidade de a célula no i -ésimo compartimento permanecer no mesmo estado.

2.4 Comparação entre modelos de TCP

Nesta seção escrevemos alguns dos resultados obtidos durante meu estágio na Universidade de Alberta, Canadá, em 2010, juntamente com os pesquisadores Jiafen Gong que no momento era aluna de Doutorado; Chris Finlay que no momento era aluno de iniciação científica, todos sob a supervisão do Prof. Dr. Thomas Hillen.

Utilizamos alguns protocolos da literatura para comparar 6 modelos de TCP: o de Poisson, o de Zaider-Minerbo, o de Monte Carlo em suas abordagens para um e dois compartimentos. Dentre os protocolos descritos, conforme a Tabela 2.1, A , C e

Protocolo	Dose/Fração (Gy)	f_s (dias)	f_d	D_T
A	2	5	1	78
C	3	5	1	60
D	4,3	5	1	51,6
e	1,2	5	2	76,8
f	6	5	2	54

Tabela 2.1: *Protocolos de tratamento. A, C e D [59–61] correspondem a tratamento fracionado com feixe externo; e e f [62, 63] correspondem protocolos para hiperfracionamento. A coluna f_s indica a frequência com que o paciente é tratado semanalmente e a coluna f_d representa a frequência diária com que a dose é deliberada. D_T é a dose final que o paciente terá absorvido no fim do tratamento. Tabela adaptada de [1].*

D são tratamentos com radiação de feixe externo fracionados onde as doses são dadas uma vez ao dia com finais de semana isentos de tratamento. Dois protocolos, e e f , são de tratamento com feixe externo hiperfracionado. O período de irradiação leva sempre 10 min. Como exemplo, para o protocolo A , em 10 min uma dose de 2 Gy é deliberada no tumor. Para as simulações dos modelos as doses de hiperfracionamento (irradiação duas vezes ao dia, conforme a Tabela 2.1) são dadas às 12 e as 18 h, nos dias de tratamento.

Os modelos com dois compartimentos possuem parâmetros diferentes para cada compartimento e estes, naturalmente, diferem dos parâmetros com um compartimento. Desta forma, usam-se médias ponderadas dos parâmetros de dois compartimentos para se derivarem os parâmetros de um compartimento. Para o compartimento duplo, assume-se que as taxas de mitose e de migração, respectivamente μ e η , são eventos de Poisson com uma média de permanência em cada compartimento de $1/\mu$ e $1/\eta$ [64]. De uma forma geral, sejam dois parâmetros do modelo de dois compartimentos p_1 e p_2 . Então o parâmetro correspondente para o modelo de um compartimento será

$$p = p_1 \frac{1/\mu}{1/\mu + 1/\eta} + p_2 \frac{1/\eta}{1/\mu + 1/\eta}. \quad (2.29)$$

A Tabela 2.2 reúne todos os parâmetros utilizados nas simulações e cálculos. O número inicial de células para as simulações foi de 10^6 já que para quantidades

	TCP_{ZM}	TCP_{DH}	Unidade	Referência
N_0	$N(0) = 10^6$	$a(0) + q(0) = 10^6$	células	[65]
taxa cresc.	$b = 0,0273$	$\mu - d_1 = 0,0655$	1/dia	[66]
		$\eta - d_2 = 0,0476$	1/dia	[67]
α	$\alpha = 0,1531$	$\alpha_1 = 0,145$	Gy^{-1}	[48]
		$\alpha_2 = 0,159$	Gy^{-1}	[48]
β	$\beta = 0,0149$	$2\beta_1 = 0,070646$	Gy^{-2}	[48]
		$2\beta_2 = 0$		(convenção)

Tabela 2.2: Tabela dos parâmetros utilizados nas simulações. A coluna TCP_{DH} diz respeito ao modelo de dois compartimentos, μ representa a taxa de migração das células ativas e η de migração das células quiescentes. α_i e β_i são parâmetros de radiosensibilidade do modelo Linear-Quadrático para células ativas ($i=1$) e quiescentes ($i=2$), respectivamente. A coluna TCP_{ZM} representa os parâmetros para o caso de um compartimento, calculados a partir da coluna TCP_{DH} pela equação de conversão 2.29. Tabela adaptada de [1].

iniciais de $N(0) = 10^2, 10^4, 10^5$ e 10^{10} os resultados são semelhantes. Cada TCP levantada a partir de simulação Monte Carlo corresponde a uma média de 300 simulações.

A Figura 2.3 representa a evolução temporal da TCP para os protocolos de fracionamento e hiperfracionamento A , C , D , e e f para três abordagens de um compartimento: os modelos de Poisson e de Zaider-Minerbo, e as simulações Monte Carlo. Cada gráfico possui dois grupos de curvas: nos representados por linhas contínuas as doses são contabilizadas apenas no momento da irradiação, enquanto que, para os gráficos representados por linhas pontilhadas, doses se acumulam durante todo o tratamento. A objetivo é verificar a influência da contabilização da dose nas TCP's. Num cenário mais realístico, não se esperam efeitos consideráveis de doses aplicadas em intervalos de tempo muito distantes, de tal forma que as curvas em linhas contínuas revelam mais sobre o aspecto clínico.

Nos gráficos apresentados, principalmente nos grupos de linhas contínuas, notam-se alguns degraus. Estes correspondem aos intervalos, durante o dia, fora do procedimento de irradiação. Após esse período as TCP's voltam a crescer durante

Figura 2.3: Probabilidade de controle tumoral para protocolos A, C, D, e e f em função do tempo. As curvas em azul representam a TCP poissoniana, as curvas em verde representam a TCP de Zaider-Minerbo e as em vermelho a TCP calculada por simulação Monte Carlo. Cada gráfico apresenta dois subgrupos de três curvas. As curvas em linha contínua correspondem a simulações de TCP's cujas dose são contabilizadas apenas durante o procedimento de irradiação. As curvas em linhas tracejadas correspondem a simulações de TCP's em que a dose é acumulada durante todo o tratamento. As linhas verticais pretas no centro de cada gráfico representam $D = D_T$, conforme estabelecido para cada protocolo. Figura adaptada de [1].

os 10 min diários nos quais o tumor é irradiado. Nos gráficos de linha pontilhada, como a dose é acumulada, a taxa de matança celular continua aumentando, fazendo com que a TCP preveja um rápido controle. Novamente, o primeiro caso representa mais satisfatoriamente o cenário clínico.

As simulações dos protocolos para os diferentes modelos, conforme mostra a Figura 2.3, concordam bem para as previsões de TCP. Novamente, as curvas concentradas à direita são mais plausíveis clinicamente pois contabilizam dose apenas durante o procedimento de irradiação. Uma vez que levam às mesmas respostas, os modelos podem igualmente ser usados para previsões, seja no ambiente clínico ou em outros estudos teóricos.

Os três modelos também são comparados para as abordagens de um e dois compartimentos, usando os protocolos C (fracionamento) e e (hiperfracionamento). As curvas de TCP são apresentadas na Figura 2.4. A diferença entre os modelos de um e dois compartimentos é desprezível para o protocolo e . Para o protocolo C , os modelos de dois compartimentos prevêem um controle tumoral com atraso de 5 dias em relação aos modelos de um compartimento. A explicação advém de que um compartimento quiescente permite o sequestro (migração) células ativas durante o tratamento e estas repopulam o tumor em períodos de não-tratamento de tal forma que o protocolo fracionado mostra sempre uma TCP mais otimista para modelos de um compartimento.

Figura 2.4: Probabilidade de controle tumoral para protocolos C e e em função do tempo para os modelos de um compartimento e de dois. O gráfico (a) mostra as curvas para o formalismo poissoniano; o gráfico (b) usa o formalismo de Zaiden-Minerbo e Dawson-Hillen e o gráfico (c) mostra as simulações de Monte Carlo. Figura adaptada de [1].

Para investigar como os modelos respondem para diferentes taxas de crescimento tumorais e radiosensibilidades, calculamos as TCP's para os três modelos, variando a taxa de crescimento tumoral b e $F(D)$. Como todos os protocolos apresentam resultados similares, usamos apenas o C para avaliar os modelos.

Na Figura 2.5 encontram-se dois gráficos. O gráfico (a) representa a distância entre as curvas de TCP dos três modelos de um compartimento em função da taxa de crescimento tumoral, em escala semi-logarítmica. As medidas das distâncias são feitas com a norma L^2 que corresponde à raiz quadrada da soma dos quadrados dos erros. A diferença entre as curvas Zaider-Minerbo e Poissonianas são sempre menores que 0,14 quando as taxas de crescimento estão no intervalo de $[0;0,07]$, crescendo a medida que b aumenta. Em geral as curvas Monte Carlo apresentam uma diferença maior; mesmo assim não são superiores a e^{-1} ainda que as taxas de proliferação sejam altas. O gráfico (b) representa a evolução dos tempos em que as TCP's atingem 95% de sucesso. O comportamento é similar e, novamente, verificamos que os modelos fornecem resultados consideravelmente próximos.

(a) Log da distância L^2 entre os modelos.

(b) Tempo para o qual $TCP=95\%$.

Figura 2.5: (a): Gráfico semi-logarítmico da distância L^2 ponto-a-ponto entre as curvas de TCP em função da taxa de crescimento tumoral, para o protocolo C . (b): Tempos para os quais TCP atinge 95% de controle tumoral em função da taxa de crescimento. Exceto pela taxa de crescimento, todos os parâmetros são os especificados na Tabela 2.2. Figura adaptada de [1].

Analogamente, a Figura 2.6 mostra os gráficos da diferença entre os modelos,

par-a-par, para diferentes valores da fração de sobrevivência $F(D)$. Os valores desta função são obtidos variando-se o parâmetro de radiosensibilidade β do MLQ. A Figura 2.6(a) representa o logaritmo da distância L^2 em função da fração de sobrevivência $F(D)$ e a Figura 2.6(b) representa a distribuição dos tempos em que a probabilidade de controle tumoral atinge 95%. Novamente a TCP calculada por simulação Monte Carlo difere ligeiramente dos outros modelos no gráfico (a) e já no gráfico (b), essa mostra uma leve sensibilidade à fração celular, apesar de todos os modelos apresentarem um mesmo comportamento qualitativo.

Figura 2.6: (a): Gráfico semilogarítmico da distância L^2 ponto-a-ponto entre as curvas de TCP para o protocolo C em função da fração de sobrevivência $S(d)$. (b): Curva dos tempos para os quais TCP atinge 95% de sucesso em função de $F(d)$. Os diferentes valores de F são obtidos variando-se o parâmetro β . Figura adaptada de [1].

2.5 Conclusões

Os estudos apresentados até então, realizado em colaboração com os autores já mencionados [1], propuseram investigar se modelos mais sofisticados são melhores para descrever a probabilidade de controle tumoral. Mostrou-se que o uso do modelo Poissoniano para indicação de protocolos de tratamento é tão eficaz quanto o método Monte Carlo ou o uso de modelos mais sofisticados (ZM e DH).

A TCP Poissoniana é simples matematicamente (com poucos parâmetros e operações) e mais econômica computacionalmente. Os três modelos foram simulados

em um computador Intel Core 2 Duo; 2,0 GHz, 2 GB DDR2. Uma simulação típica da TCP de Poisson consome cerca de 3,34 s de CPU. Para a TCP de ZM consome-se cerca de 65,4s e para as simulações Monte Carlo temos 2,3h. Sendo assim, para tumores com baixa proliferação recomendamos o uso da TCP Poissoniana. Para tumores mais agressivos a Poissoniana subestima o tempo de erradicação. Como exemplo, o gráfico da Figura 2.5 mostra que, quando a taxa de crescimento atinge $b = 0,2$ 1/dia, a diferença com a TCP de ZM aumenta para 2 dias. Isto confirma os resultados de Tucker e colaboradores [68] que mostram que a curva de TCP Poissoniana subestima o tempo de cura em até 15% para tumores que dobram no intervalo aproximado de 2 dias (ou taxa de crescimento de 0,34/dia) que são tumores bem agressivos. Da mesma forma mudanças no parâmetro β também evidenciam esta diferença entre os três modelos.

Comparamos os modelos de Poisson, de Zaider-Minerbo e Monte Carlo de um compartimento com seus respectivos modelos para dois compartimentos. Apesar de os resultados serem os mesmos, os parâmetros dos modelos para um compartimento foram ponderados (equação 2.29) em conformidade com os parâmetros para dois compartimentos. De fato os modelos com dois compartimentos levam a previsões menos otimistas, sugerindo um tempo maior de tratamento para cura. Isso ocorre por que células quiescentes são menos sensíveis à radiação, ao contrário das células ativas. Uma vez mortas, as células ativas dão lugar às quiescentes que por sua vez se tornam ativas e repopulam o tumor.

UM TESTE PARA ANÁLISE ROC EM RADIOTERAPIA

3.1 Introdução

CONFORME vimos anteriormente, a Probabilidade de Controle Tumoral (TCP) é uma forma de se comparar diferentes estratégias em tratamentos radioterápicos e que tem sido amplamente usada na literatura, sendo explorados tanto o seu caráter teórico quanto prático (ou clínico) [13, 14, 56, 69]. Vimos no Capítulo 2 que existem modelos teóricos na literatura que descrevem a TCP a partir de dinâmica de populações (neste caso, populações de células tumorais) levando em conta tanto o caráter discreto (células como objetos individuais) quanto o contínuo (células descritas através de densidades) [70].

Conforme mostramos no Capítulo 2, para os casos de câncer de próstata ou tumores em geral com baixa proliferação celular, diferentes abordagens que descrevem a TCP em função do tempo levam a praticamente os mesmos perfis de curva [1], o que nos permite escolher modelos mais simples tanto no âmbito matemático quanto no âmbito computacional. Ocorre que a maioria desses modelos são escritos analiticamente, o que torna dificultoso levar em consideração as dispersões advindas tanto de regimes de baixas populações quanto da acurácia da aplicação da dose, e mesmo dos cálculos da própria geometria do tumor. Embora a acurácia e a precisão nos processos de cálculos de dose tenham melhorado devido às novas tecnologias [71], estes são fatores que ainda limitam a qualidade dos serviços radioterápicos [72, 73]. Existem vários estudos na literatura que avaliam os efeitos

da não uniformidade da dose depositada no tumor, bem como da heterogeneidade de células num mesmo tumor [71, 74]. Neste contexto o método Monte Carlo pode funcionar como uma ferramenta de elevada importância para descrever dinâmicas tumorais e radioterapia, pois é capaz de representar de maneira satisfatória a natureza probabilística dos processos que envolvem tais dinâmicas.

Neste capítulo propomos um teste baseado em um modelo de TCP para prever a erradicação de tumores em radioterapia. Os dados amostrais são obtidos a partir de simulações Monte Carlo do modelo de Dawson-Hillen (DH) para a TCP [1, 14], ou seja, utilizamos um protocolo específico ao foi acrescentado ruído gaussiano na dose. A adição desse ruído permite simular a diversidade de pacientes com o mesmo tipo de tumor bem como a imprecisão nos cálculos de dose. Construímos a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) do teste proposto para verificar o seu poder estatístico a partir da distribuição de probabilidades da fração de células remanescentes do tumor. Conforme será definido posteriormente, a curva ROC é um gráfico que fornece os valores de sensibilidade de uma técnica em termos das especificidades correspondentes. Cada experimento constitui a evolução de um tratamento radioterápico que termina com o tumor ou erradicado (que chamamos de cura) ou ainda existente (que chamamos de não-cura).

Curva ROC é uma ferramenta importante em análises estatísticas, abrangendo áreas como radiologia [75, 76] e análise de sinais [77–79].

Este estudo é baseado em simulações de situações clínicas e, portanto, o método aqui utilizado pode ser aplicado em dados clínicos.

3.2 Simulações Monte Carlo

3.2.1 O modelo de Dawson–Hillen para a TCP

Conforme vimos na Subseção 2.3.4, Dawson e Hillen propuseram uma generalização da TCP de ZM assumindo que todas as células que compõem o tumor observado estão em dois compartimentos [14, 56, 80]: ativo e quiescente. Nesse modelo células eventualmente migram do compartimento quiescente para o compartimento ativo a uma taxa η , sofrendo mitose a uma taxa μ , dando origem a duas células idênticas que, por sua vez, migram imediatamente para

o compartimento quiescente, recomeçando o ciclo. A dinâmica do crescimento tumoral, de acordo com a formulação de DH, é regida pela equação 2.23.

3.2.2 Um método Monte Carlo para amostragem

Conforme mostramos no Capítulo 2, resultado de uma colaboração em 2010 [1], para várias situações clínicas os modelos que descrevem a TCP levam a praticamente os mesmos resultados. Particularmente, comparamos alguns protocolos clínicos para o tratamento de câncer de próstata. Neste capítulo, utilizamos o método de Monte Carlo para acompanhar a evolução de tratamentos radioterápicos. A dinâmica de proliferação celular e morte devido à radiação corresponde à de dois compartimentos proposta Dawson e Hillen (dada pela equação 2.23). Baseado neste modelo de TCP, propusemos um teste estatístico e investigamos o poder deste teste através da sua curva ROC.

Conforme já dito anteriormente, para cada intervalo de tempo Δt , uma célula tumoral pode, eventualmente, migrar para o compartimento ativo, dividir-se em duas células idênticas, morrer devido à dose de radiação ou permanecer no mesmo estado. Para cada simulação o sistema evolui de maneira probabilística até que se atinja um limiar máximo de dose estabelecido. Clinicamente um tratamento radioterápico termina quando se atinge um limiar máximo de dose, $D_{\max}$, prescrita por profissionais da área.

Para as simulações, utilizamos o procedimento descrito na Tabela 3.1, que corresponde a um protocolo de radioterapia ligeiramente modificado de um utilizado por Parsons e colaboradores [62] para investigar efeitos de hiperfracionamento de dose. No protocolo o paciente recebe duas frações de 1,2 Gy diárias, por 5 dias seguidos na semana (usualmente de segunda à sexta-feira), até que se atinja uma dose acumulada ($D_{\max}$) de 76,8 Gy. No procedimento proposto, modificamos os dias em que o tratamento ocorre, fazendo que este continue mesmo nos finais de semana, levando a um total de 7 dias de tratamento por semana. O objetivo foi simular um tratamento que não fosse interrompido até que o tumor se erradicasse por completo, de tal forma que a probabilidade de erradicação fosse avaliada continuamente no tempo. A Figura 3.1 mostra uma distribuição de frequência dos tempos de cura em que os finais de semana são considerados ou não. Note que há lacunas na distribuição

onde o tratamento não é continuado no final de semana. Naturalmente, a análise pode ser estendida para procedimentos que interrompam a irradiação nos finais de semana. Neste caso é importante que se aumente a amostragem.

Tabela 3.1: *Protocolo de tratamento para câncer de próstata. O paciente recebe 1,2 Gy, duas vezes por dia até que a dose acumulada atinge 76,8 Gy. A dose total limita o tempo total de tratamento de 32 dias.*

d (Gy)	Veze/Dia	Dias/Semana	Dias	$D_{\max}$ (Gy)
1,2	2	7	32	76,8

Figura 3.1: *Gráfico da distribuição de frequência dos tempos de cura para o caso em que o tratamento é continuado no final de semana (distribuição em cor preta) e para o caso em que este é descontinuado no final de semana (gráfico em cinza transparente).*

Os parâmetros utilizados nas simulações encontram-se na Tabela 3.2 e correspondem aos parâmetros α_i e β_i , o número inicial de células tumorais N_0 em cada compartimento (ativo e quiescente) e as taxas médias de migração de compartimento η e divisão celular μ . Assumimos que o processo de irradiação corresponde ao depósito de 1,2 Gy, a taxa constante, aplicada num intervalo de 10 min. Esse, conforme prevê o procedimento, repete-se duas vezes por dia.

Tabela 3.2: Parâmetros para câncer de próstata típicos usados nas simulações [1]. A primeira coluna indica o número inicial $N_0(0)$ de células tumorais (ativas e quiescentes). A segunda coluna mostra as taxas médias líquidas para a migração (η) e mitose (μ) celulares. As terceira e última coluna mostram os parâmetros relacionados às radiosensibilidades para cada compartimento.

$N_0(0)$ (Cél.)	Taxas (dia^{-1})	η_i (Gy^{-1})	ξ_i (Gy^{-2})
10^6	$\mu = 0,066$	$\eta_1 = 0,145$	$2\xi_1 = 0,071$
	$\nu = 0,048$	$\eta_2 = 0,159$	$2\xi_2 = 0$

3.2.3 Inserção de ruído na dose

Embora os cálculos de dose para pacientes sob radioterapia tenham avançado em precisão e acurácia nos últimos anos, estudiosos e clínicos ainda vêem estes dois aspectos como fatores limitantes da eficácia tratamentos tumorais [81, 82]. A geometria do tumor não pode ser determinada exatamente, o paciente está sujeito a movimentações durante os procedimentos. Pode ocorrer também de em um mesmo tumor existirem diferentes linhagens de células tumorais. Todos esses fatores contribuem para incerteza nos cálculos de dose e conseqüentemente prejudicam o resultado do tratamento.

Como uma forma de contabilizar os fatores que implicam na incerteza do depósito da dose d em cada fração, inserimos um ruído gaussiano. Dessa forma, o que chamamos de dose efetiva d_{eff} advém de uma distribuição normal de dose, cuja média é d e a variância é σ_d^2 . De maneira mais sintética podemos escrever $d_{\text{eff}} \sim N(d, \sigma_d^2)$.

Como a dose cumulativa no tumor D é uma função linear crescente no intervalo $D(t_j) < D < D(t_j) + d$, temos que sua função densidade de probabilidade é dada por $f(D) = 1/d$, de modo que o valor médio que a representa corresponde a $\mu_D = D(t) + d/2$ e a variância a $\sigma_D^2 = d^2/12$. Outrossim, a dose acumulada D pode ser entendida como um sinal contínuo no tempo, o que nos permite quantificar a inserção de ruído na dose em termos da razão sinal-ruído ou SNR (do termo em inglês *Signal to Noise Ratio*), uma medida comum na literatura para avaliar a potência da razão entre o sinal e o seu ruído (em decibéis) na escala logarítmica. Nesse caso

SNR pode ser escrito como:

$$\text{SNR} = 10 \log \left(\frac{\sigma_D^2}{\sigma_d^2} \right). \quad (3.1)$$

Conforme mencionamos anteriormente, o intervalo de tempo em que a dose d de radiação é deliberada no tumor é $\tau = 10$ min, em cada fração. Supondo que t_j seja o tempo para se iniciar esse procedimento de irradiação no j -ésimo período $[t_j, t_j + \tau]$, então a dose acumulada no tumor supostamente deve passar de $D(t_j)$ para $D(t_j + \tau) = D(t_j) + d$.

Como podemos ver na Tabela 3.1, $d = 1,2$ Gy, o que nos permite escrever a variância do sinal como sendo $\sigma_D^2 = (1,2\text{Gy})^2 / 12 = 0,12\text{Gy}^2$ e seu desvio padrão como $\sigma_D \approx 0,346$ Gy. Neste capítulo as incertezas no depósito de dose são simuladas para $\sigma_d = d/3 = 0,4$ Gy e $\sigma_d = d = 1,2$ Gy, o que, automaticamente, implica em SNRs equivalentes a $-1,25$ e $-10,79$ dB, respectivamente.

3.3 Análise estatística

3.3.1 O efeito do ruído nas simulações

A simulação Monte Carlo, neste estudo, funciona como uma forma de amostragem de dados clínicos de pacientes. Para garantirmos uma análise estatística mais robusta, os resultados advêm de um número considerável de simulações ($M = 10^5$) do modelo de Dawson e Hillen para a TCP (conforme as Subseções 2.3.4 e 2.3.5). As simulações são realizadas a partir dos parâmetros indicados nas Tabelas 3.1 para o protocolo e 3.2 para constantes do modelo.

Embora no âmbito clínico a irradiação é interrompida quando se atinge um limiar máximo de dose permitido (o que no nosso caso corresponde a $D_{\max} = 76,8$ Gy), cada experimento evolui até que o número de células clonogênicas seja nulo. Isso implica que em todas as simulações a dinâmica evolui por tempos suficientemente longos para que todas as células tumorais seja aniquiladas. Dessa forma podem-se observar todos os eventos que precedem a erradicação, como por exemplo, quando o tumor atingiu 50% do tamanho inicial, qual a dose acumulada no quinto dia de tratamento, quanto de células existem em cada compartimento num dado instante, etc.

Na Figura 3.2 podemos ver como a dose acumulada (para $SNR \approx -1,25\text{dB}$) se comporta em função do tempo quando consideramos o tratamento continuado e descontinuado nos finais de semana. Os finais de semana são evidentes na curva em que o tratamento é descontinuado (curva de cor vermelha) devido aos longos platôs que se iniciam ao final do quinto dia corrido, perdurando por dois dias que correspondem ao final de semana. Os platôs intermediários representam o tempo sem dose de radiação de um dia para o outro e os platôs menores, por sua vez, representam os intervalos entre as duas aplicações diárias (ou entre as frações). Já na curva onde o tratamento é continuado (curva azul), apenas se observam os platôs do intervalo de um dia para o outro e do intervalo entre as duas aplicações de dose. Ainda na Figura 3.2 encontra-se uma amplificação, no canto esquerdo superior, do intervalo de 10 min em que a dose é aplicada, evidenciando o aspecto ruidoso do depósito de dose.

Figura 3.2: Gráfico da dose acumulada em função do tempo excluindo o tratamento nos finais de semana (curva em azul) e incluindo os finais de semana (curva vermelha). O pequeno gráfico no canto superior esquerdo representa o aumento ruidoso da dose durante o intervalo de 10 min em que o tumor é irradiado. Para este gráfico considerou-se $SNR \approx -1,25\text{ dB}$.

Um aspecto interessante de se observar é o efeito do ruído sobre o tempo em que o tumor é erradicado. A Figura 3.3 mostra as distribuições de frequência dos

tempos de erradicação do tumor. A curva vermelha representa $\text{SNR} \approx -1,25$ dB e a curva azul representa $\text{SNR} \approx -10,79$ dB. Observa-se claramente o deslocamento da distribuição para a esquerda quando o SNR aumenta, ou seja, a erradicação do tumor é antecipada para ruídos maiores na dose. Isso se deve ao fato de estarmos simulando a TCP de DH que tem como base o MLQ. O termo quadrático no expoente do MLQ (equação 2.3) é responsável pelo drástico efeito da radiação sob as células tumorais. Conforme a SNR diminui, doses eventualmente maiores (e não obstante, indesejáveis) são depositadas e o termo quadrático do MLQ torna-se dominante, causando um decaimento abrupto na fração de células sobreviventes. Para doses menores a morte de células é moderada.

Figura 3.3: Gráfico da frequência de erradicação em função do tempo. O histograma laranja representa a frequência de erradicação para $\text{SNR} = -10,79$ dB. O histograma azul corresponde a $\text{SNR} = -1,25$ dB.

3.3.2 A Probabilidade de Controle Tumoral

Associa-se o controle tumoral à ausência de células clonogênicas ao fim de um tratamento radioterápico. Com base nesse conceito podemos definir a cura do paciente como a erradicação do tumor dentro de um período pré-definido de tratamento.

Um experimento de Monte Carlo evolui para cura (se não existem mais células clonogênicas dentro do período de tratamento) ou para não-cura (se ainda houver pelo menos uma célula clonogênica). Uma vez definido o protocolo de tratamento, o tempo do seu término T está diretamente associado à dose máxima $D_{\max}$ prescrita para o tratamento. Para o protocolo utilizado nas simulações deste estudo temos que $D_{\max} = 76.8$ Gy e T é o tempo decorrido desde o início do tratamento, ou seja, 32 dias.

Se chamarmos de $N_{i,k}(t)$ o número de células tumorais no compartimento ativo ($i = 1$), quiescente ($i = 2$) ou em ambos ($i = 0$), no instante t do k -ésimo experimento, então o número total de células tumorais pode ser escrito como $N_{0,k}(t) = N_{1,k}(t) + N_{2,k}(t)$. A dinâmica na simulação pode evoluir até o instante T_k a partir do qual todas as células clonogênicas se extinguíram, ou seja $N_{0,k}(T_k) = 0$.

Naturalmente, o tempo que leva para que todas as células sejam extintas pode ser maior do que a prevista pelo protocolo ($T_k > T$), e isto nos leva a concluir que o tratamento evoluiu para a não-cura. Se o tempo de erradicação das células é menor ou igual ao tempo previsto pelo protocolo, ou seja, $T_k \leq T$, então dizemos que o tratamento evoluiu para cura.

Para contabilizar as curas e as não-curas, introduzimos o fator indicador de sucesso $s_k(t)$ do k -ésimo experimento onde, em cada instante de tempo t , representa [1]:

$$s_k(t) = \begin{cases} 1, & \text{se } N_{0,k}(t) = 0 ; \\ 0, & \text{caso contrário .} \end{cases} \quad (3.2)$$

Ou seja, o fator de sucesso é nulo no instante t se ainda existe pelo menos uma célula tumoral, ou 1 caso todas as células tenham sido erradicadas.

Como a própria definição de TCP sugere, sua probabilidade $P(t)$ pode ser calculada numericamente como a frequência relativa dos experimentos que obtiveram, no instante t , $s_k(t) = 1$. A medida que o número de experimentos cresce, $P(t)$ tende a se aproximar da sua formulação contínua, tal qual descrevem as equações de campo médio [1, 14, 56]. A rigor, $P(t)$ deve ser calculada para um

número M muito grande de simulações [2]:

$$P(t) = \lim_{M \rightarrow \infty} \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M s_k(t) . \quad (3.3)$$

Neste estudo, as TCPs são avaliadas para um total de $M = 10^5$ simulações Monte Carlo, para dois valores de SNR, $\text{SNR} = -1,25\text{dB}$ e $\text{SNR} = -10,79\text{dB}$. As curvas que descrevem as TCPs para os dois valores de SNR estão representadas na Figura 3.4. Como esperado as curvas denotam funções monotonicamente crescentes no tempo e com perfis de distribuições cumulativas. De fato as duas TCPs ilustradas nessa figura representam exatamente as distribuições cumulativas das frequências relativas de erradicação tumoral da Figura 3.3. Inversamente as derivadas das distribuições cumulativas da Figura 3.4 resultam nas frequências relativas da Figura 3.3. Observa-se que a curva em laranja na Figura 3.4 cresce de maneira antecipada em relação à curva azul, evidenciando uma erradicação tumoral antecipada, tal qual ilustra a curva vermelha da Figura 3.3.

Figura 3.4: Probabilidade de Controle Tumoral em função do tempo para $\text{SNR} = -1,25 \text{ dB}$ (curva em azul) e para $\text{SNR} = -10,79 \text{ dB}$ (curva em laranja).

3.3.3 Curvas ROC

Propomos um procedimento de Monte Carlo para análise ROC. Inicialmente definimos as hipóteses estatísticas do teste. A hipótese nula H_0 estabelece que o paciente que passou por radioterapia não foi curado dentro do prazo do tratamento (este evento é associado ao sinal negativo "-"). A hipótese alternativa H_1 estabelece que o paciente evolui para cura dentro do período do tratamento (este evento é associado ao sinal positivo "+"). A estatística do teste é escolhida como a fração $f_i = f_i(t) = N_i(t)/N_i(0)$ do número de células tumorais num certo tempo t no compartimento ativo ($i = 1$), quiescente ($i = 2$) em ambos ($i = 0$).

Como uma regra de decisão para o teste, H_0 é rejeitada (o que nos permite concluir que o tratamento evolui para cura) se $f_i(t)$ é menor que um limiar $f_i^* = f_i^*(t)$ estabelecido. Caso $f_i(t)$ seja maior ou igual ao limiar, aceita-se H_0 , e conclui-se que o tratamento não evolui para cura.

Sejam $p(f_i | +)$ e $p(f_i | -)$ as funções densidade de probabilidade da variável estatística f_i quando as hipóteses H_1 (cura) e H_0 (não-cura) são verdadeiras. Então, a sensibilidade do método pode ser avaliada a partir da distribuição contínua de f_i como a probabilidade condicional $P_i(+|+)$ de um positivo-verdadeiro. Desta forma, a sensibilidade é entendida como a probabilidade de se prever cura quando o tratamento, de fato, evolui para cura e pode ser expressa como

$$P_i(+|+) = \int_0^{f_i^*} p(f_i = x | +) dx \quad (\text{sensibilidade}). \quad (3.4)$$

De maneira análoga, define-se a especificidade do teste como a probabilidade condicional $P_i(-|-)$ de um verdadeiro negativo, ou seja, a probabilidade de se prever a não-cura, dado que o tratamento, de fato, não evoluiu para cura. Essa probabilidade pode ser expressa como:

$$P_i(-|-) = \int_{f_i^*}^1 p(f_i = x | -) dx \quad (\text{especificidade}). \quad (3.5)$$

Uma vez que nas simulações podemos acompanhar a dinâmica em cada compartimento, a sensibilidade e a especificidade podem ser analisadas separadamente para os compartimentos, bem como para ambos simultaneamente. Neste contexto a curva ROC corresponde ao gráfico de $P_i(+|+)$ (sensibilidade) *vs*

$1 - P_i(-|-)$ ($1 - \text{especificidade}$) no compartimento correspondente, quando varia-se o limiar estatístico f_i^* continuamente de 0 até 1. Na prática, os pontos das curvas ROC para casos em que $i = 0$, $i = 1$ ou $i = 2$, são avaliados a partir de um conjunto de valores f_i^* distribuídos no intervalo $0 \leq f_i^* \leq 1$.

Levantamos as curvas ROC a partir das distribuições de probabilidade no tempo t correspondente ao fim do **segundo dia de tratamento**. Em outras palavras, verificamos a fração de células remanescentes. Uma vez verificada, deixamos a dinâmica evoluir até o tempo de tratamento prescrito e associamos a essa fração a cura ou a não-cura no final da simulação (tratamento). Esse ponto do tratamento – segundo dia – foi escolhido por duas razões clínicas. A primeira diz respeito ao fato de o tamanho do tumor diminuir consideravelmente com o decorrer do tratamento, o que dificulta os cálculos clínicos desse tamanho com o tempo. A segunda diz respeito à previsão do tratamento: uma vez que se pretende prever se o tratamento evoluirá para cura ou para a não-cura a partir da medida do número de células, a previsão é mais plausível quanto mais cedo for feita. Para ilustrar esses aspectos, a Figura 3.5 mostra as distribuições de probabilidade para cura e não-cura em função da fração de células sobreviventes f_0 do tumor. Os gráficos são resultados de simulações para o segundo e sétimo dias de tratamento, sendo que, para cada dia, as frequências de cura e não-cura são normalizadas à unidade. Devido a frações relativamente pequenas no sétimo dia de tratamento, a escala horizontal que as representa se encontra em escala logarítmica.

As distribuições de probabilidade nas condições de cura e não-cura para a fração de células tumorais dependem também da dose máxima $D_{\max}$ prescrita no tratamento e, por isso, dependem do número de dias do tratamento: se essa dose for, por exemplo, de 20 Gy ao invés de 72 Gy, quase não teremos experimentos que evoluirão para a cura. A Figura 3.6 mostra a distribuição de frequência de f_0 , no segundo dia de tratamento com base em experimentos que evoluem para a cura (linha vermelha hachurada de laranja) ou não-cura (linha azul com pontos) para três valores de dose máxima prescrita: $D_{\max} = [75, 85, 95]$ Gy. Novamente, em cada gráfico a soma das frequências de cura e não-cura são normalizadas para a unidade. Para limiares baixos de dose máxima, $D_{\max} = 75$ Gy, são pouquíssimos os experimentos que evoluem para cura, implicando em uma estatística pobre para

Figura 3.5: Distribuições de probabilidade da FS f_0 de células tumorais no 2º (gráfico à direita) e 7º (gráfico à esquerda) dias de tratamento para simulações que evoluem para cura (curva em linha vermelha hachurada de laranja) e não-cura (curva em linha azul), separadamente. O eixo horizontal se encontra em escala logarítmica para melhor visualização

avaliar a sensibilidade. Por outro lado, para limiares altos de dose máxima, $D_{\max} = 95$ Gy, a maioria dos experimentos evoluem para a cura, o que, por sua vez, torna pobre a avaliação da especificidade.

Para melhorar a estatística, escolhemos um valor intermediário para a dose máxima: $D_{\max} = 85$ Gy. Para esse valor temos uma boa amostragem de experimentos que evoluem tanto para cura quanto para não-cura. O gráfico no centro da Figura 3.6 mostra as frequências de cura e não-cura para $D_{\max} = 85$ Gy.

Nesta análise investigamos o comportamento das variáveis f_0 (fração total), f_1 (fração de células ativas) e f_2 (fração de células quiescentes), todas medidas no instante t correspondente ao fim do segundo dia de tratamento. O término do tratamento corresponde ao tempo em que a dose acumulada no tumor atinge $D_{\max} = 85$ Gy. Pretende-se responder a seguinte pergunta: conhecendo a fração de células sobreviventes no segundo dia, é possível prever se o tratamento evoluirá para cura?

A fração total de células sobreviventes pode ser expressa como uma média

Figura 3.6: Distribuição de frequência da FS de células tumorais f_0 (no 2º dia de tratamento) baseada em simulações que evoluem para cura (curva em linha vermelha hachurada de laranja) e para a não-cura (curva em linha azul). Os gráficos na parte superior, meio e inferior correspondem às doses prescritas de $D_{max} = 75, 85$ e 95 Gy, respectivamente.

ponderada de células de tumor em cada um dos compartimentos:

$$f_0 = \frac{\sum_{i=1}^2 N_i(0) f_i}{\sum_{i=1}^2 N_i(0)}. \quad (3.6)$$

Nas simulações os números iniciais de células nos compartimentos são escolhidos como $N_1(0) = N_2(0)$, de modo que $f_0 = (f_1 + f_2)/2$.

A Figura 3.7 mostra as distribuições de probabilidades para a fração total de células sobreviventes (gráfico inferior), as frações de células quiescentes (gráfico ao meio) e células ativas (gráfico superior). Gráficos de linha vermelha hachurados de laranja correspondem às distribuições da FS para cura. Curvas em azul correspondem às distribuições de FS para não-cura. Para o compartimento ativo, ambas distribuições estão concentradas em torno de uma fração de 0,37; enquanto que as distribuições no compartimento quiescente apresenta dois picos pronunciados em frações 0,10 e 0,53 e um pequeno pico para a fração de 0,20. Como resultado, a distribuição para a fração total f_0 possui dois picos. De fato, os locais de ambos os picos no gráfico inferior são os valores médios das frações nos picos correspondentes

aos compartimentos ativo e quiescente, a cerca de $0,23 \approx (0,37 + 0,10)/2$ e $0,45 \approx (0,37 + 0,53)/2$, conforme prevê a equação 3.6.

Figura 3.7: Densidades de probabilidade para a FS (f) total (gráfico inferior), para FS ativa (gráfico superior) e para a FS quiescente (gráfico do meio) de células. Os gráficos em linha vermelha (e hachurado se laranja) e linha azul correspondem às condições de cura e não-cura, respectivamente, para $SNR = -1,25$ dB.

Variando continuamente a fração de sobrevivência crítica f_i^* em cada compartimento, podemos calcular as probabilidades $P_i(+|+)$ e $P_i(-|-)$ e construir a curva ROC do teste estatístico. As Figuras 3.8 e 3.9 mostram as curvas ROC para dois valores de relação sinal ruído, $SNR = -1,25$ dB e $SNR = -10,79$ dB, respectivamente. Em cada gráfico encontram-se as curvas para dois compartimentos e para o conjunto total de células tumorais, além de uma reta do tipo $y = x$ que demarca os pontos em que sensibilidade=1-especificidade. Comparando ambas figuras, as curvas ROC para o compartimento quiescente e para o número total de células não variam muito de comportamento com a mudança de SNR, embora na Figura 3.9 elas se mostram mais ruidosas. Já as curvas ROC do compartimento ativo mostram que tanto a sensibilidade quanto a especificidade aumentam com o ruído.

Do ponto de vista clínico, a medição da fração f_i de células tumorais no

Figura 3.8: Curvas ROC para os compartimentos ativo (quadrados em azul), quiescente (círculos em verde) e total (círculos em vermelho) correspondentes a $SNR = -1.25$ dB. A linha em preto representa o caso hipotético no qual $P(+|+) = 1 - P(-|-)$.

segundo dia de tratamento permite um julgamento antecipado sobre a evolução do tratamento. Particularmente, esse julgamento é tomado após se estabelecer um limiar de fração para o qual frações menores levam a cura e frações maiores levam a não-cura. A tomada de decisão quanto ao prognóstico deve ser quantificada em termos das probabilidades de acerto, dadas pelas sensibilidade e especificidade. Para um bom prognóstico, ambas sensibilidade e especificidade devem ter valores tão alto quanto possíveis. Como um critério para se determinar ótimos valores para sensibilidade e especificidade (e seu correspondente limiar f_i^*) pode-se escolher o ponto na curva ROC cuja distância geométrica do ponto (1-especificidade=0, sensibilidade=1) é mínima.

Os dados são listados na Tabela 3.3. Se adotarmos o limiar de fração $f_i^* = 0.45$ como um limite (para $SNR = -1.25$ dB), podemos concluir que, a medida da fração de células remanescentes é menor (ou maior) do que 0.45, os especialistas são capazes de prever que o tumor vai evoluir para cura (ou não-cura) com 51% (62%) de segurança.

Figura 3.9: Curvas ROC para os compartimentos ativo (quadrados em azul), quiescente (círculos em verde) e total (círculos em vermelho) correspondentes a $SNR = -10,79$ dB. A linha em preto representa o caso hipotético no qual $P(++) = 1 - P(--)$.

Tabela 3.3: Sensibilidades $P(++)$ e especificidades $P(--)$ para as FS de células ativas, quiescentes e totais e para valores $SNR = -1,25$ e $-10,79$ dB.

$SNR = -1,25$ dB			
	$P(++)$	$P(--)$	Fração
Ativa	0,51	0,62	0,38
Quiescente	0,53	0,60	0,52
Total	0,51	0,62	0,45
$SNR = -10,79$ dB			
	$P(++)$	$P(--)$	Fração
Ativa	0,42	0,67	0,27
Quiescente	0,49	0,66	0,44
Total	0,48	0,66	0,35

Um critério alternativo para a escolha do limiar crítico é estabelecer que a sensibilidade seja igual à especificidade. Para os dados simulados esse critério leva às seguintes estimativas: $f_0^* = 0,45$ (para $\text{SNR} = -1,25$ dB), $f_0^* = 0,36$ (para $\text{SNR} = -10,79$ dB) e $P_0(+|+) = P_0(-|-) \approx 0,56$ (tanto para SNR).

Esses resultados mostram que é possível usar simulação Monte Carlo para se simular procedimentos em radioterapia. Particularmente o método proposto pode ser estendido para outros modelos de TCP e outros protocolos de tratamento.

3.4 Conclusões

Nesse estudo, propusemos um teste baseado em simulação Monte Carlo do modelo de DH para a TCP para um protocolo específico de radioterapia. Introduzimos ruídos gaussianos na dose aplicada ao tumor para simular as suas incertezas e utilizamos a FS como uma variável estatística em um teste de hipóteses formulado para previsão do tratamento radioterápico. As probabilidades de acerto nas previsões (dadas em termos da sensibilidade e da especificidade) foram levantadas para dois valores distintos de SNR , encontrados na Tabela 3.3.

Os resultados sugerem o método aqui aplicado pode ser estendido para dados reais. Isto significa que, em posse de um conjunto de dados clínicos que apresentem o tamanho do tumor num certo tempo de tratamento e o resultado ao seu término, é possível estimar limiares de tamanho tumoral. Imagens médicas do tamanho do tumor podem eventualmente ser usadas para estimar a estatística do teste.

A PROBABILIDADE DE CONTROLE TUMORAL NO CENÁRIO DA MECÂNICA ESTATÍSTICA

4.1 Introdução

No Capítulo 2 discutimos o comportamento de células tumorais quando submetidas à radiação ionizante baseando-nos no MLQ. Há muito esse modelo apresenta-se como a formulação mais utilizada para descrever a fração de células que sobrevivem à aplicação de uma certa dose D de radiação [63, 80, 83–85]. São enormes os avanços que esse modelo trouxe tanto ao entendimento do fenômeno câncer quanto ao correlato aprimoramento das técnicas radioterápicas do universo clínico, como por exemplo o conceito de dose biologicamente efetiva, técnicas de fracionamento e hiperfracionamento, dentre outros já apresentados no Capítulo 2.

Reservada a sua importância na radioterapia, o MLQ apresenta dificuldades em descrever a fração de sobrevivência (FS) para irradiações cujos limiares de dose são ou muito baixos ou altos [38, 44, 86, 87], ou seja, o modelo descreve de maneira satisfatória as regiões intermediárias de dose [87–89]. Esses aspectos são bastante estudados na literatura. Por exemplo, Garcia e colaboradores [36] observam experimentalmente *in vitro* a sobrevivência com a radiação de quatro grupos diferentes de células: fibroblasto de *hamster* chinês (CHO AA8), um tipo de glioblastoma humano (U-373 MG) e dois tipos de câncer de próstata (CP3 e DU-145), também humanos. Os autores ajustam o MLQ aos dados experimentais

em termos dos parâmetros α e β , que apresentam baixos desvios padrões quando regiões de baixa e alta doses são removidas do ajuste. Já sem a remoção dessas faixas de dose ocorre o contrário: o ajuste do MLQ apresenta um desvio padrão relativamente grande em relação aos dados experimentais.

Em 2010, Sotolongo-Costa e colaboradores [3, 41, 90] propuseram uma nova abordagem para a FS, baseando-se no MLQ, que possui características não-aditivas, a partir da estatística não-extensiva de Tsallis [91]. Neste capítulo desenvolvemos em detalhes os cálculos para a obtenção dessa nova FS, reproduzindo de modo independente os principais resultados de Sotolongo-Costa e colaboradores.

Vale observar que aditividade e extensividade são conceitos distintos, como esclarecem Moyano e Tsallis em [92] e [93], respectivamente. Se considerarmos dois sistemas distintos, A e B , cujas entropias são denotadas por $S(A)$ e $S(B)$, respectivamente, então a entropia é dita aditiva se

$$S(A + B) = S(A) + S(B) . \quad (4.1)$$

Por outro lado, para o caso de N subsistemas distintos, a entropia é dita extensiva se

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \frac{|S(N)|}{N} < \infty . \quad (4.2)$$

As propriedades da abordagem (não-extensiva) são analisadas com profundidade maior do que a existente na literatura. A nova FS é aplicada a dois modelos usuais para a TCP. Um corresponde ao modelo de Zaider e Minerbo, que escrevemos analiticamente em termos da Função Gama Incompleta ou Função Hipergeométrica Gaussiana, dependendo do perfil de dose ao qual está submetido o tratamento. O outro corresponde à TCP poissoniana para esta nova FS. Utilizamos os dados experimentais de 37 linhas tumorais/protocolos de irradiação para ajustar a nova FS. Algumas curvas de TCPs são levantadas com base em alguns destes dados.

4.2 A não-aditividade do MLQ

Uma descrição mais conveniente para a FS pode ser dada a partir da definição do Efeito da Radiação no Tecido, usualmente representado na literatura como E

[17, 41]. O Efeito de Radiação corresponde a um artifício para se obter uma forma ou função adimensional da dose.

A definição de E está associada ao MLQ, mas não perde o seu aspecto geral. Se levarmos em conta apenas a parte linear do MLQ, temos que o efeito de radiação $E = \alpha D$, o que implica em uma FS da forma $F_L(E) = e^{-E}$. Se agora levarmos em conta ambos os termos linear e quadrático do MLQ temos que $E = \alpha D + \beta D^2$. De uma forma geral, define-se o efeito da radiação como sendo $E = -\ln(F_s)$, independentemente da fórmula que descreve a FS.

Não é difícil de se observar que se E é uma função linear da dose, então a FS, denominada F_L , possui propriedade aditiva conforme a equação 4.1. Dividindo-se o efeito da radiação E em duas partes distintas tais que $E = E_1 + E_2$, a FS toma a forma seguinte:

$$F_L[E_1 + E_2] = e^{E_1+E_2} = e^{E_1} \cdot e^{E_2} = F_L[E_1] \cdot F_L[E_2] . \quad (4.3)$$

Note que a propriedade aditiva na equação 4.3 pode ser aplicada para o caso em que $E = \sum_i E_i$ e, ainda vinculado a essa linearidade, tem-se que, se F_L pode ser entendida como uma função de probabilidade, podemos relacioná-la com a entropia de sistemas extensivos. Essa é a abordagem utilizada por Sotolongo grau e colaboradores em seu trabalho [3].

O formalismo estatístico proposto por Boltzmann e Gibbs [94] permite associar o conceito de entropia a diversas áreas da física. Se definirmos a função $p(E)$ como a densidade de probabilidade de morte devido ao efeito da radiação $E = E(D)$, podemos obter uma expressão análoga à da entropia de Boltzmann e Gibbs, representada pela equação seguinte:

$$S = \int_{\Omega} p(E) \ln[p(E)] \, dE , \quad (4.4)$$

na qual Ω representa todos os estados possíveis do efeito da radiação E , de tal forma que $\Omega = [0, \infty)$. Note que $p(E) = 1$ somente se $E \rightarrow \infty$.

Se $p(E)$ é uma distribuição de probabilidade que satisfaz a condição de normalização

$$\int_{\Omega} p(E) \, dE = 1 , \quad (4.5)$$

e possui valor médio finito $\langle E \rangle$ (primeiro momento) para o efeito da radiação, tal que

$$\int_{\Omega} p(E) E \, dE = \langle E \rangle , \quad (4.6)$$

então podemos encontrar a distribuição $p(E)$ que maximiza a sua entropia. Uma forma comum de fazê-lo é através do método dos Multiplicadores de Lagrange [94]. Esse método consiste em perturbar uma função de uma ou mais variáveis sujeitas a uma ou mais restrições. Se introduzirmos os multiplicadores de Lagrange, a e b , podemos encontrá-los, juntamente com a fórmula de $p(E)$, tais que a entropia (equação 4.4) é maximizada. Utilizando as restrições das equações 4.5 e 4.6 escrevemos

$$\delta \left[\int_{\Omega} p(E) \ln [p(E)] \, dE - a \left(\int_{\Omega} p(E) \, dE - 1 \right) - b \left(\int_{\Omega} p(E) E \, dE - \langle E \rangle \right) \right] = 0 , \quad (4.7)$$

onde δ representa uma variação arbitrária no espaço de efeito de radiação E . Note que toda a expressão entre colchetes na equação 4.7 representa uma constante. Temos, então que

$$p(E)[a + bE - \ln(p(E))] = 0 . \quad (4.8)$$

Como necessariamente $p(E) \neq 0$, somente o termo entre colchetes na equação 4.8 deve ser nulo. Esse resultado é bem conhecido em Física Estatística [93, 94] e, no caso radiobiológico é dado por

$$p(E) = \frac{1}{\langle E \rangle} e^{-\frac{E}{\langle E \rangle}} , \quad (4.9)$$

Uma vez que $p(E)$ representa a densidade de probabilidade de morte, tal qual definimos anteriormente, o seu complementar representa a probabilidade de não-morte, ou seja, de sobrevivência. Desta forma a fração de sobrevivência, considerando o efeito de radiação linear, é dada por:

$$F_L = 1 - \int_0^E p(x) \, dx = \int_E^{\infty} \frac{1}{\langle E \rangle} e^{-\frac{x}{\langle E \rangle}} \, dx = e^{-\frac{E}{\langle E \rangle}} . \quad (4.10)$$

Isso mostra que se o efeito da radiação é uma função linear da dose, então a probabilidade de sobrevivência celular surge naturalmente a partir da maximização, por analogia, da entropia de Boltzmann e Gibbs para este sistema. Se agora

sairmos do espaço de Efeito de Radiação e voltarmos para a dose propriamente dita, $E/\langle E \rangle \leftrightarrow \alpha D$, obtém-se exatamente o termo linear do expoente do MLQ

$$F_L = e^{-\frac{E}{\langle E \rangle}} = e^{-\alpha D}. \quad (4.11)$$

Alguns estudos mostram porém que, se considerarmos apenas o modelo linear para o efeito da radiação, alguns ajustes experimentais não são tão satisfatórios quanto aos ajustes que consideram ambos termos linear e quadrático [17]. De fato, a abordagem linear descreve relativamente bem a sobrevivência apenas para tecidos de alta radiosensibilidade e para doses de radiação relativamente baixas. O modelo se torna mais robusto quando E é descrito como uma função de segundo grau com a dose, ou seja, $E = -\alpha D - \beta D^2$, o que corresponde exatamente ao expoente do MLQ. No entanto, a propriedade aditiva se perde automaticamente. O fracionamento do efeito de radiação $E = E_1 + E_2$ implica em probabilidades de sobrevivências diferentes:

$$F_{LQ}[E_1 + E_2] = F_{LQ}[E_1] \cdot F_{LQ}[E_2] \cdot e^{-2\beta E_1 E_2} \leq F_{LQ}[E_1] \cdot F_{LQ}[E_2], \quad (4.12)$$

contrariando a intuição física de que qualquer modelo que descreva a interação entre a radiação e tecidos deve permitir uma irradiação contínua em intervalos finitos que causem os mesmos efeitos [41]. A equação 2.3, do Capítulo 2, mostra de maneira mais clara a inequação 4.12. Outrossim, para que a probabilidade de morte seja 1 (veja a equação 4.10), devemos ter $E \rightarrow \infty$ para ambos casos (em que E é linear e quadrático), ou seja, o efeito de radiação deve ser suficientemente drástico para que todas as células irradiadas sejam aniquiladas ou, equivalentemente, $\{F_{LQ}, F_L\} \rightarrow 0$. Uma outra intuição física que se torna questionável é a de que deve existir uma certa dose de radiação finita (entende-se como não absurdamente grande) para qual nenhuma célula irradiada sobreviva.

A alternativa é procurar uma solução na qual a entropia seja capaz de descrever sistemas não-aditivos. Neste aspecto faz-se necessário utilizar a Mecânica Estatística Não-Extensiva¹ proposta por Tsallis [91]. É esse o aspecto abordado na seção que segue.

¹Embora o termo usado na estatística proposta por Tsallis seja “Não-Extensiva”, como o próprio autor discute [93], o termo mais apropriado deveria ser “Não-Aditiva”. Portanto, ao longo do capítulo, quando usarmos o termo “não-extensivo”, estamos fazendo jus à nomenclatura da teoria, ao passo que estamos tratando de um sistema não-aditivo.

4.3 A fração de sobrevivência a partir da entropia de Tsallis

Constantino Tsallis apresentou em 1988 uma proposta para a generalização da entropia de Boltzmann e Gibbs, chamando-a de *q-entropia* [91]. As aplicações dessa generalização abrangem diversos sistemas onde vários elementos interagem entre si [93] e mostram notáveis resultados em diversas áreas, tais como física de terremotos [95], astrofísica [96], química [97], análise de sinais e imagens [98–100], economia [101], autômatos celulares [102] e mesmo futebol [103]. Algumas propriedades da q-entropia ou entropia generalizada de Tsallis podem ser acompanhadas no próprio livro do autor [93], com aspectos mais aprofundadas e aplicados.

Mencionamos no final da seção anterior – na forma de uma idéia intuitiva – que deve haver uma quantidade de dose finita para a qual nenhuma célula irradiada sobreviva. Se chamarmos essa dose de D_0 , ou em termos do seu equivalente adimensional (efeito de aniquilação), $E_0 = \alpha_0 D_0$, onde α_0 é uma constante que elimina a dimensão de D , então pode-se postular [3] a existência de um efeito de radiação E_0 finito ou, em outras palavras, $E_0 < \infty$. Essa abordagem radiobiológica pode ser aplicada de forma análoga ao formalismo matemático de Tsallis para a entropia generalizada de um sistema contínuo:

$$S_q = \frac{1}{q-1} \left[1 - \int_0^{E_0} p^q(E) dE \right], \quad (4.13)$$

onde q é o índice de não-extensividade e $p(E)$ a probabilidade de morte devido aos efeitos da radiação. Note que além de se inserir o índice q , comum na estatística de Tsallis, também mudou-se a região de efeito de aniquilação de $\Omega = [0, \infty)$ para $\Omega = [0, E_0]$. Isso ocorre porque se o domínio for $\Omega = [0, \infty)$ as soluções para a probabilidade de sobrevivência divergem subexponencialmente [93], implicando em valores de q tais que $q \geq 1$. Se, pelo contrário, o domínio for finito ou limitado, com $\Omega = [0, E_0]$, as soluções divergem superexponencialmente [93] implicando em $q < 1$. A segunda hipótese se sobressai em relação a primeira devido a evidências clínicas [36, 44, 104]: existem efeitos de radiação suficientes para erradicar completamente um tumor. Também há o suporte experimental cujos dados indicam um decaimento tumoral superexponencial com a dose, como por exemplo, a linha

de células CHOA8, do trabalho de Lourdes e colaboradores [36] identificado por Sotolongo-Grau e colaboradores [3].

No caso da estatística de Tsallis, de maneira similar à abordagem extensiva (clássica), $p(E)$ deve satisfazer à condição de normalização, que segue como

$$\int_{\Omega} p^q(E) dE = 1 , \quad (4.14)$$

e possuir efeito de radiação q-médio finito (primeiro momento), definido como

$$\int_{\Omega} p^q(E) E dE = \langle E \rangle_q < \infty . \quad (4.15)$$

Dessa forma, os termos $\langle E \rangle_q$ (e por conseguinte E_0) e q contém toda a informação dos tecidos e suas interações com a radiação, desempenhando papéis análogos ao par $[\alpha, \beta]$ no MLQ.

Como ocorre no caso clássico, de Boltzmann e Gibbs, pode-se encontrar a distribuição $p(E)$ que maximiza a entropia de Tsallis, esperando-se que no limite em que $q \rightarrow 1$ a entropia aditiva seja retomada. O procedimento é análogo ao que resultou na fração de sobrevivência da equação 4.10, onde utilizamos o método dos multiplicadores de Lagrange. Vale observar que os cálculos desta seção correspondem a um detalhamento não apresentado no artigo de Sotolongo grau e colaboradores [3]. Define-se a função constante Λ , como:

$$\Lambda = S_q - a \left[\int_0^{E_0} p^q(E) dE - 1 \right] - b \left[\int_0^{E_0} p^q(E) E dE - \langle E \rangle_q \right] , \quad (4.16)$$

onde S representa a entropia de Tsallis, conforme equação 4.13, e os termos nos colchetes representam constantes de acordo com as equações 4.14 e 4.15. Os termos a e b são constantes multiplicativas com valores arbitrários a serem determinados.

Queremos encontrar os parâmetros a , b e Ω para a densidade de probabilidade $p(E)$ que maximize a entropia de Tsallis, equivalente à expressão 4.16. Então fazemos uma variação arbitrária δ em Λ , tal que $\delta\Lambda = 0$:

$$\underbrace{\delta S}_1 - a \underbrace{\delta \left[\int_0^{E_0} p^q(E) dE - 1 \right]}_2 - b \underbrace{\delta \left[\int_0^{E_0} p^q(E) E dE - \langle E \rangle_q \right]}_3 = 0 , \quad (4.17)$$

a qual, observada em suas partes 1, 2 e 3, tem-se:

1.

$$\delta S = \delta \left\{ \frac{1}{q-1} \left[1 - \int_0^{E_0} p^q(E) dE \right] \right\} = \int_0^{E_0} dE \frac{q}{1-q} p^{q-1}(E) \delta p(E) ; \quad (4.18)$$

2.

$$a \delta \left[\int_0^{E_0} p^q(E) dE - 1 \right] = \int_0^{E_0} dE a \delta p^q(E) ; \quad (4.19)$$

3.

$$b \delta \left[\int_0^{E_0} p(E) E dE - \langle E \rangle_q \right] = \int_0^{E_0} dE b q E p^{q-1}(E) \delta p(E) . \quad (4.20)$$

Juntando-se as partes 1, 2 e 3, podemos escrever a equação 4.17 como

$$\begin{aligned} & \int_0^{E_0} dE \left[\frac{q}{1-q} p(E)^{q-1} \delta p(E) - a \delta p(E) - b q E p(E)^{q-1} \delta p(E) \right] \\ &= \int_0^{E_0} dE \delta p(E) \left[\frac{q}{1-q} p(E)^{q-1} - a \delta p(E) - b E q p(E)^{q-1} \right] = 0 . \end{aligned} \quad (4.21)$$

Como a variação δ é arbitrária, o termo $\delta p(E)$ não deve, necessariamente, ser nulo. Isso implica em impormos que todo o termo em colchetes deve ser nulo. Se assim fizermos, podemos reescrever o termo entre colchetes em 4.21 como:

$$p(E) = \left(\frac{1}{a} \right)^{\frac{1}{1-q}} \left(\frac{q}{1-q} - b q E \right)^{\frac{1}{1-q}} . \quad (4.22)$$

A equação 4.22 define a distribuição de probabilidade para a qual a entropia é máxima. Porém, note que a mesma está escrita em termos dos parâmetros a e b , ambos arbitrários. Como usual em cálculos de física estatística, usamos as condições de normalização e de valor médio – neste caso q -médio – para determiná-los. Se substituirmos $p(E)$ na restrição da equação 4.14 temos:

$$\left(\frac{1}{a} \right)^{\frac{1}{1-q}} \int_0^{E_0} \left(\frac{q}{1-q} - b q E \right)^{\frac{1}{1-q}} dE = 1 , \quad (4.23)$$

que é facilmente solúvel através de uma transformação linear de variável da forma $u = q/(1-q) - bEq$, obtendo-se:

$$\left(\frac{1}{a} \right)^{\frac{1}{1-q}} \int_{\frac{q}{1-q}}^{\frac{q}{1-q} - b q E_0} u^{\frac{1}{1-q}} \frac{du}{bq} = 1 . \quad (4.24)$$

Para se encontrar a solução da equação 4.24 devemos tomar o devido cuidado em relação ao expoente $1/(1-q)$ do seu integrando:

1. se $\frac{1}{1-q} = -1$, ou seja, se $q = 2$, o resultado da integral na equação 4.24 deverá ser escrito em termos de $\ln(u)$;
2. se $q \neq 2$, a integração é feita normalmente, resultando em uma potência de u .

Ocorre, porém, que já definimos anteriormente o intervalo de existência de q . Para as soluções divergirem superexponencialmente devemos ter $q < 1$. Com essa informação satisfazemos o item (2) e, resolvendo a integral na equação 4.24, temos:

$$-\left(\frac{1}{a}\right)^{\frac{1}{1-q}} \frac{1}{bq} \left(\frac{1-q}{2-q}\right) \left[\left(\frac{q}{1-q} - bqE_0\right)^{\frac{2-q}{1-q}} - \left(\frac{q}{1-q}\right)^{\frac{2-q}{1-q}} \right] = 1, \quad (4.25)$$

da qual podemos isolar o termo Ω , escrito abaixo:

$$E_0 = \frac{1}{bq} \left\{ \frac{q}{1-q} - \left[\left(\frac{q}{1-q}\right)^{\frac{2-q}{1-q}} - bq \left(\frac{2-q}{1-q}\right) a^{\frac{1}{1-q}} \right] \right\}. \quad (4.26)$$

Sabemos que o caso extensivo (clássico) é obtido como um caso particular do não-extensivo, quando $\lim_{q \rightarrow 1} \Omega \rightarrow \infty$. Se tomarmos esse limite na equação 4.26, podemos ver claramente que o termo entre colchetes diverge. Isso nos leva a impor que o referido termo na equação na equação 4.26 deve ser nulo:

$$\left(\frac{q}{1-q}\right)^{\frac{2-q}{1-q}} - bq \left(\frac{2-q}{1-q}\right) a^{\frac{1}{1-q}} = 0. \quad (4.27)$$

Isso implica também em, além de resolver a divergência, usar a equação 4.27 como outro vínculo. Nota-se que até neste ponto havia apenas duas equações (equações 4.25 e 4.27) e três incógnitas. Vale reforçar que pretendemos encontrar os parâmetros a , b e Ω e escrever a distribuição de probabilidade $p(E)$ conforme a equação 4.22.

Podemos usar agora a segunda condição para o efeito q -médio, conforme equação 4.15, substituindo devidamente a expressão de $p(E)$:

$$\left(\frac{1}{a}\right)^{\frac{q}{1-q}} \int_0^{E_0} \left(\frac{q}{1-q} - bqE\right)^{\frac{q}{1-q}} E dE = \langle E \rangle_q. \quad (4.28)$$

Fazemos a mesma transformação linear, $u = q/(1-q) - bEq$, na equação 4.28,

$$\left(\frac{1}{a}\right)^{\frac{q}{1-q}} \frac{1}{(bq)^2} \int_{\frac{q}{1-q}}^{\frac{q}{1-q} - bqE_0} \left(u^{\frac{q}{1-q}+1} - \frac{q}{1-q} u^{\frac{q}{1-q}} \right) du = \langle E \rangle_q, \quad (4.29)$$

onde resolvemos a integral, obtendo

$$\begin{aligned} & \frac{1-q}{2-q} \left[\left(\frac{q}{1-q} - bqE_0 \right)^{\frac{2-q}{1-q}} - \left(\frac{q}{1-q} \right)^{\frac{2-q}{1-q}} \right] \\ & - q \left[\left(\frac{q}{1-q} - bqE_0 \right)^{\frac{1}{1-q}} - \left(\frac{q}{1-q} \right)^{\frac{1}{1-q}} \right] = b^2 q^2 a^{\frac{q}{1-q}} \langle E \rangle_q . \end{aligned} \quad (4.30)$$

Temos, então, um conjunto de três equações, 4.26, 4.27 e 4.30; e três incógnitas, a , b e E_0 . Com a condição na equação 4.27, podemos reescrever a 4.26 como

$$\frac{1}{1-q} + b q E_0 = 0 , \quad (4.31)$$

que, por sua vez, pode ser substituída na equação 4.30, obtendo-se

$$\left(\frac{1}{a} \right)^{\frac{q}{1-q}} \frac{1}{b^2 q^2} \left[q \left(\frac{q}{1-q} \right)^{\frac{1}{1-q}} - \frac{1-q}{2-q} \left(\frac{q}{1-q} \right)^{\frac{2-q}{1-q}} \right] = \langle E \rangle_q . \quad (4.32)$$

Agora podemos encontrar os multiplicadores, bem como o efeito de aniquilação máximo. Basta substituirmos a equação 4.31 na equação 4.25, o que nos permite isolar o multiplicador a e substituí-lo na equação 4.32. Em seguida escrevemos b :

$$b = \frac{1}{2-q} \left(\frac{\langle E \rangle_q}{2-q} \right)^{-\frac{1}{2-q}} . \quad (4.33)$$

Por conseguinte, substituímos a equação 4.33, na equação 4.31 obtendo

$$E_0 = \frac{2-q}{1-q} \left(\frac{\langle E \rangle_q}{2-q} \right)^{\frac{1}{2-q}} , \quad (4.34)$$

e, finalmente, na equação 4.25, podemos encontrar o multiplicador a :

$$a = \frac{q}{1-q} \left(\frac{\langle E \rangle_q}{2-q} \right)^{\frac{1-q}{2-q}} . \quad (4.35)$$

A distribuição de probabilidades para o efeito da radiação que maximiza a entropia de Tsallis, através da equação 4.22, pode ser escrita, então, como:

$$p(E) = \left(\frac{2-q}{\langle E \rangle_q} \right)^{\frac{1}{2-q}} \left[1 - \frac{1-q}{2-q} \left(\frac{2-q}{\langle E \rangle_q} \right) E \right]^{\frac{1}{1-q}} . \quad (4.36)$$

Ocorre, porém, que $p(E)$ é definida como densidade de probabilidade de morte devido ao efeito E da radiação, o que implica que, se quisermos escrever a

probabilidade de sobrevivência (que chamamos de F_q em referência ao parâmetro q de Tsallis), devemos tomar o complementar da probabilidade de morte $P(E)$, ou seja $F_q(E) = 1 - P(E)$:

$$F_q(E) = \int_E^{E_0} p(x)dx = \left(1 - \frac{E}{E_0}\right)^{\frac{2-q}{1-q}} \quad (4.37)$$

Como sabemos que E corresponde ao efeito de radiação derivado diretamente da dose ($E = \alpha_0 D$), podemos então definir

$$D_0 = E_0/\alpha_0 \quad \text{e} \quad \gamma = \frac{2-q}{1-q}, \quad (4.38)$$

e escrever a fração de sobrevivência não-aditiva em termos da dose de radiação:

$$F_q(D) = \begin{cases} \left(1 - \frac{D}{D_0}\right)^\gamma, & \text{se } D < D_0 \\ 0 & \text{se } D \geq D_0 \end{cases}. \quad (4.39)$$

Como os próprios autores concluem [41], a dose D_0 pode ser entendida como um ponto crítico para a sobrevivência de células submetidas à radiação, dividindo o que seria um plano de fase em duas regiões distintas e com propriedades diferentes. Se $D < D_0$, então a sobrevivência e a morte das células tumorais coexistem. Quando $D = D_0$ ocorre uma transição de fase e a partir deste ponto nenhuma célula sobrevive à radiação, o que se assemelha a transições de fase em materiais ferromagnéticos próximos ao ponto de Curie.

4.3.1 Recuperando o caso clássico

De maneira metafórica e, mais adiante, quantitativamente, Tsallis postula o limite não-extensivo da nova estatística, de tal forma que o limite clássico é recuperado:

$$\lim_{q \rightarrow 1} S_q = S_{BG}, \quad (4.40)$$

onde S_q e S_{BG} correspondem, respectivamente, às entropias não-extensiva de Tsallis e extensiva de Boltzmann-Gibbs.

No caso de um sistema constituído por uma população de células tumorais submetidas a um efeito de radiação E , podemos, de maneira análoga à equação 4.40, tomar o limite da fração de sobrevivência $F_q(D)$ expressa pela equação 4.39.

Supondo que o sistema seja aditivo, de tal forma que $q \approx 1$, e assumindo doses de radiação não muito altas podemos reescrever a primeira parte da equação 4.39, sem alterá-la, da seguinte forma:

$$F_q = \exp \left[\left(\frac{2-q}{1-q} \right) \ln \left(1 - \frac{D}{D_0} \right) \right] . \quad (4.41)$$

Em seguida, podemos expandir a função logarítmica em uma série de Taylor, em termos da dose D , obtendo

$$F_q = \exp \left[-\frac{1}{D_0} \left(\frac{2-q}{1-q} \right) D - \frac{1}{2D_0^2} \left(\frac{2-q}{1-q} \right) D^2 - \frac{1}{3D_0^3} \left(\frac{2-q}{1-q} \right) D^3 - O(4) - \dots \right] . \quad (4.42)$$

Sabemos que se $q \rightarrow 1$ então $D_0 \rightarrow \infty$, devido à equação 4.34 (basta fazermos $E_0 = \alpha_0 D_0$). Logo, para doses D não muito grandes, podemos ignorar termos que ultrapassam a segunda ordem na expansão denotada pela equação 4.42. Se considerarmos o coeficiente linear em D nessa equação e usarmos a equação 4.34 temos:

$$-\frac{1}{D_0} \left(\frac{2-q}{1-q} \right) = \underbrace{-\frac{1}{\alpha_0} \frac{1-q}{2-q} \left(\frac{\langle E \rangle_q}{2-q} \right)^{-\frac{1}{2-q}}}_{-1/D_0} \left(\frac{2-q}{1-q} \right) = -\frac{1}{\alpha_0} \left(\frac{\langle E \rangle_q}{2-q} \right)^{-\frac{1}{2-q}} = \text{cte} . \quad (4.43)$$

Ou seja, temos uma constante que multiplica o termo D na expansão da equação 4.42. Se considerarmos os termos em D^2 e ordens maiores seguindo o mesmo raciocínio para seus coeficientes, podemos observar que sempre permanecerá um termo $[(2-q)/(1-q)]^n$ para o n -ésimo coeficiente da expansão, levando o termo a zero a medida que $q \rightarrow 1$. Novamente esses cálculos são válidos para D 's não muito grandes.

Outrossim, no limite $q \rightarrow 1$, essa expansão deve, necessariamente, recair no caso clássico. Conforme equações 4.6, 4.9 e 4.11, a equação 4.42 nos fornece:

$$\lim_{q \rightarrow 1} F_q = \lim_{q \rightarrow 1} \exp \left[-\frac{1}{D_0} \left(\frac{2-q}{1-q} \right) D - \frac{1}{2D_0^2} \left(\frac{2-q}{1-q} \right) D^2 - \frac{1}{3D_0^3} \left(\frac{2-q}{1-q} \right) D^3 - O(4) - \dots \right] \approx e^{-\frac{1}{D_0} \left(\frac{2-q}{1-q} \right) D} = e^{-\alpha D} , \quad (4.44)$$

ou seja, o caso clássico, previsto pela estatística Boltzmann e Gibbs.

Finalmente, comparando a equação 4.42 (modelo não-aditivo) com a FS do MLQ e ignorando termos de ordem maiores ou iguais à terceira, podemos observar que:

$$\exp \left[-\frac{1}{D_0} \left(\frac{2-q}{1-q} \right) D - \frac{1}{2D_0^2} \left(\frac{2-q}{1-q} \right) D^2 \right] = \exp (-\alpha D - \beta D^2) , \quad (4.45)$$

da qual resultam

$$\alpha = \frac{1}{D_0} \left(\frac{2-q}{1-q} \right) , \quad \beta = \frac{1}{2D_0^2} \left(\frac{2-q}{1-q} \right) . \quad (4.46)$$

Essa aproximação do modelo não-aditivo para o linear-quadrático somente é válida para valores de q próximos da unidade e para doses de radiação $D \ll D_0$. Dessa forma, o termo β representa o coeficiente de segunda ordem, na expansão em série, do modelo não-aditivo. Isso sugere que o MLQ é uma boa aproximação da FS de células tumorais apenas nos limiares acima estabelecidos [3]. Um aspecto interessante que surge em se derivar o MLQ como um caso particular da abordagem não-aditiva é a razão α/β (parâmetro relacionado à radiosensibilidade). Utilizando a equação 4.46 temos

$$\frac{\alpha}{\beta} = \frac{1}{2D_0} . \quad (4.47)$$

Sabemos que para valores de q muito próximos da unidade temos valores de D_0 muito altos, valores estes que implicam em razões α/β muito pequenas. Esse fato vai de encontro às expectativas: para estes valores de q ($q \rightarrow 1$) a erradicação do tumor é muito dificultosa ($D_0 \rightarrow \infty$) pois se trata de um tumor muito radorresistente (baixa razão α/β).

O gráfico na Figura 4.1 mostra a proximidade das abordagens linear, linear-quadrática e não-aditiva (F_L , F_{LQ} e F_{NE} , respectivamente) em função da dose D para $D_0 = 100$ Gy e $q = 0,99$; com escala vertical logarítmica. Os parâmetros α e β são escritos a partir de D_0 e γ , conforme a equação 4.46. Nota-se que, para doses D pequenas, os três modelos apresentam praticamente o mesmo comportamento linear, passando a divergir em limiares de D grandes.

Uma outra forma de mostrar o limite não-aditivo é através do efeito de radiação escrito na equação 4.34. A medida que q tende à unidade, E_0 deve, necessariamente, tender ao infinito, recobrindo o efeito de radiação clássico derivado da formulação de Boltzman. Como $\langle E \rangle_q$ se mantém limitado para qualquer valor de

Figura 4.1: Comparação entre os modelos linear F_L , linear-quadrático F_{LQ} e não-aditivo F_{NE} , respectivamente, para a FS (em escala logarítmica) em função da dose D . Os parâmetros utilizados foram arbitrários, correspondendo a $D_0 = 100$ Gy e $q = 0,99$.

q , conforme mostra a equação 4.15, podemos adotá-lo como $\langle E \rangle_q = 1$ na equação 4.34 e observar o comportamento de E_0 em função de q . Se assim o fizermos, obtemos o gráfico da Figura 4.2. Note que o eixo ordenado se encontra em escala logarítmica. A medida que o parâmetro q aumenta, se aproximando de 1, o efeito de radiação diverge, recaindo no caso aditivo, onde a dose depositada deve ser muito alta para que nenhuma célula tumoral sobreviva.

4.4 Ajuste da curva da fração de sobrevivência com dados experimentais

Existe uma variedade de trabalhos experimentais na literatura que estudam o comportamento de células tumorais com a dose de radiação. Boa parte desses trabalhos envolve o ajuste teórico do MLQ. Esses trabalhos incluem o comportamento da razão α/β em relação à faixa de dose depositada [36]; reparo celular, radiosensibilidade em nível de baixa dose [44, 104] e efeitos da presença/ausência de oxigenação [49]; alta e baixa transferência linear de energia em campos mistos envolvendo aceleradores de prótons e reatores nucleares [39]; efeitos de baixa e alta taxa de dose [105], dentre outros.

Figura 4.2: Gráfico do comportamento do efeito de radiação máximo E_0 , conforme equação 4.34, em função do parâmetro de não-extensividade q . Para os cálculos assumiu-se $\langle E \rangle_q = 1$.

Dada essa gama de trabalhos, nesta parte do estudo extraímos dados experimentais existentes na literatura a fim de verificarmos a abrangência de ajuste do modelo para FS da estatística não-extensiva, sempre comparando-o com o MLQ.

Sotolongo-Grau e colaboradores [3] utilizaram os dados experimentais de Garcia e colaboradores [36], especificamente da linha de células CHOAA8, para o ajuste teórico da fração derivada da estatística de Tsallis. Nessa seção continuamos a análise para as demais linhas de células utilizadas por Garcia para ambos abordagens da FS, o MLQ e a descrita pela estatística não-extensiva e comparamos suas respectivas qualidades de ajuste através do qui-quadrado reduzido (χ^2_{red}). Estendemos a análise para mais 33 dados experimentais da literatura, que incluem diferentes linhas de células tumorais, protocolos de irradiação e perfis de contagem de células.

Para cada conjunto de dados realizamos o ajuste teórico para todos os pontos de um mesmo experimento e comparamos a qualidade do ajuste em termos do qui-quadrado reduzido.

Conforme dito anteriormente, os ajustes teóricos são executados através do método dos mínimos quadrados, que consiste em minimizar distância entre a função (que descreve o modelo) e os dados experimentais. Queremos minimizar a seguinte

função:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^N [\ln F(D_i) - \ln F_i]^2, \quad (4.48)$$

em termos dos parâmetros que governam os modelos, onde $F(D_i)$ corresponde ao valor teórico da função para a i -ésima dose experimental D_i . Já F_i corresponde à i -ésima FS medida. No caso do MLQ os parâmetros correspondem a α e β . Já para a abordagem não-aditiva os parâmetros correspondem a γ e D_0 .

Para o ajuste do MLQ são usados conceitos de regressão linear descritos para funções exponenciais simples. Nesse caso a equação 4.48 se torna

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^N [(\alpha D_i - \beta D_i^2) - \ln F_i]^2, \quad (4.49)$$

que pode ser otimizada em termos dos parâmetros α e β .

Para o ajuste de FS com a abordagem da estatística de Tsallis os cálculos não são triviais, uma vez que envolvem regressão não-linear. Utilizamos o Método de Gauss-Newton para a obtenção dos parâmetros do ajuste. Os cálculos que envolvem este método estão disponibilizados separadamente no Apêndice 1. Os cálculos numéricos foram desenvolvidos através do *software* matemático Matlab. O problema não-aditivo consiste em otimizar equação

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^N \left[\gamma \left(1 - \frac{D_i}{D_0} \right) - \ln F_i \right]^2, \quad (4.50)$$

em termos dos parâmetros $\gamma = (2 - q)/(1 - q)$ e D_0 .

Uma vez encontrados os parâmetros do modelo, calculamos o valor de χ^2 e o dividimos pelo número de graus de liberdade do ajuste, obtendo, então,

$$\chi_{\text{red}}^2 = \frac{\chi^2}{\nu}, \quad (4.51)$$

onde χ_{red}^2 representa qui-quadrado reduzido do ajuste, e ν representa o número de graus de liberdade dos dados experimentais. Para um conjunto de n dados experimentais, considerando o MLQ e a abordagem não-aditiva, um par de graus de liberdade é perdido no ajuste, dado que para cada um dos modelos são encontrados o equivalente a dois parâmetros. Sendo assim, $\nu = n - 2$.

O parâmetro χ_{red}^2 corresponde a um indicador da qualidade do ajuste de um modelo teórico pouco dependente do número de pontos experimentais e parâmetros ajustados.

A Tabela 4.1 mostra os tipos de tumores envolvidos nos experimentos, sendo cada tipo referido como linha tumoral e possuindo morfologia própria.

Tabela 4.1: *Linhas de células tumorais avaliadas e tecidos correspondentes.*

Linha Tumoral	Especificações
CHO	células tumorais de ovário de <i>hamster</i> chinês
CP3	carcinoma de próstata humano
CHOAA8	fibroblasto de <i>hamster</i> chinês
DU145	carcinoma de próstata humano
U373	glioblastoma humano
V79	fibroblasto de pulmão de <i>hamster</i> chinês
LNCaP	carcinoma de próstata humano
PPC1	carcinoma de próstata humano
TCU-Pr1	carcinoma de próstata humano
HX58	tumor pancreático humano
HX142	neuroblastoma humano
HX156	tumor cervical humano
RT112	carcinoma de bexiga
HX34	melanoma

A Tabela 4.2 mostra os parâmetros encontrados através do ajuste teórico para as duas FS estudadas. As colunas dessa tabela representam o seguinte:

- A primeira, identificada como LT, refere-se à linha tumoral, que recebe seu nome usual da literatura;
- A segunda, identificada como ID, representa a identidade daquela linha tumoral associada ao método do experimento, caracterizando apenas uma

organização neste trabalho. Mesmas linhas tumorais sofrem tratamentos experimentais diferentes que levam a resultados diferentes para a FS;

- A terceira, Método, representa a forma como foi tomado o experimento. Os itens desta coluna representam um código que é capaz de informar sobre o experimento da seguinte forma:

1. a taxa de dose de irradiação continua a sequência na forma de um número representando um valor que está em unidades de Gy/h;
2. o natureza da radiação é identificada como "F", se as colônias são irradiadas com fótons, e "N", se irradiadas com nêutrons;
3. se a colônia de células está em regime de baixo oxigênio – anóxico, a sequência é seguida por "A" ou em regime de oxigenação – óxico, por "O";
4. o dia, após o procedimento de irradiação, em que as células foram contadas, segue de forma numérica;
5. se em algum campo não há informação explícita, o espaço correspondente é preenchido por "-".
6. em particular, nas linhas com ID L21-L24, as abreviações Ap significam acelerador de prótons, Re significam reator nuclear e os números que seguem estas siglas representam a profundidade, em cm, da colônia de células na ampola.

Como exemplo, tomemos o experimento com ID L01: "30F-05". O código informa que as células foram irradiadas a uma taxa de dose de 30 Gy/h, com fótons, sem informação explícita a respeito do regime de oxigênio e a células foram contadas no quinto dia após o experimento.

- As colunas 5, 6 e 7 representam, respectivamente, as seguintes estimativas: os parâmetros α e β do MLQ, o qui-quadrado reduzido do ajuste e a razão α/β (radiosensibilidade).
- As colunas 8, 9 e 10 representam, respectivamente, as seguintes estimativas: os parâmetros γ e D_0 da FS descrita pela estatística de Tsallis, o respectivo

qui-quadrado reduzido e a razão D_n/D_0 . Esse último representa a proximidade ou largura dos dados experimentais em relação ao parâmetro D_0 , ou seja, se tivermos $D_n/D_0 = 0,77$; podemos concluir que o último ponto experimental representa 77% da amplitude D_0 ;

- A última coluna traz a referência bibliográfica do trabalho, onde se encontram os dados experimentais.

Tabela 4.2: *Parâmetros do ajuste não-linear do MLQ e da estatística não-extensiva (NE) para as frações de sobrevivência experimentais conforme [36, 39, 44, 49, 104, 105]. α e β correspondem aos parâmetros de melhor ajuste do MLQ e γ e D_0 corresponde aos parâmetros do caso não-aditivo. Os ajustes foram executados pelo método de Levenberg-Marquadt, através do software Matlab.*

LT	ID	ν	Método	MQL			NE			Ref.
				α (Gy^{-1}) β (Gy^{-2})	χ^2_{red}	α/β (Gy)	γ D_0 (Gy)	χ^2_{red}	D_n/D_0	
CHO	L01	06	30F-05	0,16(1) 0,045(2)	0,09	3,49	2,0(1) 8,3(3)	0,24	0,72	[104]
	L02	06	30F-02	0,119(6) 0,0184(8)	0,0003	6,51	2,00(5) 12,2(2)	0,00022	0,66	
	L03	06	30F-03	0,24(1) 0,018(2)	0,0009	12,91	4,2(4) 15(1)	0,0013	0,52	
	L04	06	30F-05	0,21(2) 0,059(3)	0,003	3,50	3,56(6) 10,17(8)	0,00053	0,79	
	L05	06	30F-05	0,239(9) 0,060(1)	0,0007	3,97	4,0(1) 10,4(1)	0,0012	0,77	
	L06	13	30F-05	0,275(2) 0,034(3)	0,19	8,07	3,55(7) 10,9(1)	0,68	0,64	
	L07	31	14F-14	0,156(6) 0,0221(5)	3,84	7,04	5,06(7) 19,5(1)	1,97	0,82	[36]
	L08	27	14F-14	0,17(1) 0,042(1)	2,45	4,21	6,9(2) 17,7(3)	9,14	0,79	[49]
	L09	05	114F-14	0,41(1) 0,076(2)	0,20	5,47	4,8(1) 9,1(2)	0,41	0,63	
	L10	05	60FA-	0,242(7) 0,0015(3)	0,92	162,38	30(6) 121(21)	0,99	0,25	

CP3	L11	05	60FO-	0,3025(6) 0,00000(2)	0,29 —	—	815,87640(?) 2.709,46340(?)	0,29 0,01	
	L12	02	0,25F-14	0,268(2) 0,0012(1)	0,38	232,01	38(4) 140(16)	0,41 0,13	[105]
	L13	04	60F-14	0,13(1) 0,037(1)	0,46	3,53	3,6(3) 13,3(6)	1,94 0,75	
DU145	L14	27	114F-14	0,223(5) 0,0120(5)	6,12	18,53	6,3(3) 24,0(7)	8,71 0,58	[36]
	L15	05	60F- -	0,166(3) 0,0500(7)	0,06	3,33	2,2(1) 8,3(2)	0,57 0,72	[49]
	L16	02	0,25F-14	0,192(1) 0,00354(6)	0,08	54,15	9,3(3) 46(1)	0,17 0,39	[105]
	L17	04	60F-14	0,193(3) 0,0213(3)	0,17	9,10	3,8(1) 15,3(3)	0,32 0,65	
U373	L18	20	114F-14	0,17749(5) 0,01745(1)	3,08	10,17	3,8(2) 16,6(5)	5,78 0,63	[36]
V79	L19	05	42F-7	0,274(5) 0,0349(6)	0,15	7,86	3,7(1) 11,2(3)	0,98 0,55	
	L20	07	1,62F-7	0,288(2) 0,0299(5)	0,11	9,64	3,5(2) 10,9(3)	0,61 0,62	
	L21	05	Ap20	0,216(4) 0,0420(6)	2,69	5,14	3,5(2) 11,0(5)	6,59 0,67	[39]
	L22	04	Re20	0,38(2) 0,048(3)	9,85	7,95	6,5(3) 13,1(4)	10,95 0,60	
	L23	05	Ap35	0,177(7) 0,037(1)	0,77	4,83	2,3(1) 9,5(3)	1,97 0,69	
	L24	04	Re35	0,32(2) 0,049(3)	3,75	6,45	4,6(2) 11,0(3)	4,16 0,62	
LNCaP	L25	02	0,25F-14	0,356(2) 0,0000(1)	7,06	—	870,90808(?) 2.457,16520(?)	7,26 0,01	
	L26	04	60F-14	0,77842(1) 0,01282(1)	1,00	60,71	33(3) 42(3)	1,05 0,24	
PPCI	L27	02	0,25F14	0,344(9)	0,83	42,92	15,2(3)	1,49 0,44	[105]

TUPr-I				0,008(1)			41,0(4)		
	L28	04	60F-14	0,183(2)	0,67	2,95	5,3(2)	4,32	0,78
				0,0619(3)			12,8(2)		
	L29	02	0,25F-14	0,248(3)	1,33	31,21	10,0(4)	2,34	0,5
				0,0079(2)			35,8(1)		
	L30	04	60F-14	0,29(1)	0,79	10,58	6,2(6)	1,58	0,59
				0,027(2)			16,7(1)		
HX58	L31	07	- - - - -	0,55(1)	0,0018	13,66	8,0(2)	0,0015	0,59
				0,040(2)			13,6(3)		
HX142	L32	20	- - - - -	1,00(1)	0,0036	12,01	14,5(5)	0,0038	0,46
				0,083(3)			13,0(3)		
HX156	L33	04	- - - - -	0,233(6)	0,031	7,45	4,7(2)	0,0025	0,69
				0,0005(7)			14,5(4)		
HX112	L34	22	- - - - -	0,128(5)	0,0024	4,95	5,1(2)	0,0090	0,74
				0,0259(4)			19,0(4)		[44]
HX34	L35	05	90- - -	0,38(1)	0,0016	19,49	10(1)	0,0032	0,45
				0,0197(1)			22(2)		
	L36	06	4,6- - -	0,232(6)	0,00075	19,29	6,3(5)	0,0018	0,51
				0,0120(6)			23(1)		
	L37	08	0,6- - -	0,2450(6)	0,0022	99,08	18(4)	0,0024	0,21
				0,0025(5)			72(15)		

Vale ressaltar que, embora tenhamos encontrado os parâmetros α e β do MLQ a partir do ajuste experimental de maneira independente, boa parte dos trabalhos referenciados na Tabela 4.2 já apresentam estes ajustes. Por exemplo, para o experimento L07, no artigo de Garcia e colaboradores [36], $\alpha = 0,164(7) \text{ Gy}^{-1}$ e $\beta = 0,0213(6) \text{ Gy}^{-2}$, ou seja, em considerável acordo com os ajustes deste trabalho: $\alpha = 0,156(6) \text{ Gy}^{-1}$ e $\beta = 0,0221(5) \text{ Gy}^{-2}$. Procuramos explicitar o ajuste de maneira independente para sistematizar a metodologia, que foi a mesma aplicada para se encontrarem os parâmetros γ e D_0 do caso não-aditivo.

De acordo com a Tabela 4.2, podemos notar que os valores de χ^2_{red} para os

ajustes dos modelos são consideravelmente próximos, se comparados. Essa afirmação ainda se sustenta embora os valores de χ_{red}^2 do ajuste para a FS da estatística de Tsallis (NE) sejam, em termos da mediana, quase o triplo dos valores do ajuste LQ. Mais exatamente

$$\left\langle \frac{(\chi_{\text{red}}^2)_{\text{NE}}}{(\chi_{\text{red}}^2)_{\text{LQ}}} \right\rangle = 2,9 . \quad (4.52)$$

Os diagramas de caixa da Figura 4.3(a) mostram as medianas e os respectivos quartis para os valores do χ_{red}^2 dos ajustes do MLQ e da descrição não-aditiva para as FS. Já a Figura 4.3(b) mostra o desvio relativo do modelo derivado da estatística de Tsallis (NE) em relação ao MLQ, conforme a equação:

$$\epsilon = 1 - \frac{(\chi_{\text{red}}^2)_{\text{NE}}}{(\chi_{\text{red}}^2)_{\text{LQ}}} . \quad (4.53)$$

Considerando um aspecto mais gráfico, a diferença dos ajustes é ainda mais sutil em relação aos pontos experimentais, como mostra a Figura 4.4. Ambos modelos se ajustam bem aos pontos experimentais. A abordagem não-aditiva, porém, tem uma vantagem em relação à LQ. Se levarmos em conta (e devemos fazê-lo) a dose limite de erradicação do tumor prevista pelo modelo a partir da estatística não-extensivo e representada por D_0 , é possível que se tenha uma FS literalmente nula aplicando-se uma dose finita no tumor. Na Figura 4.4 esse valor corresponde a uma barra vertical nos gráficos do ajuste de cada experimento com linha de célula tumoral. Essa vantagem ganha ainda mais importância no âmbito clínico já que com esse limiar de corte os cálculos de dose não são superestimados, evitando a complicação de tecidos sadios.

Por outro lado, o MLQ é capaz de ajustar melhor os pontos experimentais para limiares baixos de dose, onde a FS de células tumorais ainda não apresenta valores muito baixos. Nessas regiões a curva de ajuste da FS no cenário não-aditivo tende a permanecer sutilmente abaixo dos pontos experimentais, enquanto a curva do MLQ tende a se ajustar mais a estes pontos. Isso se dá porque, embora ambos modelos sejam funções decrescentes dentro dos seus domínios, a concavidade do MLQ muda na região de baixas doses. As equações em 4.54 mostram as derivadas das funções para ambos modelos. Podemos ver que tanto para o MLQ quanto para o recíproco da estatística de Tsallis as derivadas são negativas, o que implica em modelos estritamente decrescentes.

Figura 4.3: (a) Diagramas de caixa dos valores do χ^2_{red} para os ajustes da FS da estatística NE e do MLQ, e (b) do desvio relativo ϵ . As linhas que cortam horizontalmente os centros das caixas representam o valor mediano dos χ^2_{red} , enquanto que as extremidades inferiores e superiores representam, respectivamente, os primeiros e terceiros quartis da variável. As barras verticais representam $\pm 1,5 \times$ (tamanho interquartil).

$$\begin{aligned} \frac{dF_{LQ}}{dD} &= (-\alpha - 2\beta D) e^{-\alpha D - 2\beta D^2} < 0 ; \\ \frac{dF_q}{dD} &= \frac{-\gamma}{D_0} \left(1 - \frac{D}{D_0}\right)^{\gamma-1} \leq 0 . \end{aligned} \quad (4.54)$$

As equações em 4.55 mostram as expressões para as derivadas de segunda ordem das funções que regem os dois modelos de FS. Ocorre que, no caso aditivo, a concavidade é sempre a mesma e voltada para cima, enquanto que, para o MLQ ela muda de sinal.

Figura 4.4: Logaritmo da FS em função da dose para quatro experimentos com linhas de células tumorais: L06, L07, L08, L14, L18 e L32, correspondentes aos trabalhos [36, 44, 104]. As linhas verticais representam o limite assintótico, nesta escala, para o modelo não-aditivo quando $D = D_0$.

$$\begin{aligned} \frac{d^2 F_{LQ}}{dD^2} &= (\alpha^2 - 2\beta + 4\alpha\beta D + 4\beta^2 D^2) e^{-\alpha D - 2\beta D^2} \\ \frac{d^2 F_q}{dD^2} &= \left(\frac{\gamma^2 - \gamma}{D_0^2} \right) \left(1 - \frac{D}{D_0} \right)^{\gamma-2} \end{aligned} \quad (4.55)$$

Os gráficos da Figura 4.5 ilustram o comportamento dos dois modelos quanto à suas primeiras e segunda derivadas. Os parâmetros utilizados são hipotéticos, embora se aproximem dos valores da literatura ($\alpha = 0,017 \text{ Gy}^{-1}$ e $\beta = 0,002 \text{ Gy}^{-2}$ para o MLQ e $\gamma = 3,5$ e $D_0 = 25 \text{ Gy}$ para o caso não-aditivo). Note que ambos modelos são funções decrescentes com a dose de radiação, possuindo derivadas negativas. Porém, o MLQ possui uma mudança de concavidade para região de baixas doses (ou, mais precisamente, no ponto $D = 4,31 \text{ Gy}$), uma vez que a segunda derivada passa de valores negativos (concavidade voltada para baixo) para valores positivos (concavidade voltada para cima).

A mudança de concavidade do MLQ se torna relevante no cálculo do χ_{red}^2 após o ajuste, pois na região de alta fração de sobrevivência (ou equivalentemente

Figura 4.5: Comparação entre as funções que descrevem o MLQ e o modelo da estatística NE. O primeiro gráfico representa a FS para ambos modelos LQ (azul) e NE (vermelho), conforme as equações 2.3 e 4.39. O segundo gráfico representa a primeira derivada (FS') ou a taxa de crescimento de cada modelo, conforme as equações em 4.54. O terceiro gráfico representa a segunda derivada (FS'') ou a concavidade de cada função, conforme equação 4.55. Os parâmetros são todos hipotéticos e, para o MLQ, correspondem a $\alpha = 0,017 \text{ Gy}^{-1}$ e $\beta = 0,002 \text{ Gy}^{-2}$; já os parâmetros do perfil NE correspondem a $\gamma = 3,5$ e $D_0 = 25 \text{ Gy}$.

na região de baixas doses) as distâncias entre os pontos experimentais e a curva tendem a ser relativamente maiores, já que a FS é maior. Para doses maiores, tanto os pontos experimentais quanto a curva teórica são muito próximos de zero, o que permite uma menor contribuição para o χ^2_{red} . Isso justifica um melhor ajuste do MLQ em relação ao caso não-aditivo.

Uma vez encontrados todos os parâmetros do modelo da estatística de Tsallis para os experimentos (conforme mostra a Tabela 4.2), podemos sintetizá-los todos em apenas um gráfico. Para fazê-lo as frações de sobrevivência medidas são normalizadas pelo seus respectivos valores de γ , na forma $F^{1/\gamma}$ e o resultado é graficado em função da dose também normalizada em termos dos respectivos valores de D_0 , da forma $1 - D/D_0$. Isso nos permite obter uma reta da forma $y = x$. De maneira mais simples devemos ter:

$$F = \left(1 - \frac{D}{D_0}\right)^\gamma \Rightarrow Y = F^{\frac{1}{\gamma}} = \left(1 - \frac{D}{D_0}\right) = X. \quad (4.56)$$

O resultado é mostrado na Figura 4.6. Note que todos os pontos experimentais se agrupam em torno da reta $Y = X$, mostrando uma possível universalidade (tal qual colocam Sotolongo-grau e colaboradores em [3]) na interação da radiação com tecidos, não dependendo da característica da radiação, do perfil de dose, de taxa de dose ou do tipo de tecido. Esse é um achado interessante dos autores, haja visto que a maioria dos modelos que descrevem a sobrevivência são modelos de campo médio (como de Gompertz ou outros exponenciais) que não prevêem o nível zero da população tumoral, ficando este a par de modelos baseados em agentes, autômatos celulares e outros modelos estocásticos. Os experimentos L11 e L25 não são inseridos no gráfico da Figura 4.6, uma vez que os parâmetros para esses ajustes são discrepantes.

4.5 TCP's obtidas a partir da Estatística Não-Extensiva

Conforme vimos no Capítulo 2, o modelo para a TCP proposto por Zaider e Minerbo prevê a evolução temporal do sucesso de um tratamento radioterápico para um conjunto populacional de células idênticas, assumindo crescimento e morte celulares com comportamento exponencial (veja equação 2.19). Para relembrarmos, a função de Zaider e Minerbo para a TCP é escrita como:

$$P(t) = \left[1 - \frac{F(D)e^{(b-d)t}}{1 + bF(D)e^{(b-d)t} \int_0^t \frac{dt'}{F(D)e^{(b-d)t'}}} \right]^{N_0}, \quad (4.57)$$

Figura 4.6: Fração de sobrevivência normalizada em função da dose escalada.

onde b e d são, respectivamente, a taxa de crescimento e morte naturais das células tumorais, $D = D(t) < D_0$, uma função do tempo t que descreve a dose de radiação e $F(D)$ a fração de sobrevivência. No caso de um tumor, temos sempre que a taxa de proliferação b se sobressai em relação à taxa de morte natural d , de tal forma que $b - d = \mu > 0$. Podemos chamar de μ a taxa bruta de crescimento tumoral.

Uma vez que o modelo baseado na estatística de Tsallis para a FS foi definido (equação 4.39), podemos substituí-lo na TCP de ZM para obtermos uma nova TCP, chamada de TCP de ZM da estatística não-extensiva, sendo escrita como:

$$P(t) = \left[1 - \frac{\left(1 - \frac{D(t)}{D_0}\right)^\gamma e^{\mu t}}{1 + b \left(1 - \frac{D(t)}{D_0}\right)^\gamma e^{\mu t} \int_0^t \frac{dt'}{\left(1 - \frac{D(t')}{D_0}\right)^\gamma e^{\mu t'}}} \right]^{N_0}, \quad (4.58)$$

onde, conforme já vimos, $\gamma = (2 - q)/(1 - q)$. $D(t)$ depende diretamente do tipo de protocolo de irradiação, o que implica que esta função pode ser do tipo linear, exponencial ou qualquer outra forma que descreve o processo de irradiação. A forma assumida por $D(t)$ altera diretamente o perfil da TCP devido à integral no

denominador das equações 4.57 ou 4.58. Nas duas subseções que seguem, vamos deduzir as expressões para dois perfis de dose: a linear, que caracteriza perfis de braquiterapia de feixe externo e a exponencial cumulativa, típica de perfis de braquiterapia de alta taxa de dose (com sementes radioativas).

4.5.1 Dose linear

A função linear da dose descreve a maioria dos tratamentos radioterápicos nos quais o perfil da dose acumulada no tumor, como o próprio nome diz, tem um comportamento linear, escrito genericamente como:

$$D(t) = a t , \quad (4.59)$$

onde a taxa de dose, definida como $a = \dot{D}(t)$, é uma constante. A FS toma a forma

$$F(t) = \left(1 - \frac{at}{D_0}\right)^\gamma . \quad (4.60)$$

Os tratamentos que usam desse tipo de dose são conhecidos como braquiterapia de feixe externo, onde o tumor do paciente é irradiado através de fontes naturais, como por exemplo fonte de Co-60, ou por fontes artificiais, como os aceleradores lineares.

Podemos, então, substituir $D(t)$ na equação 4.58, pela expressão da equação 4.59, obtendo

$$P_1 = \left[1 - \frac{\left(1 - \frac{at}{D_0}\right)^\gamma e^{\mu t}}{1 + b \left(1 - \frac{at}{D_0}\right)^\gamma e^{\mu t} I_1(t)} \right]^{N_0} , \quad (4.61)$$

onde $I_1(t)$ representa a integral identificada no denominador da equação 4.58 para o caso da dose linear, sendo escrita como

$$I_1(t) = \int_0^t \frac{dt'}{\left(1 - \frac{at'}{D_0}\right)^\gamma e^{\mu t'}} . \quad (4.62)$$

Temos o interesse em obter uma expressão analítica para a TCP. Vamos resolvê-la separadamente da equação 4.58 por questões de espaço e clareza. Através da transformação de variável,

$$1 - \frac{at'}{D_0} = x \rightarrow t' = \frac{D_0}{a}(1 - x) \rightarrow dt' = -\frac{D_0}{a} dx , \quad (4.63)$$

podemos substituir a expressão de x na equação 4.62, de onde obtém-se:

$$I_1(t) = -\frac{D_0}{a} \int_1^{1-\frac{at}{D_0}} x^{-\gamma} e^{\frac{-\mu D_0}{a}(1-x)} dx . \quad (4.64)$$

A solução da equação 4.64 nos remete à propriedades que envolvem a Função Gama Incompleta (FGI) conforme WolframAlpha [106]. Essa função se encontra, em matemática, na classe de funções ditas especiais, as quais incluem a própria Função Gama, $\Gamma(a)$ [107], uma de suas particularidades. A FGI pode ser escrita como:

$$\Gamma(a, x) = \int_x^\infty t^{a-1} e^{-t} dt , \quad (4.65)$$

de tal forma que $\Gamma(a, 0) = \Gamma(a)$, ou seja, a Função Gama usual.

De maneira genérica, uma integral conforme a seguir, pode ser escrita em termos da FGI,

$$\int x^{-m} e^{\frac{ab}{c}x} dx = -x^{-m} \left(-\frac{ab}{c}x \right)^{m-1} \Gamma \left(1-m, -\frac{ab}{c}x \right) + \text{cte} , \quad (4.66)$$

na qual m e n representam constantes quaisquer e $\Gamma(1-m, -abx/c)$ representa uma FGI.

Se usarmos a equação 4.66 na equação 4.64, notando que $m = \gamma$ e $n = -(\mu D_0)/a$, chegamos ao seguinte resultado:

$$\begin{aligned} I_1(t) &= \frac{D_0}{a} e^{\frac{\mu D_0}{a}} \left[x^{-\gamma} \left(\frac{\mu D_0}{a} x \right)^{\gamma-1} \Gamma \left(-\gamma + 1, \frac{\mu D_0}{a} x \right) \right]_1^{1-\frac{at}{D_0}} \\ &= \left(\frac{D_0}{a} \right)^\gamma e^{\frac{\mu D_0}{a}} \mu^{\gamma-1} \left[\left(1 - \frac{at}{D_0} \right)^{-\gamma} \Gamma \left(1-\gamma, \frac{\mu D_0}{a} \left(1 - \frac{at}{D_0} \right) \right) \right. \\ &\quad \left. - \Gamma \left(1-\gamma, \frac{\mu D_0}{a} \right) \right] . \end{aligned} \quad (4.67)$$

O resultado analítico, conforme expresso na equação 4.67 pode ser comparado como o cálculo numérico direto da equação 4.64. A Figura 4.7 mostra a comparação entre os gráficos de I_l obtidos numericamente e através da equação analítica explícita 4.67. O gráfico também mostra o erro relativo à abordagem analítica descrito por

$$\epsilon = 1 - \frac{I_1(t) \text{ (numérica)}}{I_1(t) \text{ (analítica)}} . \quad (4.68)$$

Figura 4.7: (a) Gráfico para os valores do logaritmo integral $I_1(t)$ numérico (vermelho) e analítico (preto). (b) Erro relativo entre os cálculos numéricos e analíticos. Os parâmetros utilizados para obtenção dos gráficos foram $q = 0,13$, $t_0 = 10$ dias, $\lambda = 9,39 \times 10^{-3} \text{ dia}^{-1}$ e $D_0 = 18 \text{ Gy}$.

Note que as duas abordagens levam a praticamente os mesmos perfis de $I_1(t)$, com um erro relativo desprezível em termos na escala de valores de $I_1(t)$. Além do mais, em regiões de dose próximas de D_0 a FS (dada pela equação 4.60) decresce mais rápido do que cresce $I_1(t)$, de tal forma que o produto $F(D) \times I_1(t)$ no denominador da equação 4.62, seja dominado por $F(t)$.

Sendo assim, podemos escrever analiticamente uma expressão para a TCP de ZM utilizando a FS da estatística não-extensiva com uma dose que varia linearmente no tempo:

$$P_1(t) = \left[1 - \frac{F(D) e^{(b-d)t}}{1 + b F(D) e^{(b-d)t} I_1(t)} \right]^{N_0}, \quad (4.69)$$

onde $F(t)$ é dada pela equação 4.60 e $I_1(t)$ pela 4.67.

4.5.2 Dose exponencial

Tratamentos através de braquiterapia de alta taxa de dose propõem que o tumor do paciente seja irradiado até que este receba uma certa dose D_0 pré-estabelecida. Geralmente, este procedimento se dá com o uso de sementes radioativas cuja taxa de decaimento λ é relativamente alta. O perfil de dose acumulada no tumor em função do tempo é da forma

$$D(t) = A(1 - e^{-\lambda t}), \quad (4.70)$$

sendo A uma constante de proporcionalidade e λ a constante de decaimento do radioisótopo utilizado na irradiação. Por definição $\lambda = \ln 2/T_{1/2}$, onde $T_{1/2}$ representa a meia-vida do radioisótopo. Note que esse perfil de dose que depende do decaimento da fonte radioativa pode ser usado para aproximar o caso linear visto que, para $\lambda t \ll 1$,

$$1 - e^{-\lambda t} \approx \lambda t, \quad (4.71)$$

e neste caso $D(t) = A\lambda t$, ou seja, o termo $A\lambda$ equivale ao coeficiente a da equação 4.59.

Supondo que o tempo necessário para que se acumule no tumor uma certa dose D_0 desejada seja t_0 , devemos ter $A = D_0/(1 - e^{-\lambda t_0})$, na equação 4.70, o que nos permite escrever matematicamente o perfil de dose da seguinte maneira:

$$D(t) = D_0 \left(\frac{1 - e^{-\lambda t}}{1 - e^{-\lambda t_0}} \right). \quad (4.72)$$

Por questão de simplicidade, utilizaremos em boa parte dos cálculos a expressão da equação 4.70, ou seja, sem substituímos o valor da constante A . Se substituímos a expressão para a dose da equação 4.70 na equação 4.58 e considerarmos, por hora, apenas a integral no denominador desta, chamando-a de $I_2(t)$, temos:

$$I_2(t) = \int_0^t \left[1 - \frac{A(1 - e^{-\lambda t'})}{D_0} \right]^{-\gamma} e^{-\mu t'} dt'. \quad (4.73)$$

Se fizermos a seguinte transformação de variável

$$1 - \frac{A(1 - e^{-\lambda t'})}{D_0} = x \Rightarrow dx = \frac{-\lambda A}{D_0} e^{-\lambda t'} dt', \quad (4.74)$$

então, $I_2(t)$ pode ser reescrita como

$$I_2(t) = \frac{-D_0}{\lambda A} \int_1^{1 - \frac{A(1 - e^{-\lambda t})}{D_0}} x^{-\gamma} \left(\frac{D_0}{A} x + 1 - \frac{D_0}{A} \right)^{\frac{\mu}{\lambda} - 1} dx. \quad (4.75)$$

Essa integral possui resultado bem peculiar. Se chamarmos de I a integral indefinida de $I_2(t)$, a equação 4.75 pode ser reescrita de forma genérica como

$$I(x) = \int x^{-a} (bx + c)^k dx, \quad (4.76)$$

que, se compararmos com o integrando da equação 4.75 podemos ver que $a = \gamma$, $b = D_0/A$, $c = 1 - D_0/A$ e $k = \mu/\lambda - 1$. O resultado de $I(x)$ pode ser

escrito em termos da Função Hipergeométrica Gaussiana (FHG) [108], cuja notação corresponde a ${}_2F_1$. A FHG representa uma classe específica dentre as Funções Hipergeométricas, um conjunto de funções chamadas Especiais em Matemática. A FHG possui algumas restrições e peculiaridades que podem ser acompanhados com mais detalhes no Apêndice 2. Em geral essa função pode ser escrita da seguinte forma:

$${}_2F_1(a, b; c; z) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(a)_n (b)_n}{(c)_n} \frac{z^n}{n!} \quad (4.77)$$

desde que $|z| < 1$ e $c \neq 0, -1, -2, \dots$, com

$$(a)_n = \begin{cases} 1 & , \text{ se } n = 0 \\ a(a+1)(a+2)\dots(a+n-1) & , \text{ se } n \neq 0 \end{cases} \quad (4.78)$$

O termo $|z|$ representa qualquer número complexo e os parâmetros $(b)_n$ e $(c)_n$ também são escritos sob o mesma forma que $(a)_n$ na equação 4.78.

Escrevendo, então, o resultado da equação 4.76 em termos da FHG [108], devemos ter

$$I(x) = \frac{x^{1-a}}{1-a} (bx+c)^k \left(\frac{b}{c}x+1\right)^{-k} {}_2F_1\left(1-a, -k; 2-a, \frac{-b}{c}x\right) + C \quad (4.79)$$

Substituindo os valores de a, b, c e k na equação 4.79, escrevemos:

$$I(x) = \frac{D_0 x^{1-\gamma}}{\lambda A (\gamma-1)} \left(\frac{D_0}{A}x+1 - \frac{D_0}{A}\right)^{\frac{\mu}{\lambda}-1} \left(\frac{D_0}{A-D_0}+1\right)^{1-\frac{\mu}{\gamma}} \times {}_2F_1\left(1-\gamma, 1-\frac{\mu}{\lambda}; 2-\gamma, \frac{D_0}{D_0-A}x\right) + C \quad (4.80)$$

Vale ressaltar que expressão para $I(x)$ (equação 4.80), conforme dito anteriormente, corresponde à expressão para $I_2(t)$ (equação 4.75) sem a aplicação dos limites da integração.

Comparados com os parâmetros da equação 4.77, as duas restrições que regem a FHG podem ser reescritas como:

1. se $2-\gamma \neq [0, -1, -2, -3, \dots]$, naturalmente $\gamma \neq [2, 3, 4, 5, \dots]$, o que, por sua vez, implica em $q \neq \left[\frac{1}{2}, \frac{2}{3}, \frac{3}{4}, \frac{4}{5}, \dots\right]$;

2. se $|\frac{D_0 x}{D_0 - A}| < 1$, temos que, como $0 \leq t' < t_0$, então $0 < x \leq 1$ (conforme 4.74). Se substituirmos o valor de A na inequação modular, obtemos $|(1 - e^{\gamma t_0}) x| < 1$, o que nos sugere analisar apenas uma situação, a que $x = 1$, já que este é o seu maior valor e todos os outros serão automaticamente menores. A inequação sugere duas situações distintas:

- (a) $(1 - e^{\lambda t_0}) > 0 \Rightarrow \lambda t_0 < 0$, o que não é possível pois $(\lambda, t_0) > 0$;
- (b) $(1 - e^{\lambda t_0}) < 0 \Rightarrow \lambda t_0 > 0$, o que é válido sempre. Neste caso $-(1 - e^{\lambda t_0}) > 0$, o que implica em $\lambda t_0 < \ln 2$. Em outras palavras, $t_0 < \frac{\ln 2}{\lambda} = T_{1/2}$.

A restrição imposta na situação (b) é facilmente satisfeita do ponto de vista clínico: para um radionuclídeo típico de braquiterapia de alta taxa de dose a meia-vida $T_{1/2}$ é da ordem de meses, enquanto o protocolo de tratamento prevê períodos da ordem de poucas semanas ou mesmo alguns dias [56].

Aplicando, agora, os limites da integração da equação 4.75 na equação 4.80, podemos escrever o resultado final da integral como:

$$I_2(t) = \frac{e^{-\mu t_0}(e^{\lambda t_0} - 1)}{\lambda(\gamma - 1)} \left[\left(\frac{e^{-\lambda t} - e^{-\lambda t_0}}{1 - e^{-\lambda t_0}} \right)^{1-\gamma} {}_2F_1 \left(1 - \gamma, 1 - \frac{\mu}{\lambda}; 2 - \gamma, \frac{e^{-\lambda t_0} - e^{-\lambda t}}{e^{-\lambda t_0}} \right) - {}_2F_1 \left(1 - \gamma, 1 - \frac{\mu}{\lambda}; 2 - \gamma, \frac{e^{-\lambda t_0} - 1}{e^{-\lambda t_0}} \right) \right]. \quad (4.81)$$

Este resultado pode ser verificado através da integração numérica equação 4.75, comparando-o com a equação 4.81. Também é possível analisar o caso particular (meramente matemático, mas não impossível clinicamente) em que a taxa de crescimento tumoral é igual à constante de decaimento do radioisótopo, ou seja, $\mu = \lambda$.

A verificação numérica de 4.81 é obtida definindo-se o erro relativo dado pela fórmula

$$\epsilon = 1 - \frac{I_2(t) \text{ (numérica)}}{I_2(t) \text{ (analítica)}}. \quad (4.82)$$

A Figura 4.8(a) apresenta a comparação entre as formas numérica e analítica de $I_2(t)$ e a Figura 4.8(b) representa o desvio relativo ϵ , conforme a equação 4.82.

Pode-se observar que ambas fórmulas (numérica e analítica) de se calcular $I_2(t)$ levam praticamente a resultados coincidentes: na Figura 4.8(a) os gráficos dos

Figura 4.8: (a) Integrais $I(t)$ analítica (vermelho contínuo) e numérica (preto pontilhado). (b) Erro relativo $\epsilon(t)$. Os parâmetros utilizados para obtenção dos gráficos foram $q = 0,13$, $t_0 = 10$ dias, $\lambda = 9,39 \times 10^{-3} \text{ dia}^{-1}$, $\mu = 0,0273 \text{ dia}^{-1}$ e $D_0 = 18 \text{ Gy}$.

dois cálculos se sobrepõem e na Figura 4.8(b) o desvio relativo é desprezível. Note que ambas integrais divergem quando as doses de radiação se aproximam de D_0 (ou equivalentemente o tempo t se aproxima de t_0), o limiar para o qual nenhuma célula sobrevive. Nesse regime de dose a fração de sobrevivência que multiplica esta integral no denominador da equação 4.57 já está muito próxima de zero (e de fato é zero quando $t = t_0$), anulando a magnitude da integral.

Para verificar o caso particular em que $\mu = \lambda$ na equação 4.75, reescrevemos $I_2(t)$ da seguinte forma:

$$I_3(t) = \frac{-D_0}{\lambda A} \int_1^{1 - \frac{A(1 - e^{-\lambda t})}{D_0}} x^{-\gamma} dx. \quad (4.83)$$

Como, necessariamente, $\gamma \geq 2$, recaímos numa integração polinomial, cujo resultado pode ser escrito como:

$$I_3(t) = \frac{1 - e^{-\lambda t_0}}{\lambda(\gamma - 1)} \left[\left(1 - \frac{1 - e^{-\lambda t}}{1 - e^{-\lambda t_0}} \right)^{1-\gamma} - 1 \right], \quad (4.84)$$

onde o subíndice 3 em $I_3(t)$ refere-se ao caso em que $\mu = \lambda$.

Por outro lado, reescrevemos 4.80 em termos da série hipergeométrica como:

$$I(x) = \frac{1 - e^{-\lambda t_0}}{\lambda(\gamma - 1)} x^{1-\gamma} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(1 - \gamma)_n (1 - \frac{\mu}{\lambda})_n}{(2 - \gamma)_n} \left(\frac{D_0 x}{D_0 - A} \right)^n \frac{1}{n!}; \quad (4.85)$$

onde os termos na forma $(a)_n$ são descritos em termos do fatorial crescente, como mostra a equação 4.78. No somatório de 4.85, note que, exceto pelo primeiro termo, em que $(1 - \mu/\lambda)_0 = 1$, todos os demais termos nulos para $\mu = \lambda$, pois $(1 - \mu/\lambda)_n = 0$ para $\mu = \lambda$, $n \geq 1$. Sendo assim, a integral $I(x)$ da equação 4.85 é simplesmente escrita como

$$I_4(t) = \frac{1 - e^{-\lambda t_0}}{\lambda(\gamma - 1)} x^{1-\gamma}. \quad (4.86)$$

Aplicando-se os limites de integração de 4.75 em 4.86, obtemos

$$I_4(t) = \frac{1 - e^{-\lambda t_0}}{\lambda(\gamma - 1)} \left[\left(1 - \frac{1 - e^{-\lambda t}}{1 - e^{-\lambda t_0}} \right)^{1-\gamma} - 1 \right], \quad (4.87)$$

resultado este exatamente igual à equação 4.84. Isso verifica a solução 4.81, expressa em termos da função hipergeométrica para o caso particular $\mu = \lambda$.

Finalmente escrevemos uma expressão analítica para a TCP conforme a equação 4.58 utilizando um perfil exponencial para a dose:

$$P_2 = \left[1 - \frac{\left(\frac{e^{-\lambda t} - e^{-\lambda t_0}}{1 - e^{-\lambda t_0}} \right)^{\gamma} e^{\mu t}}{1 + \mu \left(\frac{e^{-\lambda t} - e^{-\lambda t_0}}{1 - e^{-\lambda t_0}} \right)^{\gamma} e^{\mu t} I_2(t)} \right]^{N_0}, \quad (4.88)$$

com $I_2(t)$ dada pela equação 4.81.

4.5.3 Comportamento gráfico da TCP utilizando modelo LQ e estatística de Tsallis

Nesta subseção utilizamos alguns parâmetros obtidos a partir de dados experimentais na literatura para comparar o comportamento de duas abordagens para a TCP: uma obtida a partir do modelo LQ [13] e outra a partir da estatística não-extensiva para a FS, conforme mostra a equação 4.88. Também utilizamos a expressão analítica que descreve a TCP-ZM a partir da FS descrita pela estatística de Tsallis, conforme da equação 4.58 para verificar como a função se comporta em relação ao parâmetro q de Tsallis.

Como os modelos de TCP's são um instrumento de análise para protocolos clínicos de irradiação, nos gráficos que seguem atentamos para um destes protocolos:

o fracionamento de uma dose total de 58 Gy com doses diárias de 2 Gy, aplicadas uma vez ao dia, tal qual descrevem Reuther e colaboradores [59] com a modificação de que o tratamento é continuado nos finais de semana. Esse tipo de tratamento é típico em protocolos de radioterapia para pacientes com câncer de próstata.

Embora tenhamos dado considerável enfoque para a TCP-ZM (utilizando o MLQ e a abordagem não-aditiva para a FS), existem outros formalismos para se descrever a TCP, dentre as quais podemos destacar a TCP Poissoniana, a TCP Binomial e a de Dawson e Hillen, que classifica as células em compartimentos, conforme já mencionado no Capítulo 2. Cada uma dessas abordagens possui suas especificidades, tornando-se mais prática ou realista, dependendo do protocolo ou tumor [1].

A TCP Poissoniana (descrita no Capítulo 2) é talvez uma das abordagens mais simples, sendo capaz de descrever bem a dinâmica radiobiológica quando a taxa de proliferação das células tumorais é suficientemente baixa e o número de células tumorais alto. Reescrevendo-a:

$$P_p(t) = e^{-N_0 F(D(t))} , \quad (4.89)$$

onde $F(D(t))$ pode ser qualquer função da dose – que por sua vez é função do tempo – que descreve a fração de células sobreviventes com a radiação. Sendo assim, esta função pode ser tanto a descrita pelo MLQ quanto a descrita pelo modelo advindo da estatística de Tsallis.

As Figuras 4.9 e 4.10 mostram os comportamentos das TCP's Poissoniana e de Zaider-Minerbo, como funções do tempo e da dose, respectivamente, para o protocolo acima mencionado. Os parâmetros utilizados são os mesmos mostrados na Tabela 4.2, para o experimento L01, e a dose utilizada corresponde à exponencial cumulativa descrita na subseção 4.5.2.

Enquanto na Figura 4.9 a TCP é ajustada em função do tempo, na Figura 4.10 temos a mesma em função da dose. Note que as TCPs escritas em termos da EN (tanto em função do tempo, quanto em função da dose) atingem o sucesso (probabilidade de erradicação 1.0) em menos tempo e dose que as descritas pelo MLQ.

Esse resultado vai de encontro às expectativas, uma vez que o decrescimento

Figura 4.9: Probabilidade de controle tumoral em função do tempo. A linha contínua vermelha representa a TCP de Zaider-Minerbo com a abordagem não-aditiva para a FS e a azul com o MLQ. A linha tracejada verde representa a TCP Poissoniana com a abordagem não-aditiva para a FS e a preta com o MLQ.

Figura 4.10: Probabilidade de controle tumoral em função da dose depositada no tumor. A linha contínua vermelha representa a TCP de Zaider-Minerbo com abordagem não-aditiva para a FS e a azul com o MLQ. A linha tracejada verde representa a TCP Poissoniana com o modelo derivado da estatística não-aditiva para a FS e a preta com o MLQ.

conforme no caso não-aditivo para FS é quase sempre mais acentuado do que o do MLQ. Basta observarmos as linhas verticais que correspondem a D_0 nos gráficos da Figura 4.4, indicando a dose limite acima da qual nenhuma célula tumoral sobrevive. Outrossim, a abordagem não-aditiva prevê, exatamente, a extinção das células tumorais para um limiar de dose finito, o que implica automaticamente na extinção também num tempo finito: o tempo t_0 tal que $D(t_0) = D_0$. Note que para este tipo de tumor submetido e protocolo de tratamento a dose $D_0 = 19,5$ Gy é atingida antes que se termine o tempo previamente estipulado (que previa um total de dose de 58 Gy sobre o tumor).

Embora essa informação pareça redundante, é importante destacá-la uma vez que, para o MLQ, embora se atinja o limite de 58 Gy, o tumor ainda existe e está sujeito à repopulação ou crescimento.

No gráfico da Figura 4.9, notam-se os degraus que compõem a evolução da TCP. Cada platô do degrau corresponde ao período em que o tumor ficou privado de irradiação e nesse instante a taxa de crescimento se sobressai à de morte. O protocolo utilizado nas simulações prevê que o paciente deve ser irradiado uma vez ao dia (mais exatamente ao meio dia) por um intervalo de 10 min no qual a FS diminui e automaticamente a probabilidade de sucesso aumenta.

Já no gráfico da Figura 4.10 (TCP x dose), a curva se mostra mais suave, uma vez que a dependência da dose cumulativa omite a dependência direta com o tempo. Em ambos casos nota-se que as TCPs (Poissoniana e de Zaider-Minermbo) cuja FS é descrita pela estatística são mais íngremes, com crescimento mais acentuado.

A TCP-ZM (e mesmo a poissoniana) escrita da estatística não-extensiva torna-se mais íngreme a medida que o valor de q se aproxima da unidade. Como vimos na equação 4.46, quanto mais q se aproxima da unidade, no limite de doses baixas, mais a FS da estatística de Tsallis pode ser aproximada pelo MLQ, onde os parâmetros α e β passam a ter valores altos. No limite em que $q \rightarrow 1$, os valores de α e β correspondentes a um dado q são suficientemente altos a ponto de qualquer delta de dose ser suficiente para erradicar o tumor. O gráfico da Figura 4.11 mostra esse comportamento através dos tempos em que a TCP atinge 50% de sucesso em função do parâmetro q de Tsallis. Note que o comportamento da TCP é praticamente o mesmo até valores de $q \approx 0,6$ quando se torna altamente sensível

a este. As respectivas TCPs computadas no tempo são mostradas na Figura 4.12. Note que a medida que $q \rightarrow 1$ as curvas se aproximam do ponto $t = 0$, ou seja, o sucesso do tratamento é antecipado.

Figura 4.11: Tempo para o qual a TCP, equação 4.58 corresponde a 50% do sucesso de tratamento. Cálculos realizados considerando-se os parâmetros $\lambda = 6,52 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$, $\mu = 18,96 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$, $N_0 = 10^6$ células, $D_0 = 18 \text{ Gy}$, $t_0 = 10$ dias.

Figura 4.12: TCPs em função do tempo para diferentes parâmetros q s de Tsallis. Cada cor representa um valor para q conforme mostra a legenda da figura.

4.6 Conclusões

Neste capítulo, mostramos de maneira detalhada a obtenção da fração de células sobreviventes a radiações a partir da estatística não-extensiva de Tsallis conforme propõem Sotolongo-grau e colaboradores [3]. Chamamos essa abordagem de estatística não-extensiva para a FS e utilizamos 37 dados experimentais da literatura para ajustar esta abordagem e compará-la com o MLQ (consolidado na literatura). A comparação foi realizada através da qualidade de ajuste aferida pelo qui-quadrado reduzido (χ_R^2). Mostramos que, para vários experimentos *in vitro*, os ajustes da FS no cenário não-aditivo se apresentaram tão satisfatórios quando os do MLQ, sendo que cada modelo possui vantagens específicas. Ao passo que o MLQ ajusta melhor os pontos experimentais em regiões de baixas doses, devido à sua flexibilidade de concavidade (veja a Figura 4.5), o caso não-aditivo prevê a extinção total das células tumorais e isto ocorre para doses consideravelmente menores que os limiares advindos do MLQ. Enquanto o MLQ representa uma abordagem mais completa, incluindo o modelo linear para a FS, a abordagem NE se apresenta como uma generalização do MLQ, o qual é recuperado no limite não-aditivo (quando $q \rightarrow 1$).

Utilizando a TCP proposta por Zaider e Minerbo [13] e a poissoniana, obtivemos suas expressões analíticas utilizando a FS do formalismo de Tsallis para o caso em que a dose é uma função linear no tempo e para o caso em que esta é uma função exponencial no tempo. Esses dois perfis de dose representam boa parte dos perfis utilizados em protocolos clínicos, os quais incorporam cálculos de TCPs na definição de planos de tratamento. Obtivemos as expressões analíticas para a TCP-ZM em termos de funções matemáticas bem conhecidas, como a Função Gama Incompleta (equações 4.67 e 4.69) e como a Função Hipergeométrica Gaussiana (equações 4.81 e 4.88). Comparamos estas TCPs (de ZM e poissoniana) com as escritas em termos do MLQ, mostrando que ambas são boas ferramentas para se avaliarem protocolos, sendo que as descritas pela estatística de Tsallis tendem a atingir o sucesso do tratamento (TCP=1,0) de forma antecipada.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

NESTE trabalho realizamos um extenso estudo de modelos e formulações em radiobiologia que descrevem a fração de células sobreviventes à radiação e a Probabilidade de Controle Tumoral. Inicialmente foram apresentados alguns resultados advindos de uma colaboração durante meu estágio na Universidade de Alberta, no Canadá, no ano de 2010, onde são comparadas diferentes abordagens para a TCP: simulação Monte Carlo, o modelo Poissoniano, o modelo de Zaider-Minerbo e os seus equivalentes de dois compartimentos (modelo de Dawson e Hillen). Esta análise mostrou que, em se tratando de tumores de baixa proliferação (próstata, fígado, dentre outros), o modelo Poissoniano de um compartimento é tão eficaz para indicar um protocolo de tratamento quanto o método de Monte Carlo ou modelos mais sofisticados, tais quais os modelos ZM e DH. Para tumores de rápida proliferação as células se encontram ativas (sofrendo mitose) na maior parte do tempo. Neste caso o modelo DH se apresenta mais realista, pois inclui em sua formulação o compartimento ativo.

Na segunda parte da tese propusemos um teste estatístico capaz de prever no início do tratamento se este evoluirá para cura ou para não-cura. Os dados usados para o teste foram gerados a partir de simulação Monte Carlo do modelo de DH para a TCP. Neste teste, a variável estatística corresponde à fração de células sobreviventes no segundo dia de radioterapia e está vinculada ao prognóstico do tratamento. Os resultados mostram que é possível escolher limiares da FS para os quais as decisões sobre o prognóstico são ótimas. No âmbito clínico, a prognose a curto prazo pode trazer mais segurança nas escolhas dentre as estratégias radioterápicas e permitir a mudança rápida de procedimentos antes da exposição

excessiva do paciente à radiação. Como perspectiva, sugere-se o uso de dados clínicos e/ou experimentais como uma proposta de validação do método aqui apresentado. Neste estudo, o ruído inserido na dose teve um caráter geral que inclui aspectos espaciais, diferentes morfologias tumorais e perfis de pacientes. Dessa forma, encorajamos estudos que envolvam uma análise mais detalhada na qual se contabiliza a influência desses aspectos, principalmente a distribuição espacial da dose depositada. Outrossim, a análise da qualidade do teste, através da curva ROC, pode ser estendida para ruídos de dose não gaussianos.

Na terceira parte, utilizando a estatística de Tsallis, desenvolvemos em detalhes os cálculos que reproduzem a formulação de Sotolongo-grau e colaboradores [3] para a fração de células sobreviventes a radiações. Esta formulação foi utilizada para ajuste da FS, comparando-se este com o do MLQ para vários dados experimentais da literatura, estendendo-se assim, estudos prévios [3].

Mostramos que, em geral, as qualidades dos ajustes (escritas pelo qui-quadrado reduzido) da formulação não-extensiva são tão satisfatórias quanto os ajustes do MLQ: se por um lado o MLQ ajusta melhor os pontos experimentais em regiões de baixas doses (devido à sua flexibilidade, veja a Figura 4.5), a formulação não-extensiva permite modelar a extinção total das células tumorais para doses consideravelmente menores que os limiares advindos do MLQ. Enquanto o MLQ inclui o modelo linear para a FS, a abordagem não-aditiva se apresenta como uma generalização do MLQ, o qual é recuperado no limite $q \rightarrow 1$.

Como perspectiva, estes estudos teóricos podem ser verificados com mais dados experimentais. Um controle laboratorial maior na contagem de células para baixas FS (inclusive para FS=0) permitiria uma validação experimental da dose D_0 (tal qual prevê a abordagem não-extensiva). As avaliações experimentais podem ser estendidas visando-se relacionar os parâmetros γ e D_0 com a morfologia dos tecidos tumorais e as características da radiação utilizada, assim como é feito com os parâmetros α e β do MLQ [36, 44]. Uma vez que a FS pode ser descrita a partir de formalismos termodinâmicos (maximização da entropia do sistema), tanto no caso clássico como para o caso não-aditivo, é interessante identificar parâmetros como a constante de Boltzmann, k_B , que podem trazer novos conhecimentos sobre os fenômenos radiobiológicos.

Utilizamos a fórmula de Tsallis na FS para obter expressões analíticas da TCP de Zaider-Minerbo [13] nos dois casos de perfis de dose comuns na radioterapia: o radiação de feixe externo e o de braquiterapia. Para a radiação de feixe externo, a TCP foi escrita em termos da função Gama Incompleta; para braquiterapia, em termos da função Hipergeométrica Gaussiana. A partir de ajustes a dados experimentais da literatura, comparamos estas TCP's com as obtidas usando-se o MLQ. Os resultados mostram que a TCP usando-se a estatística não prevê um controle tumoral mais rápido. Este comportamento é esperado pois, para FS descrita pela estatística de Tsallis, a erradicação do tumor ocorre para limiares finitos de dose (D_0), enquanto que para o MLQ, é necessário uma dose infinita para reduzir a FS a zero e obter o controle tumoral.

Embora os formalismos apresentados para os modelos de TCP sejam bem elaborados e extremamente úteis em radiobiologia, não foram contabilizados aspectos que regulam a dinâmica tumoral, como por exemplo o regime de oxigenação no tumor, a demanda de nutrientes, a vascularização, a resposta do sistema imunológico e a própria carcinogênese do tumor. Encorajamos estudos que incluam tais aspectos, pois estes contribuem para TCP's mais realistas, que podem trazer novos conhecimentos para além da comparação de protocolos clínicos.

Tsallis propôs uma generalização das funções logarítmicas e exponenciais [109], em 1994, em termos do parâmetro q , advindo da formulação não-extensiva da Mecânica Estatística. Propriedades aritméticas e geométricas desta generalização têm sido recentemente estudadas por Martinez e colaboradores [110]. Uma vez que a fração de sobrevivência da equação 4.39 é escrita em termos do parâmetro q , sua expressão pode eventualmente ser descrita em termos dessas funções generalizadas, possibilitando interpretações geométricas sobre sua formulação. Não obstante, as expressões para a TCP, equações 4.69 e 4.88, podem adquirir formas mais compactas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] J. Gong, M. M. Santos, C. Finlay, and T. Hillen. Are More Complicated Tumor Control Probability Models Better? *Mathematical Medicine and Biology*, 30(1):1–19, October 2011. doi: 10.1093/imammb/dqr023.
- [2] M. M. Santos and U. P. C. Neves. ROC Analysis in Radiotherapy: a TCP Model-Based Test. *Open Journal of Applied Sciences*, 03(02):186–193, Jun 2013. doi: 10.4236/ojapps.2013.32025.
- [3] O. Sotolongo-Grau, D. Rodriguez-Perez, J. C. Antoranz, and O. Sotolongo-Costa. Tissue Radiation Response with Maximum Tsallis Entropy. *Physical Review Letters*, 105(15):158105, October 2010. doi: 10.1103/PhysRevLett.105.158105.
- [4] P. Boyle and B. Levin. World Cancer Report. Technical report, International Agency for Research on Cancer, 2008.
- [5] P. Anand, A. B. Kunnumakara, C. Sundaram, K. B. Harikumar, S. T. Tharakan, O. S. Lai, B. Sung, and B. B. Aggarwal. Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes. *Pharmaceutical Research*, 25(9):2097–2116, September 2008. doi: 10.1007/s11095-008-9661-9.
- [6] H. Wakimoto, S. Kesari, C. J. Farrell, W. T. Curry, C. Zaupa, M. Agbi, T. Kuroda, A. Stemmer-Rachamimov, K. Shah, T.-C. Liu, D. S. Jeyaretna, J. Debasitis, J. Pruszk, R. L. Martuza, and S. D. Rabkin. Human Glioblastoma-Derived Cancer Stem Cells: Establishment of Invasive Glioma Models and Treatment with Oncolytic Herpes Simplex Virus Vectors. *Cancer Research*, 69(8):3472–3481, April 2009. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3886.

- [7] R. Stoyanova, K. Huang, K. Sandler, H. Cho, S. Carlin, P. B. Zanzonico, J. A. Koutcher, and E. Ackerstaff. Mapping Tumor Hypoxia In Vivo Using Pattern Recognition of Dynamic Contrast-enhanced MRI Data. *Translational Oncology*, 5(6):437–U114, December 2012. doi: 10.1593/tlo.12319.
- [8] P. Kucharzewska, H. C. Christianson, J. E. Welch, K. J. Svensson, E. Fredlund, M. Ringner, M. Morgelin, E. Bourseau-Guilmain, J. Bengzon, and M. Belting. Exosomes reflect the hypoxic status of glioma cells and mediate hypoxia-dependent activation of vascular cells during tumor development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(18):7312–7317, April 2013. doi: 10.1073/pnas.1220998110.
- [9] A. L. Maas, S. L. Carter, E. P. Wileyto, J. Miller, M. Yuan, G. Yu, A. C. Durham, and T. M. Busch. Tumor Vascular Microenvironment Determines Responsiveness to Photodynamic Therapy. *Cancer Research*, 72(8):2079–2088, April 2012. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3744.
- [10] E. W. Stiegelmeier. Modelagem matemática com crescimento de tumores através da radioterapia. Master’s thesis, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, 2007.
- [11] M. S. A. Sanchez. *Verificação 3D da distribuição da dose em radiocirurgia estereotáxica através de simulação Monte Carlo e dosimetria por ressonância magnética nuclear*. PhD thesis, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, May 2013.
- [12] D. Hanahan and R. A. Weinberg. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5):646–674, March 2011. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [13] M. Zaider and G. N. Minerbo. Tumour control probability: a formulation applicable to any temporal protocol of dose delivery. *Physics In Medicine and Biology*, 45(2):279–293, February 2000. doi: 10.1088/0031-9155/45/2/303.
- [14] A. Dawson and T. Hillen. Derivation of the tumour control probability (TCP)

- from a cell cycle model. *Computational & Mathematical Methods in Medicine*, 7(2-3):121–141, 2006. doi: 10.1080/10273660600968937.
- [15] N. A. Stavreva, P. V. Stavrev, B. Warkentin, and B. G. Fallone. Investigating the effect of cell repopulation on the tumor response to fractionated external radiotherapy. *Medical Physics*, 30(5):735–742, May 2003. doi: 10.1118/1.1567735.
- [16] J. A. Horas, O. R. Olguin, and M. G. Rizzotto. Examining the validity of Poissonian models against the birth and death TCP model for various radiotherapy fractionation schemes. *International Journal of Radiation Biology*, 86(8):711–717, August 2010. doi: 10.3109/09553001003734618.
- [17] M. Joiner and A. van der Kogel. *Basic Clinical Radiobiology*. Edward Arnold Publishers, 4th edition, 2009.
- [18] N. R. Datta, M. Samiei, and S. Bodis. Radiation Therapy Infrastructure and Human Resources in Low- and Middle-Income Countries: Present Status and Projections for 2020. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 89(3):448–457, July 2014. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.03.002.
- [19] L. Jing and Y. Jinming. Progress of radiation oncology: known and unknown. *Chinese Medical Journal*, 127(11):2173–2179, June 2014. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20122404.
- [20] A. H. Bild, G. Yao, J. T. Chang, Q. L. Wang, A. Potti, D. Chasse, M. B. Joshi, D. Harpole, J. M. Lancaster, A. Berchuck, J. A. Olson, J. R. Marks, H. K. Dressman, M. West, and J. R. Nevins. Oncogenic pathway signatures in human cancers as a guide to targeted therapies. *Nature*, 439(7074):353–357, January 2006. doi: 10.1038/nature04296.
- [21] S. A. Rosenberg, P. Spiess, and R. Lafreniere. A New Approach To the Adoptive Immunotherapy of Cancer With Tumor-infiltrating Lymphocytes. *Science*, 233(4770):1318–1321, September 1986. doi: 10.1126/science.3489291.
- [22] R. R. Oliveira, F. S. Ferreira, E. R. Cintra, L. C. Branquinho, A. F. Bakuzis, and M. Eliana. Magnetic Nanoparticles and Rapamycin Encapsulated into

- Polymeric Nanocarriers. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 8(2):193–201, April 2012. doi: 10.1166/jbn.2012.1384.
- [23] C. K. kuhl, S. Schradling, C. C. Leutner, N. Morakkabati-Spitz, E. Wardelmann, R. Fimmers, W. Kuhn, and H. H. Schild. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 23(33): Amer Soc Clin Oncol, November 2005. doi: 10.1200/JCO.2004.00.4960.
- [24] S. Antoszczyk, M. Spyra, V. F. Mautner, A. Kurtz, A. O. Stemmer-Rachamimov, R. L. Martuza, and S. D. Rabkin. Treatment of orthotopic malignant peripheral nerve sheath tumors with oncolytic herpes simplex virus. *Neuro-oncology*, 16(8):1057–1066, August 2014. doi: 10.1093/neuonc/not317.
- [25] D. Rades, S. Huttenlocher, A. Bajrovic, J. H. Karstens, I. A. Adamietz, N. Kazic, V. Rudat, and S. E. Schild. Surgery Followed By Radiotherapy Versus Radiotherapy Alone For Metastatic Spinal Cord Compression From Unfavorable Tumors. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 81(5):E861–E868, December 2011. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.056.
- [26] P. J. Nilson, B. van Etten, A. P. Geke, L. Pahlman, C. J. H. van de Velde, R. G. H. Beets-Tan, L. Blomqvist, J. C. Beukema, E. Kapiteijn, C. A. M. Marijnen, I. D. Nagtegaal, T. Wiggers, and B. Glimelius. Short-course radiotherapy followed by neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer - the RAPIDO trial. *Bmc Cancer*, 13:279, June 2013. doi: 10.1186/1471-2407-13-279.
- [27] S. Hu-Lieskovan, L. Robert, B. H. Moreno, and A. Ribas. Combining Targeted Therapy With Immunotherapy in BRAF-Mutant Melanoma: Promise and Challenges. *Journal of Clinical Oncology*, 32(21):2248–2254, July 2014. doi: 10.1200/JCO.2013.52.1377.
- [28] J. W. Boag. The time scale in radiobiology. In O. F. Nygaard, H. I. Adler, and W. K. Sinclair, editors, *Proceedings of the 5th International Congress of*

- Radiation Research*, pages 9–29. Radiation Research, New York: Academic Press, 1975.
- [29] G. J. Kutcher and C. Burman. Calculation of Complication Probability Factors For Non-uniform Normal Tissue Irradiation - the Effective Volume Method. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 16(6): 1623–1630, June 1989.
- [30] R. L. Warters and K. G. Hofer. Radionuclide Toxicity In Cultured Mammalian-cells - Elucidation of Primary Site For Radiation-induced Division Delay. *Radiation Research*, 69(2):348–358, 1977. doi: 10.2307/3574442.
- [31] T. M. Pawlik and K. Keyomarsi. Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 59(4):928–942, July 2004. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.03.005.
- [32] E. P. Rogakou, D. R. Pilch, A. H. Orr, V. S. Ivanova, and W. M. Bonner. DNA double-stranded breaks induce histone H2AX phosphorylation on serine 139. *Journal of Biological Chemistry*, 273(10):5858–5868, March 1998. doi: 10.1074/jbc.273.10.5858.
- [33] A. J. Mundt, J. C. Roeske, T. D. Chung, and R. R. Weichselbaum. Biologic Basis of Radiation Therapy. Online, 2003.
- [34] A. Solberg, O. A. O. Haugen, T. Alarcon, A. Bergh, I. Tasdemir, G. Ahlgren, A. Widmark, and A. Angelsen. Residual Prostate Cancer In Patients Treated With Endocrine Therapy With Or Without Radical Radiotherapy: A Side Study of the Spcg-7 Randomized Trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 80(1):55–61, May 2011. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.01.072.
- [35] I. L. Gulllou. Finding a needle in a haystack: How RecA slides in to the rescue, December 2012. URL <http://achemicallife.wordpress.com/2012/12/22/how-reca-slides-in-to-the-rescue/>. Pesquisado em 07/09/2014.
- [36] M. L. Garcia, D. E. David, and G. P. Raaphorst. Alpha/beta ratio: A dose range dependence study. *International Journal of Radiation Oncology Biology*

- Physics*, 67(2):Canadian Org Med Phys; Canadian Coll Phys Med, February 2007. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.10.017.
- [37] T. W. Griffin, A. Wambersie, G. Laramore, and J. Castro. High Let - Heavy Particle Trials. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 14:S83–S92, June 1988.
- [38] B. Marples, B. G. Wouters, S. J. Collis, A. J. Chalmers, and M. C. Joiner. Low-dose hyper-radiosensitivity: A consequence of ineffective cell cycle arrest of radiation-damaged G(2)-phase cells. *Radiation Research*, 161(3):247–255, March 2004. doi: 10.1667/RR3130.
- [39] A. J. Mason, V. Giusti, S. Green, P. M. af Rosenschold, T. D. Beynon, and J. W. Hopewell. Interaction between the biological effects of high- and low-LET radiation dose components in a mixed field exposure. *International Journal of Radiation Biology*, 87(12):1162–1172, December 2011. doi: 10.3109/09553002.2011.624154.
- [40] J. C. Bloch. *Avaliação de técnicas radioterápicas conformacionais utilizando critérios físicos e biológicos*. PhD thesis, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Jul 2012.
- [41] O. Sotolongo-Grau, D. Rodriguez-Perez, J. C. Antoranz, and O. Sotolongo-Costa. Non-extensive radiobiology. *Bayesian Inference and Maximum Entropy Methods In Science and Engineering*, 1305:Ctr Natl Rech Sci; Inst Natl Rech Informat Automat; Edwin T Jaynes IntEOLEOLCtr Bayesian Methods & Maximum; DIGITEO; MaxEnt Workshops Inc; ProBAYES;EOLEOLESIEE, Univ Paris Est; SUPELEC; Univ Paris Sud, 2010.
- [42] W. K. Sinclair. The shape of radiation survival curves of mammalian cells cultured in vitro. *Biophysical Aspects of Radiation Quality, International Atomic Energy Agency, Technical Reports Series*, 58:21–43, 1966.
- [43] G. G. Steel, J. D. Down, J. H. Peacock, and T. C. Stephens. Dose-rate effects

- and the repair of radiation damage. *Radiotherapy and Oncology*, 5:221–231, 1986.
- [44] G. G. Steel. Cellular-sensitivity To Low Dose-rate Irradiation Focuses the Problem of Tumor Radioresistance. *Radiotherapy and Oncology*, 20(2):71–83, February 1991.
- [45] G. G. Steel, J. M. Deacon, G. M. Duchesne, A. Horwich, L. R. Kelland, and J. H. Peacock. The dose-rate effect in human tumour cells. *Radiotherapy and Oncology*, 9:299–310, 1987.
- [46] L. M. Garcia, J. Leblanc, D. Wilkins, and G. P. Raaphorst. Fitting the linear-quadratic model to detailed data sets for different dose ranges. *Physics In Medicine and Biology*, 51(11):2813–2823, June 2006. doi: 10.1088/0031-9155/51/11/009.
- [47] H. H. Rossi and M. Zaider. Compound Dual Radiation Action .1. General-aspects. *Radiation Research*, 132(2):178–183, November 1992. doi: 10.2307/3578524.
- [48] D. J. Carlson, R. D. Stewart, X. A. Li, K. Jennings, J. Z. Wang, and M. Guerrero. Comparison of in vitro and in vivo alpha/beta ratios for prostate cancer. *Physics In Medicine and Biology*, 49(19):PII S0031–9155(04)82707–6, October 2004. doi: 10.1088/0031-9155/49/19/003.
- [49] J. T. Leith, L. Quaranto, G. Padfield, S. Michelson, and A. Hercbergs. Radiobiological Studies of Pc-3 and Du-145 Human Prostate-cancer Cells - X-ray-sensitivity Invitro and Hypoxic Fractions of Xenografted Tumors Invivo. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 25(2):283–287, January 1993.
- [50] E. L. Travis and S. L. Tucker. Isoeffect Models and Fractionated Radiation-therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 13(2):283–287, February 1987.
- [51] R. K. Sachs, W. F. Heidenreich, and D. J. Brenner. Dose timing in tumor radiotherapy: Considerations of cell number stochasticity. *Mathematical*

- Biosciences*, 138(2):131–146, December 1996. doi: 10.1016/S0025-5564(96)00128-9.
- [52] A. Maler and F. Lutscher. Cell-cycle times and the tumour control probability. *Mathematical Medicine and Biology-a Journal of the Ima*, 27(4):313–342, December 2010. doi: 10.1093/imammb/dqp024.
- [53] A. K. Laird. Dynamics of Tumor Growth. *British Journal of Cancer*, 18(3): 490–&, 1964. doi: 10.1038/bjc.1964.55.
- [54] H. H. Lloyd. Estimation of Tumor-cell Kill From Gompertz Growth-curves. *Cancer Chemotherapy Reports Part 1*, 59(2):267–277, 1975.
- [55] G. F. Brunton and T. E. Wheldon. The Gompertz Equation and the Construction of Tumor-growth Curves. *Cell and Tissue Kinetics*, 13(4): 455–460, 1980. doi: 10.1111/j.1365-2184.1980.tb00486.x.
- [56] T. Hillen, G. D. Vries, J. F. Gong, and C. Finlay. From cell population models to tumor control probability: Including cell cycle effects. *Acta Oncologica*, 49 (8):1315–1323, November 2010. doi: 10.3109/02841861003631487.
- [57] H. Hatzikirou, L. Brusch, C. Schaller, M. Simon, and A. Deutsch. Prediction of traveling front behavior in a lattice-gas cellular automaton model for tumor invasion. *Computers & Mathematics With Applications*, 59(7):2326–2339, April 2010. doi: 10.1016/j.camwa.2009.08.041.
- [58] H. Kempf, M. Bleicher, and M. Meyer-Hermann. Spatio-temporal cell dynamics in tumour spheroid irradiation. *European Physical Journal D*, 60 (1):177–193, October 2010. doi: 10.1140/epjd/e2010-00178-4.
- [59] A. M. Reuther, T. R. Willoughby, and P. Kupelian. Toxicity After Hypofractionated External Beam Radiotherapy (70 Gy At 2.5 Gy Per Fraction) Versus Standard Fractionation Radiotherapy (78 Gy At 2.0 Gy Per Fraction) for Localized Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 54(Suppl.1):187–188, 2002.

- [60] C. R. UK. CancerHelp UK. <http://www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=52>, 2010. Visited on October 21st, 2010.
- [61] Y. Liao, M. Joiner, Y. Huang, and J. Burmeister. Hypofractionation: What Does It Mean For Prostate Cancer Treatment? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 76(1):260–268, January 2010. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.043.
- [62] J. T. Parsons, W. Mendenhall, N. Cassisi, J. Isacs, and R. R. Million. Accelerated hyperfractionation for head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 14(5):649–658, 1988.
- [63] Y. Yoshioka, K. Konishi, R.-J. Oh, I. Sumida, H. Yamazaki, S. Nakamura, K. Nishimura, N. Nonomura, A. Okuyama, and T. Inoue. High-dose-rate brachytherapy without external beam irradiation for locally advanced prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 80(1):62–68, July 2006. doi: 10.1016/j.radonc.2006.06.011.
- [64] H. R. Thieme. *Mathematics in Population Biology*. Princeton University Press, 2003.
- [65] L. Strigari, M. D’Andrea, A. Abate, and M. Benassi. A heterogeneous dose distribution in simultaneous integrated boost: the role of the clonogenic cell density on the tumor control probability. *Physics In Medicine and Biology*, 53(19):5257–5273, October 2008. doi: 10.1088/0031-9155/53/19/001.
- [66] K. R. Swanson, T. D. True, D. W. Lin, K. R. Buhler, R. Vessella, and J. D. Murray. A quantitative model for the dynamics of serum prostate-specific antigen as a marker for cancerous growth - An explanation for a medical anomaly. *American Journal of Pathology*, 158(6):2195–2199, June 2001. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64691-3.
- [67] B. Basse, B. C. Baguley, E. S. Marshall, W. R. Joseph, B. van Brunt, G. Wake, and D. J. N. Wall. A mathematical model for analysis of the cell cycle in cell lines derived from human tumors. *Journal of Mathematical Biology*, 47(4): 295–312, September 2003. doi: 10.1007/s00285-003-0203-0.

- [68] S. L. Tucker, H. D. Thames, and J. M. G. Taylor. How Well Is the Probability of Tumor Cure After Fractionated-irradiation Described By Poisson Statistics. *Radiation Research*, 124(3):273–282, December 1990. doi: 10.2307/3577839.
- [69] F. C. Henriquez and S. V. Castrillon. The use of a mixed Poisson model for tumour control probability computation in non homogeneous irradiations. *Australasian Physical & Engineering Sciences In Medicine*, 34(2):267–272, June 2011. doi: 10.1007/s13246-011-0074-4.
- [70] H. Byrne and D. Drasdo. Individual-based and continuum models of growing cell populations: a comparison. *Journal of Mathematical Biology*, 58(4): 657–687, 2009.
- [71] R. Varadhan, S. K. Hui, S. Way, and K. Nisi. Assessing prostate, bladder and rectal doses during image guided radiation therapy - need for plan adaptation? *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 10(3):56–74, 2009.
- [72] J. Sykes, A. Morgan, D. Brettell, D. Magee, and D. I. Thwaites. Investigation of uncertainties in image registration of cone beam CT to CT on an image-guided radiotherapy system. *Physics in Medicine and Biology*, 54:7263–83, 2009. doi: 10.1088/0031-9155/54/24/002.
- [73] M. Kasabasic, V. Rajevac, S. Jurkovic, A. Ivkovic, H. Sobat, and D. Faj. Influence of daily set-up errors on dose distribution during pelvis radiotherapy. *Arhiv Za Higijenu Rada I Toksikologiju*, 62(3):261–267, 2011. doi: 10.2478/10004-1254-64-2011-2110.
- [74] R. Mehra, S. A. Tomlins, J. Yu, X. Cao, L. Wang, A. Menon, M. A. Rubin, K. J. Pienta, R. B. Shah, and A. M. Chinnaiyan. Characterization of tmprss2-ets gene aberrations in androgen-independent metastatic prostate cancer. *Cancer Research*, 68(10):3584–3590, 2008. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6154.
- [75] J. A. Hanley and B. J. McNeil. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (roc) curve. *Radiology*, 143(1):29–36, 1982.

- [76] C. H. Morrell, L. J. Brant, S. Sheng, and E. J. Metter. Screening for prostate cancer using multivariate mixed-effects models. *Journal of Applied Statistics*, 39(6):1151–1175, 2012. doi: 10.1080/02664763.2011.644523.
- [77] W. Tedeschi, H. P. Muller, D. B. de Araujo, A. C. Santos, U. P. C. Neves, S. N. Erne, and O. Baffa. Generalized mutual information tests applied to fmri analysis. *Physica*, 352(2):629–644, 2005. doi: 10.1016/j.physa.2004.12.065.
- [78] B. C. T. Cabella, M. J. Sturzbecher, D. B. de Araujo, and U. P. C. Neves. Generalized relative entropy in functional magnetic resonance imaging. *Physica A-statistical Mechanics and Its Applications*, 388(1):41–50, 2009. doi: 10.1016/j.physa.2008.09.029.
- [79] M. J. Sturzbecher, W. Tedeschi, B. C. T. Cabella, U. P. C. N. O. Baffa, and D. B. de Araujo. Nonextensive entropy and the extraction of bold spatial information in event-related functional mri. *Physics In Medicine and Biology*, 54(1):161–174, 2009. doi: 10.1088/0031-9155/54/1/011.
- [80] S. F. C. O’Rourke, H. McAneney, and T. Hillen. Linear quadratic and tumour control probability modelling in external beam radiotherapy. *Journal of Mathematical Biology*, 58(4-5):799–817, April 2009. doi: 10.1007/s00285-008-0222-y.
- [81] R. Keinj, T. Bastogne, and P. Vallois. Multinomial model based formulations of tcp and ntcp for radiotherapy treatment planning. *Journal of Theoretical Biology*, 279(1):55–62, 2011. doi: 0.1016/j.jtbi.2011.03.025.
- [82] S. M. Bentzen, L. S. Constantine, J. O. Deasy, A. Eisbruch, A. Jacson, L. B. Marks, R. K. T. Haken, and E. D. Yourke. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effect in the Clinic (Quantec): An Introduction to Scientific Issues. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 76(3):S3–S9, 2010. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.040.
- [83] D. J. Brenner, L. R. Hlatky, P. J. Hahnfeldt, Y. Huang, and R. K. Sachs. The linear-quadratic model and most other common radiobiological models result

- in similar predictions of time-dose relationships. *Radiation Research*, 150(1): 83–91, July 1998. doi: 10.2307/3579648.
- [84] D. J. Brenner. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Seminars In Radiation Oncology*, 18(4):234–239, October 2008. doi: 10.1016/j.semradonc.2008.04.004.
- [85] E. F. Miles, J. W. Nelson, A. K. Alkaissi, S. Das, R. W. Clough, G. Broadwater, M. S. Anscher, J. P. Chino, and J. R. Oleson. Biologically Effective Dose (bed) Correlation With Biochemical Control After Low-dose Rate Prostate Brachytherapy For Clinically Low-risk Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 77(1):Amer Soc Radiat Oncol, May 2010. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.052.
- [86] S. Chauvie, R. Cirio, M. Donetti, F. Marchetto, and C. Peroni. A Monte Carlo model for cell-cycle kinetics in charged particle irradiation. *Physica Medica*, 17:175–176, 2001.
- [87] G. P. Raaphorst and S. Boyden. Adaptive response and its variation in human normal and tumour cells. *International Journal of Radiation Biology*, 75(7): 865–873, July 1999.
- [88] M. Guerrero and A. X. Li. Extending the linear-quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy. *Physics In Medicine and Biology*, 49(20):PII S0031–9155(04)81675–0, October 2004. doi: 10.1088/0031-9155/49/20/012.
- [89] M. Carlone, D. Wilkins, and P. Raaphorst. The modified linear-quadratic model of Guerrero and Li can be derived from a mechanistic basis and exhibits linear-quadratic-linear behaviour. *Physics In Medicine and Biology*, 50(10):PII S0031–9155(05)93812–8, May 2005. doi: 10.1088/0031-9155/50/10/L01.
- [90] O. Sotolongo-Grau, D. Rodriguez-Perez, O. Sotolongo-Costa, and J. C. Antoranz. Tsallis entropy approach to radiotherapy treatments. *Physica*

- A-statistical Mechanics and Its Applications*, 392(9):2007–2015, MAY 1 2013. ISSN 0378-4371. doi: 10.1016/j.physa.2013.01.020.
- [91] C. Tsallis. Possible Generalization of Boltzmann-gibbs Statistics. *Journal of Statistical Physics*, 52(1-2):479–487, July 1988. doi: 10.1007/BF01016429.
- [92] L. G. Moyano. *Mecânica estatística não-extensiva em sistemas complexos: fundamentos dinâmicos e aplicações*. PhD thesis, Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas, Mar 2006.
- [93] C. Tsallis. *Introduction to Nonextensive Statistical Mechanics: Approaching a Complex World*. Springer, 2009.
- [94] L. E. Reichl. *A Modern Course in Statistical Physics*. Wiley-VCH, 3rd edition, 2009.
- [95] A. Celikoglu and U. Tirnakli. Earthquakes, model systems and connections to q -statistics. *Acta Geophysica*, 60(3):535–546, June 2012. doi: 10.2478/s11600-012-0023-y.
- [96] M. Baiesi, M. Paczuski, and A. L. Stella. Intensity thresholds and the statistics of the temporal occurrence of solar flares. *Physical Review Letters*, 96(5):051103, February 2006. doi: 10.1103/PhysRevLett.96.051103.
- [97] C. H. S. Amador and L. S. Zambrano. Evidence for energy regularity in the Mendeleev periodic table. *Physica A-statistical Mechanics and Its Applications*, 389(18):3866–3869, September 2010. doi: 10.1016/j.physa.2010.05.015.
- [98] B. C. Cabella, M. J. Sturzbecher, W. Tedeschi, O. B. Filho, D. B. de Araujo, and U. P. C. Neves. A numerical study of the Kullback-Leibler distance in functional magnetic resonance imaging. *BRAZILIAN JOURNAL OF PHYSICS*, 38(1):20–25, Mar 2008. 5th Brazilian Meeting on Simulational Physics, Ouro Preto, BRAZIL, JUL 31-AUG 04, 2007.

- [99] I. Kilic and O. Kayacan. Generalized ICM for image segmentation based on Tsallis statistics. *Physica A-statistical Mechanics and Its Applications*, 391(20):4899–4908, October 2012. doi: 10.1016/j.physa.2011.12.062.
- [100] I. C. Nali. *Estudo avaliativo da informação mútua generalizada e de métricas clássicas como medidas de similaridade para correção em imagens fractais e cerebrais*. On line, Universidade de Sao Paulo, Jul 2012.
- [101] C. Anteneodo, C. Tsallis, and A. S. Martinez. Risk aversion in economic transactions. *Europhysics Letters*, 59(5):635–641, September 2002. doi: 10.1209/epl/i2002-00172-5.
- [102] T. Rohlf and C. Tsallis. Long-range memory elementary 1D cellular automata: Dynamics and nonextensivity. *Physica A-statistical Mechanics and Its Applications*, 379(2):465–470, June 2007. doi: 10.1016/j.physa.2007.02.015.
- [103] R. S. Mendes, L. C. Malacarne, and C. Anteneodo. Statistics of football dynamics. *European Physical Journal B*, 57(3):357–363, June 2007. doi: 10.1140/epjb/e2007-00177-4.
- [104] D. Bartkowiak, S. Hogner, W. Nothdurft, and E. M. Rottinger. Cell cycle and growth response of CHO cells to X-irradiation: Threshold-free repair at low doses. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 50(1):221–227, May 2001. doi: 10.1016/S0360-3016(01)01455-9.
- [105] T. L. Dewese, J. M. Shipman, L. E. Dillehay, and W. G. Nelson. Sensitivity of human prostatic carcinoma cell lines to low dose rate radiation exposure. *Journal of Urology*, 159(2):591–598, February 1998. doi: 10.1016/S0022-5347(01)63990-9.
- [106] WolframAlpha. Incomplete Gamma Function. Online, December 2014. URL <http://mathworld.wolfram.com/IncompleteGammaFunction.html>.
- [107] M. Abramowitz and I. Stegun. *Handbook of mathematical functions: with formulas, graphs and mathematical tables*. Dover Publications, 1965.

- [108] WolframAlpha. Hypergeometric Function. Online, December 2014. URL <http://functions.wolfram.com/HypergeometricFunctions/>.
- [109] C. Tsallis. What are the numbers that experiments provide? *Química Nova*, 17(6):468–471, 1994.
- [110] T. J. Arruda, R. S. Gonzalez, C. A. S. Terçariol, and A. S. Martinez. Arithmetical and geometrical means of generalized logarithmic and exponential functions: Generalized sum and product operators. *Physics Letters A*, (372):2578–2582, 2008. doi: 10.1016/j.physleta.2007.12.020.
- [111] W. Li, J. Neter, C. J. Nachtsheim, C. L. Carlson, and M. H. Kutner. *Applied Linear Statistical Models*. McGraw-Hill, 4 edition, 2004.

REGRESSÃO NÃO-LINEAR

Boa parte dos ajustes de modelos teóricos a dados experimentais são feitos pelo Método dos Mínimos Quadrados, que consiste em minimizar a distância geométrica entre o modelo que se propõe e os pontos. Neste apêndice explicamos como funciona o **Método de Gauss-Newton** [111] para um ajuste não-linear de um modelo. Os conceitos aqui abordados foram aplicados na Subseção 4.4 do Capítulo 4.

Dado um conjunto de m pontos, $\mathbf{X}_{m,1} = \{X_1, X_2, \dots, X_m\}$ e $\mathbf{Y}_{m,1} = \{Y_1, Y_2, \dots, Y_m\}$, respectivamente abcissa e ordenada, queremos ajustar os pares (abcissa, ordenada) $\leftrightarrow (\mathbf{X}, \mathbf{Y})$ ao seguinte modelo teórico:

$$\mathbf{Y} = f(\mathbf{X}, \mathbf{a}) , \quad (\text{A.1})$$

onde $\mathbf{a}_{n,1} = a_1, a_2, \dots, a_n$ representa o n -ésimo parâmetro de ajuste do modelo teórico, tal que $m \geq n$. Uma forma de fazer este ajuste é através do Método dos Mínimos Quadrados: a distância quadrática entre os pontos experimentais $\mathbf{Y}$ e os calculados pelo modelo $f(\mathbf{X}, \mathbf{a})$ devem estar o mais próximo possível. Se chamarmos de S essa distância (ou em termos mais técnicos, diferença), temos:

$$S = \sum_{i=1}^m (Y_i - f(X_i, \mathbf{a}))^2 = \sum_{i=1}^m r_i^2 , \quad r_i = Y_i - f(X_i, \mathbf{a}) . \quad (\text{A.2})$$

O mínimo de S ocorre quando o gradiente de S , em relação aos parâmetros, é nulo. Matematicamente, isto equivale a escrever

$$\frac{\partial S}{\partial a_j} = 2 \sum_{i=1}^m r_i \frac{\partial r_i}{\partial a_j} = 0 , \quad (j = 1, 2, 3, \dots, n) . \quad (\text{A.3})$$

Temos um sistemas com o número de equações e o número de incógnicas correspondente ao número de variáveis (n), com solução, caso as equações sejam linearmente independentes e $n \leq m$. São pouquíssimos os casos não-lineares nos quais os parâmetros a_j são facilmente encontrados analiticamente. Sabe-se que $\partial r_i / \partial a_j$ não possui solução fechada, pois depende de X_i e a_j : devem ser dados valores iniciais e a solução é refinada iterativamente. Como o modelo não é linear, podemos forçar uma linearização na forma de uma expansão de Taylor até a primeira ordem, em relação aos parâmetros. Esse método é conhecido como Método de Gauss-Newton. Nessas condições, o $f(\mathbf{X}, \mathbf{a})$ é aproximado da seguinte forma:

$$\begin{aligned} f(X_i, \mathbf{a}) &\approx f(X_i, \mathbf{a}^k) + \sum_{j=1}^m \left[\frac{\partial f(X_i, \mathbf{a}^k)}{\partial a_j} (a_j - a_j^k) \right] \\ &\approx f(X_i, \mathbf{a}^k) + \sum_{j=1}^m J_{ij}^k \Delta a_j^k, \end{aligned} \quad (\text{A.4})$$

onde o índice k representa a k -ésima iteração, $J_{ij}^k = \frac{\partial f(X_i, \mathbf{a}^k)}{\partial a_j}$ a derivada do modelo para o j -ésimo parâmetro na dada iteração e $\Delta a_j^k = a_j - a_j^k$ representa a diferença dos valores dos parâmetros entre a $(k+1)$ e a k -ésima iteração. Δa_j é geralmente conhecido como vetor de incrementos haja visto que

$$a_j \approx a_j^{k+1} = a_j^k + \Delta a_j^k. \quad (\text{A.5})$$

A idéia de se expandir a função-modelo em Taylor até a primeira ordem é porque o sistema de n equações e n incógnitas se torna facilmente solúvel, tal qual ocorre no caso de uma regressão linear simples. Porém, os parâmetros precisam sofrer um processo de iteração, já que a aproximação linear introduz um erro de ordem $O^2(\mathbf{a}^k)$. A partir dos valores iniciais aferidos aos parâmetros em $\mathbf{a}$, a solução final é obtida por algum critério que permite parar o cálculo na L -ésima iteração.

Através da equação A.2, podemos calcular o resíduo para cada aproximação linear k como

$$\begin{aligned} r_i^k &= Y_i - f(X_i, \mathbf{a}^k) - \sum_{j=1}^m J_{ij}^k \Delta a_j \\ &= \Delta Y_i^k - \sum_{j=1}^m J_{ij}^k \Delta a_j, \end{aligned} \quad (\text{A.6})$$

com $\Delta Y_i^k = Y_i - f(X_i, \mathbf{a}^k)$.

A equação A.3 nos permite escrever

$$\begin{aligned} \frac{\partial S}{\partial a_j} &= 2 \sum_{i=1}^m r_i \frac{\partial r_i}{\partial a_j} \\ \frac{\partial S^k}{\partial a_j} &= -2 \sum_{i=1}^m J_{ij}^k \left(\Delta Y_i^k - \sum_{s=1}^n J_{is}^k \Delta a_s^k \right), \end{aligned} \quad (\text{A.7})$$

e como devemos ter $\frac{\partial S}{\partial a_j} = 0$, então

$$\sum_{i=1}^m \sum_{s=1}^n J_{ij}^k J_{is}^k \Delta a_s^k = \sum_{i=1}^m J_{ij}^k \Delta Y_i^k, \quad (\text{A.8})$$

com $(j = 1, 2, 3, \dots, n)$.

A expressão A.8 pode ser escrita de maneira mais compacta usando a notação matricial:

$$(\mathbb{J}'^k \mathbb{J}^k) \Delta \mathbf{a}^k = \mathbb{J}'^k \Delta \mathbf{Y}^k, \quad (\text{A.9})$$

com

$$\mathbb{J}^k = \begin{pmatrix} J_{1,1}^k & J_{1,2}^k & \cdots & J_{1,n}^k \\ J_{2,1}^k & J_{2,2}^k & \cdots & J_{2,n}^k \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ J_{m,1}^k & J_{m,2}^k & \cdots & J_{m,n}^k \end{pmatrix}, \quad (\Delta \mathbf{a})_{n \times 1}^k = \begin{pmatrix} a_1 - a_1^k \\ a_2 - a_2^k \\ \vdots \\ a_n - a_n^k \end{pmatrix},$$

e

$$\Delta \mathbf{Y}_{m \times 1}^k = \begin{pmatrix} Y_1 - f(x_1, a^k) \\ Y_2 - f(x_2, a^k) \\ \vdots \\ Y_m - f(x_m, a^k) \end{pmatrix}.$$

Precisamos encontrar os parâmetros $\mathbf{a}$ do ajuste. Na equação A.9, isso significa

$$\Delta \mathbf{a}^k = (\mathbb{J}'^k \mathbb{J}^k)^{-1} \mathbb{J}'^k \Delta \mathbf{Y}^k \quad (\text{A.10})$$

Quando os erros dos dados são independentes com distribuição normal e a amostragem de dados é razoavelmente grande, então a distribuição $\mathbf{a}$ também é normal, com valores esperado $\mathbb{E}\{\mathbf{a}\} = \mathbf{a}$ e a matriz de covariância é dada por

$$\mathbf{s}^2\{\mathbf{a}\} = \text{MSE } (\mathbb{J}'^k \mathbb{J}^k)^{-1} , \quad (\text{A.11})$$

onde MSE representa a média (em relação aos graus de liberdade) dos desvios quadráticos médios.

A FUNÇÃO HIPERGEOMÉTRICA

A Função Hipergeométrica Ordinária, conhecida também como Função Hipergeométrica Gaussiana (FHG), ${}_2F_1$, é uma função que pertence a uma classe de funções peculiares comumente estudadas em Análise Matemática, Análise Funcional e Física. Essa classe de funções são ditas Funções Especiais e envolvem, por exemplo, o logaritmo natural, a função tangente, as funções de Bessel, dentre outras. Muitas dessas funções especiais surgem como casos particulares da FHG, o que veremos mais adiante.

Particularmente, a FHG pode ser obtida como uma solução de uma equação diferencial conhecida como Equação Diferencial Hipergeométrica de Euler:

$$z(1-z) \frac{d^2 w}{dz^2} + [c - (a+b+1)z] \frac{dw}{dz} - ab w = 0. \quad (\text{B.1})$$

A solução da equação B.1 é:

$${}_2F_1(a, b; c; z) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(a)_n (b)_n}{(c)_n} \frac{z^n}{n!}, \quad (\text{B.2})$$

na qual $|z| < 1$ e $c \neq 0 \cup \mathbb{Z}^-$, ou seja, $c \neq [0, -1, -2, -3, -4, \dots]$. Os fatores que genericamente estão na forma $(a)_n$ representam um fatorial crescente, cuja notação é conhecida em matemática como símbolo de Pochhammer definido a seguir:

$$(a)_n = \begin{cases} 1 & , \text{ se } n = 0 \\ a(a+1)(a+2)\dots(a+n-1) & , \text{ se } n \neq 0 \end{cases}. \quad (\text{B.3})$$

A nomenclatura da Função Hipergeométrica está relacionada com o número de argumentos, p , no numerador, e denominador, r , da série que a representa. De

forma geral, essa função pode ser escrita como:

$${}_pF_q(a_1, a_2, \dots, a_p; b_1, b_2, \dots, b_r; z) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(a_1)_n (a_2)_n \dots (a_p)_n}{(b_1)_n (b_2)_n \dots (b_r)_n} \frac{z^n}{n!}. \quad (\text{B.4})$$

Assim, na FHG ${}_2F_1(a, b; c; z)$ – o índice “2” indica a quantidade de parâmetros no numerador (nesse caso, a e b), o índice “1” representa a quantidade de argumentos no denominador (neste caso c).

Conforme mencionado anteriormente, dependendo dos valores dos parâmetros da FHG, uma série de funções especiais surgem como casos particulares. Algumas são:

1. $z {}_2F_1(1, 1; 2; -z) = \ln(1 + z)$;
2. ${}_2F_1(a, b; b; z) = (1 - z)^a$;
3. $z {}_2F_1(1/2, 1/2; 3/2; z^2) = \arcsin(z)$;
4. ${}_2F_1(a, 1/2 + a; 1/2; z^2) = 1/2[(1 + z)^{-2a} + (1 - z)^{-2a}]$.

Conforme mostra o Capítulo 4, o resultado da integral na equação 4.73 pode ser descrito em termos da FHG (equação 4.81) e, neste caso ela possui a seguinte forma:

$${}_2F_1\left(1 - \gamma, 1 - \frac{\mu}{\gamma}; 2 - \gamma, \frac{e^{-\lambda t_0} - e^{-\lambda t}}{e^{-\lambda t_0}}\right), \quad (\text{B.5})$$

sendo $\gamma = (2 - q)/(1 - q)$, μ a taxa de crescimento líquido tumoral, λ a constante de decaimento do radioisótopo usado no tratamento e t_0 o tempo para o qual a dose de radiação é máxima e equivalente a D_0 . A restrição $c \neq 0 \cup \mathbb{Z}^-$ para a equação B.2 traduzida para a situação da equação B.5 implica em $t_0 < T_{1/2}$, conforme detalhado na subseção 4.5.2.

A Figura B.1 mostra um gráfico-exemplo para a FHG conforme a equação B.5, para alguns parâmetros como $q = 0,13$; $\mu = 0,0273 \text{ dia}^{-1}$; $\lambda = 0,0093 \text{ dia}^{-1}$. Como t_0 é um parâmetro introduzido neste trabalho, atribuímos valor de 10 dias, o que é razoavelmente condizente com os tempos típicos de tratamento radioterápico. Note que, para esta faixa de valores, a FHG descreve de forma praticamente linear e se mantém numa faixa que não perturba consideravelmente o valor da integral $I_2(t)$, conforme equação 4.81.

Figura B.1: Comportamento da Função Hipergeométrica Gaussiana, conforme equação B.5, para $\gamma = 2,333$; $\mu = 0,0273 \text{ dia}^{-1}$; $\lambda = 0,003988 \text{ dia}^{-1}$ e $t_0 = 10$ dias.