



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

Simulación del efecto de la radioterapia en la evolución del glioblastoma. Aplicación al diseño de terapias óptimas.

Simulation of the effect of radiotherapy on glioblastoma evolution. Application to the design of optimal therapies.

Autor

Alfonso Vicente Aragüés

Directores

Jacobo Ayensa Jiménez

Marina Pérez Aliacar

Ponente

Manuel Doblaré Castellano



# RESUMEN

Los modelos matemáticos, así como la simulación computacional son grandes aliados de la investigación biomédica ya que permiten obtener información de las diversas respuestas de los tratamientos para facilitar la toma de decisiones, ahorrar tiempo y costes. Este trabajo se centra en el tratamiento del glioblastoma mediante radioterapia, analizando distintos tratamientos utilizando un modelo matemático.

El glioblastoma es el más común y letal de los tumores cerebrales primarios, tiene asociada una corta esperanza de vida y, aunque pasan los años, no se consiguen tratamientos que consigan aumentarla. Se presentan los diferentes métodos de tratamiento de este cáncer, poniendo especialmente el foco en las estrategias vinculadas con la radioterapia. Además, se explican en profundidad los fundamentos de esta forma de tratamiento y los modelos matemáticos que existen para representarlos. Para realizar el modelado matemático de la radioterapia, se toma como base y se completa un modelo ya existente que tiene en cuenta en el estudio la interacción del tumor con el nivel de oxígeno. De este modo, además de estudiar el comportamiento del tumor ante la radiación, también se tiene en cuenta el efecto que el oxígeno tiene en la respuesta de la radioterapia.

Después de recopilar las diversas formas de administrar la radioterapia mediante fraccionamientos de dosis, se han simulado los distintos patrones de fraccionamiento para observar cuales conducían a una menor supervivencia de células tumorales. Los resultados indican que ninguna de las pautas es especialmente efectiva respecto a las demás, siendo por tanto preferibles aquellas pautas que signifiquen una menor permanencia del paciente en el centro hospitalario. Estos resultados concuerdan con los existentes en la literatura, incluyendo algunos estudios clínicos.



# Índice

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. El glioblastoma: definición y actualidad . . . . .	1
1.2. Evolución del tumor . . . . .	3
1.2.1. La importancia del oxígeno y la formación de pseudoempalizadas	3
1.2.2. El mecanismo <i>Go or Grow</i> . . . . .	5
1.3. Tratamientos: actualidad e inconvenientes . . . . .	5
1.4. Modelos matemáticos: la importancia del estudio computacional . . . . .	8
1.5. Objetivos y estructura del TFG . . . . .	9
<b>2. Estado del arte: modelos de radioterapia</b>	<b>11</b>
2.1. Radioterapia: fundamentos y tipos . . . . .	11
2.2. Formas de aplicación . . . . .	12
2.2.1. Fraccionamiento: concepto clave de la radioterapia . . . . .	13
2.3. Modelos matemáticos con radioterapia . . . . .	14
2.3.1. Curva de supervivencia celular . . . . .	15
2.3.2. El modelo lineal cuadrático . . . . .	15
<b>3. Modelo matemático</b>	<b>23</b>
3.1. Modelo original . . . . .	23
3.1.1. Ecuaciones del modelo . . . . .	24
3.2. Incorporación de la radioterapia . . . . .	27
3.3. Condiciones iniciales y de contorno . . . . .	28
<b>4. Problema de optimización y resultados</b>	<b>31</b>
4.1. Descripción del problema . . . . .	31
4.1.1. Pautas del tratamiento . . . . .	31
4.1.2. Resolución numérica . . . . .	33
4.2. Resultados . . . . .	34
4.2.1. Evolución de los campos solución . . . . .	34
4.2.2. Evaluación de las diferentes estrategias . . . . .	34

4.2.3. Selección de la estrategia óptima . . . . .	35
<b>5. Conclusiones y líneas futuras</b>	<b>39</b>
5.1. Resumen y principales resultados . . . . .	39
5.2. Líneas futuras . . . . .	40
5.2.1. Mejora del modelo matemático . . . . .	40
5.2.2. Mejora de la optimización del tratamiento . . . . .	41
<b>6. Bibliografía</b>	<b>43</b>
<b>Lista de Figuras</b>	<b>49</b>
<b>Lista de Tablas</b>	<b>51</b>

# Capítulo 1

## Introducción

Hoy en día, y de acuerdo con la Organización Mundial de la salud (OMS), el cáncer se encuentra entre las primeras causas de muerte junto con las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y respiratorias. Ahora bien, el cáncer no es una enfermedad sino un grupo de más de cien enfermedades, y aunque el concepto de lo que ocurre es el mismo en todas ellas (células dividiéndose y multiplicándose sin control) la forma en cómo sucede este proceso varía de unos tumores a otros. Los tratamientos y pronósticos son diferentes en cada uno de ellos. En este trabajo se va a tratar un tumor cerebral, el glioblastoma.

### 1.1. El glioblastoma: definición y actualidad

Los gliomas son los tumores primarios más comunes del sistema nervioso central (SNC) en adultos. Comprenden una categoría de tumores cerebrales clínica, histológica y genéticamente muy heterogénea [1]. A diferencia de los tumores metastásicos, los cuales se desarrollan en un órgano y se extienden a otro, los tumores cerebrales primarios se forman directamente a partir de las células del cerebro. Más de cien tipos de tumores cerebrales primarios se pueden indentificar en función del tipo de células de las que provienen, su grado de malignidad, y el área del cerebro que están invadiendo [2].

Cualquier tumor que se forme en las células gliales (células del sistema nervioso que funcionan como sostén del tejido cerebral, esenciales para el correcto funcionamiento del mismo) se denomina glioma. La clasificación de la OMS distingue cuatro grados de pronóstico que reflejan el grado de malignidad del glioma [3, 4]: el grado I es asignado a los tumores benignos con baja proliferación que se producen principalmente durante la infancia y en jóvenes adultos. Los tumores de grado II hasta IV son tumores que se caracterizan por tener una infiltración extensa y difusa de células de glioma en el tejido cerebral y debido a ello sufren un aumento de anomalías celulares, llamándose así gliomas difusos. Los tumores de grado III muestran desdiferenciación y actividad de

células mitóticas y, los de grado IV, además de las características de los otros grados, tienen proliferaciones patológicas de pequeños vasos y/o necrosis.

En este trabajo nos vamos a centrar en el estudio y modelado del glioblastoma, un tipo particular de astrocitoma. Los astrocitomas, que toman su nombre de los astrocitos (células gliales más numerosas, en forma de estrella, que dan origen al tumor), representan el tipo más común de gliomas [5]. El glioblastoma (GBM) es un astrocitoma de alto grado (IV). Es el glioma más común, supone al menos el 50% de los casos registrados (Figura 1.1) con una incidencia de 3.19 casos sobre 100.000 personas [6]. Estos tumores son muy agresivos y se asocian con un mal pronóstico, un fuerte deterioro de la calidad de la vida de los pacientes, y una esperanza de vida muy limitada. Los individuos que sufren este tumor tienen una supervivencia media de 17 semanas sin tratamiento, 30 semanas con radiación, y 37 semanas con cirugía seguida de radiación [7].

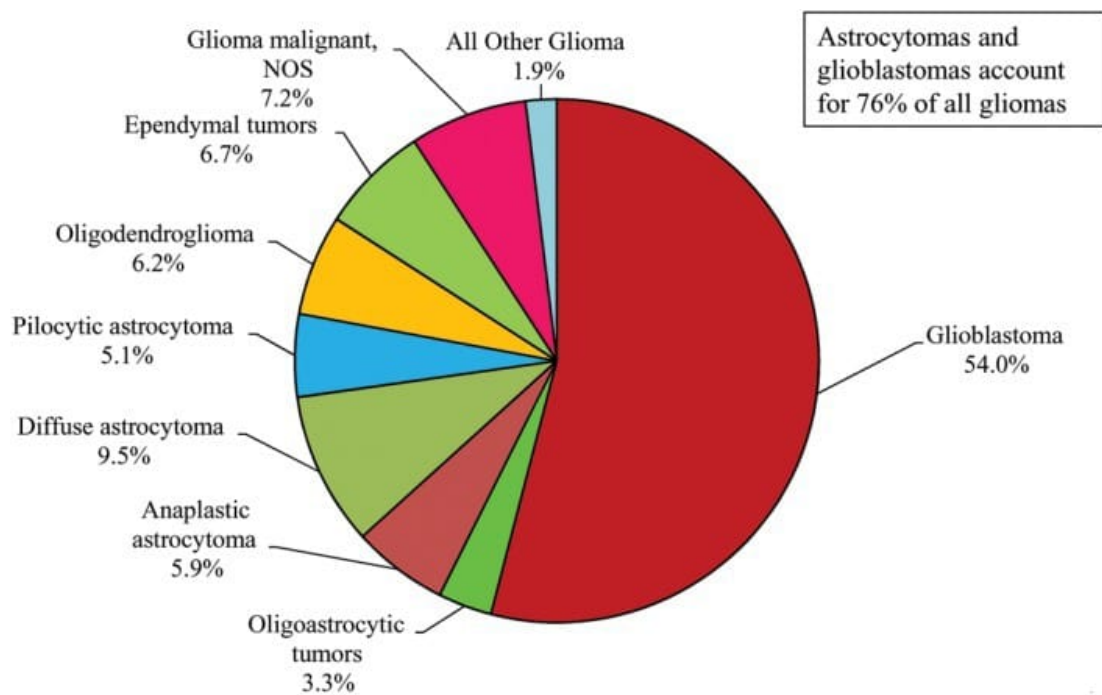


Figura 1.1: Distribución de gliomas primarios según los subtipos histológicos (Fuente: [6]).

El mal pronóstico se ve afectado en gran medida por la elevada heterogeneidad que presenta el tumor. El microentorno tumoral o TME (*Tumor MicroEnvironment*) del GBM no está constituido únicamente por células de astrocitoma maligno. Diferentes tipos de células tumorales y no cancerosas remodelan dinámicamente diferentes partes del tumor sin que se sepa exactamente qué célula es protagonista en cada proceso (Figura 1.2). Esto da lugar a diferentes microambientes dentro del tumor, los cuales están gobernados por microclimas de células y moléculas, lo que realza la necesidad de



tratar el tumor como un órgano y no como un tejido [8].

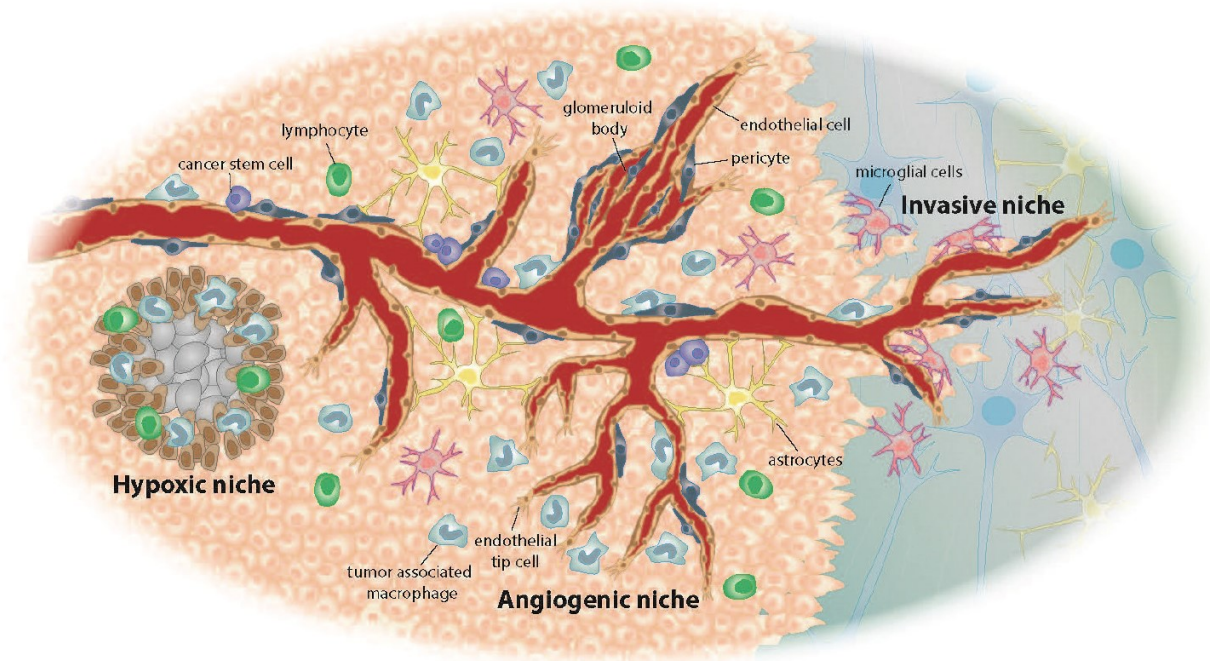


Figura 1.2: Esquema del TME (Fuente: [8]).

## 1.2. Evolución del tumor

### 1.2.1. La importancia del oxígeno y la formación de pseudoempalizadas

El GBM se caracteriza por su rápida evolución y se distingue patológicamente de los gliomas de menor grado por la presencia de áreas hipervascularizadas bajo niveles moderados de hipoxia (baja concentración de oxígeno) y necrosis central (muerte del tejido), generalmente rodeadas de regiones hipercelulares conocidas como ‘pseudoempalizadas’. Estas regiones son originadas por oclusiones de vasos tumorales locales que inducen eventos de migración celular colectiva, lo que conduce a la formación de olas de células tumorales que migran activamente lejos de la zona hipóxica central [9]. Ejemplos de estas estructuras hipercelulares perinecroticas se muestran en la Figura 1.3.

En trabajos anteriores se ha propuesto la formación de la pseudoempalizada como un proceso de varios pasos [10, 11, 12]: en primer lugar, las células tumorales proliferan y se infiltran a través del parénquima recibiendo oxígeno y nutrientes a través de los vasos sanguíneos nativos intactos; en segundo lugar, el crecimiento tumoral incontrolado y la expresión de factores procoagulantes causan lesiones endoteliales y fugas vasculares que provocan trombosis intravascular aumentando la hipoxia en las regiones que rodean el

vaso [13]; en tercer lugar, las células tumorales comienzan a migrar lejos de la zona hipóxica, creando una onda de movimiento periférico que se ve macroscópicamente como una pseudoempalizada, lo que lleva a una expansión de la zona de hipoxia y a la necrosis central (véase la Figura 1.3 (A)). Mientras tanto, las células tumorales situadas en las pseudoempalizadas hipóxicas secretan factores proangiogénicos dando lugar a más vasos aberrantes que, de nuevo, sufrirán vaso-oclusiones. Este proceso se repite en ciclos sucesivos.

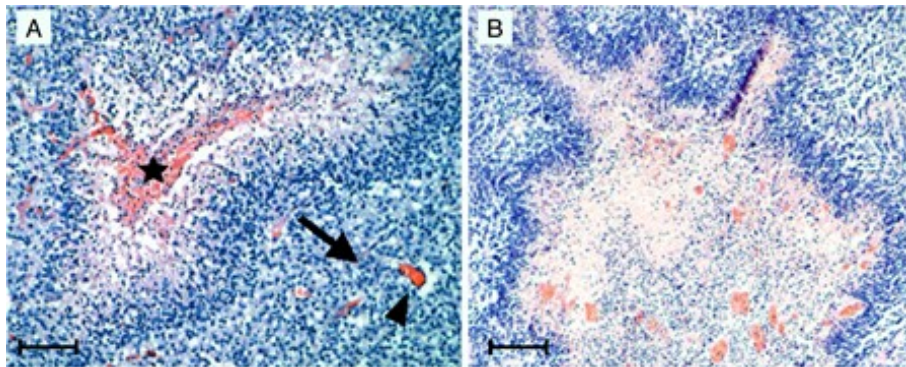


Figura 1.3: Pseudoempalizadas en muestras histopatológicas del GBM (Fuente:[14]). La imagen (A) muestra las regiones hipercelulares que aparecen alrededor de los vasos obstruidos (señalado con una estrella). Las células migran desde estas zonas hipóxicas hacia vasos no dañados (cabeza de flecha). En la imagen (B) se puede apreciar el fenómeno de necrosis y la formación de la pseudoempalizada, parte primordial del proceso progresivo del GBM. El desarrollo de una envoltura de pseudoempalizadas a pequeña escala puede jugar un papel muy importante en las dinámicas de migración e invasión a gran escala. Las escalas son 100 y 300  $\mu\text{m}$  respectivamente.

Nuestro escenario fisiopatológico está representado en la Figura 1.4 y consiste en una población de células tumorales incrustadas entre dos vasos sanguíneos dispuestos en un dominio lineal, las cuales cambian su comportamiento de acuerdo a la cantidad de oxígeno presente. Tras la oclusión en uno de los vasos debida al excesivo crecimiento celular, el oxígeno disminuye, produciéndose una migración masiva de células hipóxicas (identificadas como II en la imagen) hacia una zona con mayor oxígeno (el otro vaso). Durante este proceso, las células II se infiltran entre las normóxicas, las cuales se encuentran más cerca del vaso funcional (I), formándose una onda viajera de células hipóxicas que da lugar a una región transitoria con un gran número de células (que se conoce como pseudoempalizada). Como resultado del agrandamiento del frente de células de la pseudoempalizada alrededor del vaso obstruido, la necrosis perivascular se vuelve preponderante.

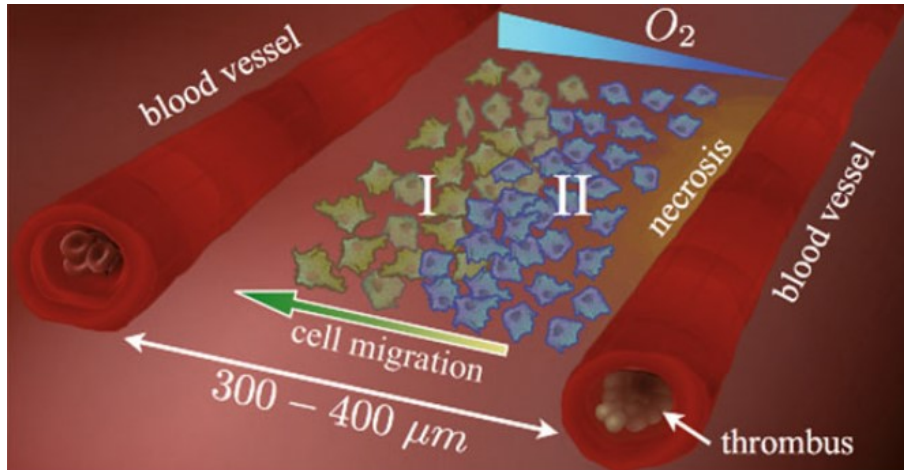


Figura 1.4: Escenario fisiopatológico del GBM (Fuente:[14]).

### 1.2.2. El mecanismo *Go or Grow*

Como hemos visto, la proliferación incontrolada y la migración celular anormal son dos de las principales características del crecimiento del tumor. Experimentos anteriores [15] han mostrado una relación entre el comportamiento migratorio y el proliferativo. Gracias a ello se ha concluido que el movimiento y la proliferación celular son procesos complementarios, ya que las células de glioma altamente móviles tienden a tener tasas de proliferación más bajas, es decir, las células proliferan más cuando no se mueven. Este fenómeno se conoce como migración/proliferación o mecanismo *Go or Grow* [16, 17]. El oxígeno es la variable moderadora de este proceso: la proliferación se da únicamente cuando hay oxígeno suficiente alrededor del vaso sanguíneo, y la migración se produce cuando dicho nivel es inferior al necesario para continuar la proliferación.

## 1.3. Tratamientos: actualidad e inconvenientes

A pesar de los avances significativos en las técnicas de imagenología quirúrgica y médica, así como en la radio, quimioterapia e inmunoterapia complementarias, la tendencia natural de las células de glioma a diseminarse ampliamente dentro del parénquima cerebral limita gravemente las respuestas al tratamiento. La terapia convencional para el glioblastoma consiste en la extirpación del tumor, seguida de radioterapia y quimioterapia (generalmente aplicando temozolomida (TMZ)), y tiene una eficacia limitada debido a las altas tasas de reincidencia, la resistencia al tratamiento y el devastador deterioro neurológico [18]. A continuación se exponen más detalle los procedimientos principales para el tratamiento de este cáncer [19]:

- **Cirugía:** se realiza la resección de la mayor cantidad posible del tumor. Dado que el tumor crece en tejido cerebral sano, no se puede extraer por completo, es por ello por lo que se aplican tratamientos adicionales para atacar las células restantes. Ahora bien, realizar la cirugía supone una decisión importante, por lo tanto, realizar una biopsia es clave para estudiar el estado del tumor, ya que es entonces cuando se sabe si hay proceder a la cirugía del mismo. Cuando el tumor ha invadido zonas del cerebro elocuentes, es aconsejable no proceder a la extracción. No obstante, se ha demostrado que la resección total del tumor produce una supervivencia libre de progresión [20].
  
- **Radioterapia:** normalmente es el segundo paso del tratamiento, en el que se utilizan partículas u ondas de alta energía, tales como los rayos X, rayos gamma, rayos de electrones o de protones, con el fin de eliminar las células malignas restantes tras la cirugía. En el caso del GBM, se proyecta un haz externo de fotones a través de un acelerador lineal en un volumen clínico, el cual se ha definido en base al volumen del tumor que se ha observado en las diversas imágenes obtenidas por resonancia magnética. Ya que la radioterapia es el principal tratamiento que se considera en este trabajo, se hablará sobre ella con más detalle en el siguiente capítulo.
  
- **Quimioterapia:** los agentes quimioterapéuticos eliminan las células con alto carácter mitótico, uno de los principales problemas en cuanto a células tumorales se refiere. Diversos estudios han mostrado una importante mejora si se combinan la radioterapia y la quimioterapia [21, 22]. El agente más utilizado para el tratamiento del glioblastoma es la TMZ, el cual provoca que las células cancerosas no proliferen y sean más radiosensibles, de ahí que la combinación de quimioterapia y radioterapia tenga un resultado más satisfactorio. Actualmente los pacientes se tratan de acuerdo al protocolo Stupp, que combina radioterapia y quimioterapia con TMZ [23].
  
- **Terapia antiangiogénica:** se trata de una terapia a nivel molecular dirigida al proceso de angiogénesis. Consiste en bloquear las vías moleculares producidas por el tumor para forzar el brote de nuevos vasos sanguíneos. Aún con todo, hay inconvenientes en los tratamientos dirigidos frente a los factores activadores de la angiogénesis ya que, cuando un tumor crece, produce muchos factores de crecimiento. Si bloqueamos uno de ellos, el tumor puede escapar a este bloqueo y sintetizar otros factores de crecimiento [24]. Pese a que aún no está clara la eficacia de este tratamiento, cuando es eficaz, se puede conseguir una gran resolución del

edema [25].

La Figura 1.5 es una ilustración del uso combinado de los procedimientos explicados. Las barras negras indican el momento en el que se produce una imagen de resonancia magnética. El plan de radiación consiste en suministrar una dosis de 60 Gy en el tumor, el cual se ha definido gracias a las imágenes tomadas, en cantidades alrededor de 2 Gy por día (estos conceptos se profundizarán más adelante). La quimioterapia se aplica en ciclos de TMZ de unos 200 mg/(m<sup>2</sup>·día) durante una semana. El primer ciclo se hace a la vez que la radioterapia y, una vez terminada la radioterapia, se sigue con más ciclos de TMZ [19].

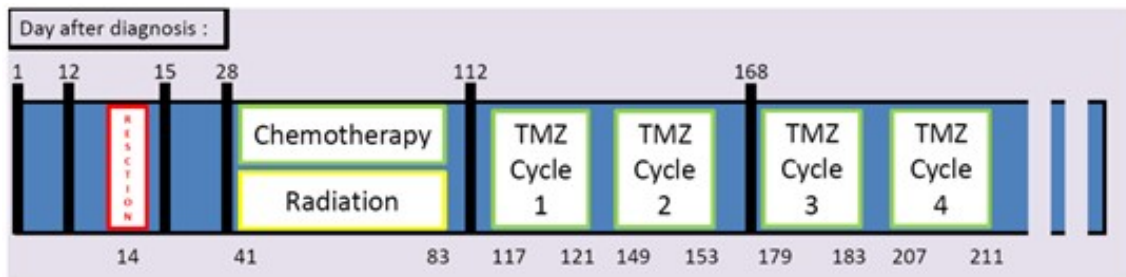


Figura 1.5: Diferentes fases del tratamiento: cirugía + quimioterapia + radioterapia (Fuente: [19]).

Estas técnicas son las principales terapias para controlar el tumor, pero ninguna es totalmente satisfactoria. La extracción del tumor no consigue eliminar todas las células malignas debido a su capacidad de difusión; las células son radioresistentes y quimioresistentes, y además la quimioterapia es tan agresiva para el cuerpo humano que los efectos secundarios son muy severos (fatiga, depresión del sistema inmunitario, etc). A día de hoy se están investigando nuevas técnicas con el fin de mejorar las explicadas anteriormente.

En la última década, se ha investigado enormemente sobre el glioblastoma, obteniéndose numerosos informes relacionados con el pronóstico y la respuesta al tratamiento [26]. Sin embargo, pocos estudios han mejorado los resultados de los pacientes. Se necesita con urgencia un nuevo enfoque de los estudios para abordar los pobres resultados de tratamiento para los pacientes que actualmente sufren esta enfermedad. Una vía emergente y prometedora es la administración de fármacos basada en la nanotecnología.

La nanotecnología ayuda a abordar un importante obstáculo de la terapia del glioma: la administración de compuestos activos del tejido cerebral. La administración de fármacos en el cerebro está limitada y controlada por la presencia de la barrera hematoencefálica (BHE), la cual representa una interfaz física en el SNC entre la sangre



y el tejido neural. Pese a que el objetivo de esta barrera es impedir que toxinas o agentes patógenos pasen de la sangre al cerebro, cuando se quiere suministrar un fármaco, la barrera también lo impide. Se calcula que el 99% de los fármacos en desarrollo no consiguen atravesar la BHE [18].

## 1.4. Modelos matemáticos: la importancia del estudio computacional

En biomedicina, la forma de obtener la información de los experimentos que se llevan a cabo es un tema muy controvertido. Tanto la información obtenida como las respectivas conclusiones se ven totalmente determinadas por los modelos experimentales utilizados, los cuales se pueden clasificar en tres tipos: *in vivo*, *in vitro* e *in silico*.

Cuando se dice que los experimentos se hacen *in vivo*, quiere decirse que están hechos en el interior de un organismo vivo, lo cual da lugar a un problema social debido al conflicto ético que conlleva en relación con la experimentación animal, y en mayor medida, con los ensayos con pacientes humanos. En los experimentos *in vitro*, a diferencia de los anteriores, no hay ninguna vida de por medio, realizándose en dispositivos de laboratorio (por ejemplo, placas de Petri) utilizando tejidos, células o moléculas provenientes de las especies animales. Por último, los experimentos *in silico*, consisten en simulaciones o reproducciones los dos tipos anteriores, empleando modelos matemáticos y programas de simulación [19].

Debido a la dificultad para desarrollar fármacos, los modelos matemáticos y los enfoques computacionales han adquirido gran importancia y se han vuelto cada vez más abundantes en la investigación del cáncer para estudiar la dinámica del tumor y las respuestas a modalidades de tratamiento como la quimioterapia y la radioterapia. El modelado matemático proporciona un marco teórico útil para realizar experimentos *in silico*, así como para evaluar suposiciones y hacer predicciones que pueden probarse experimentalmente [1]. Gracias al uso combinado de modelos matemáticos junto con el necesario soporte experimental, muchas de las preguntas que interesan sobre los procesos del GBM así como la exploración de terapias podrían explorarse en mayor medida, proporcionando a los médicos una información más precisa con la que puedan diseñar y planificar los tratamientos.

El rango de investigación sobre la evolución de el glioblastoma es muy amplio, aún con todo, los modelos matemáticos que se han estudiado hasta el momento pueden clasificarse en tres grandes grupos:

- **Microscópicos:** describen la evolución de las células a nivel individual mediante

los fenómenos de división e invasión [27].

- **Macroscópicos homogéneos:** describen la evolución temporal de un escalar asociado a la progresión del tumor empleando ecuaciones diferenciales ordinarias [28].
- **Macroscópicos espaciales:** describen la evolución espacio-temporal de la densidad celular del tumor en el dominio de interés, haciendo uso de ecuaciones diferenciales en derivadas parciales [29]. El modelo matemático de este trabajo es de este tipo.

## 1.5. Objetivos y estructura del TFG

El objetivo de este TFG es profundizar en el tratamiento de glioblastoma con radioterapia, poniendo a punto un modelo matemático que permita estudiar el efecto de dicho tratamiento, y utilizarlo para optimizar terapias en un experimento virtual que trata de recrear la evolución del tumor en el organismo. En particular, los objetivos específicos son:

- Realizar un estudio de la literatura referente al tratamiento del GBM usando radioterapia e identificar los diferentes modelos matemáticos existentes.
- Incorporar el efecto de la radioterapia en las poblaciones celulares a un modelo previo de evolución del GBM en ambientes hipóxicos.
- Realizar simulaciones de los procesos cíclicos de migración-proliferación que se llevan a cabo en el tejido cerebral.
- Diseñar diferentes esquemas de tratamiento basados en radioterapia y realizar ensayos *in silico* para evaluar el óptimo.
- Discutir si alguna de las pautas de tratamiento es especialmente apropiado, a la vista de los resultados obtenidos.

A continuación se presenta la estructura del trabajo:

- **Capítulo 1: Introducción.** Se explica la enfermedad, así como el comportamiento del tumor y el entorno que lo rodea. Además se pone en contexto su estudio en la actualidad con las diversas formas de tratamiento existentes y se presentan los modelos *in silico*. Por último, se establecen los objetivos del trabajo.

- **Capítulo 2: Estado del arte: modelos de radioterapia.** En este capítulo se explica el concepto de radioterapia, al igual que los tipos de radiación que hay y cómo aplicarlos al cáncer en cuestión. También se comentan algunos modelos matemáticos existentes en literatura para describir el efecto de la radioterapia en la evolución del glioblastoma.
- **Capítulo 3: Modelo matemático.** Se amplía un modelo existente que estudia la evolución del glioblastoma, incluyendo el efecto del oxígeno en la actividad migratoria y proliferativa de las poblaciones celulares, para incluir el efecto de la radioterapia, utilizando un modelo lineal-cuadrático.
- **Capítulo 4: Problema de optimización y resultados.** Se plantea el estudio que se va a realizar, utilizando el modelo obtenido del capítulo 3. Posteriormente se definen distintos patrones de tratamiento con radioterapia y se obtienen los resultados de las diferentes simulaciones. Por último, se discute cuáles son las mejores estrategias de tratamiento por radioterapia.
- **Conclusiones y líneas futuras.** Se realiza un balance global del trabajo y se exponen brevemente las debilidades y fortalezas del enfoque. Además, se presentan posibles líneas de trabajo futuro.



# Capítulo 2

## Estado del arte: modelos de radioterapia

### 2.1. Radioterapia: fundamentos y tipos

La radiación es un término genérico que describe un flujo de partículas elementales, como los fotones de luz o los electrones. Cuando la radiación interactúa con la materia biológica, el efecto resultante depende de la naturaleza de la radiación, lo que da lugar a dos categorías fundamentales: la radiación ionizante y la radiación no ionizante. La energía de las partículas de la radiación ionizante (por ejemplo, los rayos X) es lo suficientemente alta como para que un electrón sea retirado de un átomo o molécula de forma que la partícula colisiona, creando un ion cargado eléctricamente. Estas partículas atacan químicamente el ADN de las células tumorales, de forma que si éstas no son capaces de repararlo, mueren. Ahora bien, la radiación tiene que viajar a través de los tejidos sanos para alcanzar su objetivo, pudiendo dañar las células no cancerosas. No obstante, las células tienen sus propias herramientas para reparar el daño del ADN a medida que surge, y a diferencia de las cancerosas, las no cancerosas generalmente pueden volver a unir su ADN y evitar las consecuencias fatales de la radiación. La radiación no ionizante (microondas, ondas de luz visible, campos eléctricos y magnéticos de baja frecuencia) no tiene suficiente energía para romper los enlaces químicos y producir ionización, es por ello por lo que la radiación ionizante es la que se utiliza para tratar el cáncer [30].

La radiación ionizante se puede clasificar en:

- **Radiación por fotones (rayos X, rayos gamma):** es la forma más empleada para combatir el cáncer, se aplica en numerosas ocasiones, como se puede ver en la Figura 2.1, mediante una máquina que dispara haces, llamada acelerador lineal (*lineal accelerator*, LINAC).
- **Radiación por partículas (electrones, protones, neutrones, etc):** los

protones (partículas del átomo cargadas positivamente) liberan su energía una vez recorren una cierta distancia, dañando levemente el tejido que atraviesan. De este modo, son capaces de administrar más radiación al cáncer mientras hieren menos los tejidos sanos circundantes. No nos vamos a detener en el resto de tratamientos puesto que, a diferencia de la radiación por protones, el resto de tratamientos no tienen una relación directa con el glioblastoma (no tienen la suficiente fuerza para tratarlo).

## 2.2. Formas de aplicación

Hay muchas maneras de aplicar la radioterapia al paciente, pero generalmente se administra de dos maneras, ya sea desde fuera del cuerpo (radioterapia externa) o desde el interior (radioterapia interna). El método utilizado depende del tipo de tumor y de dónde se encuentra en el cuerpo, entre otras cosas.

La radiación externa (o radiación de haz externo) es el tipo más común de radioterapia que se usa para el tratamiento del cáncer. Se utiliza una máquina (generalmente un LINAC) para apuntar rayos de alta energía o haces desde el exterior del cuerpo hacia el tumor. Lo más común es utilizar rayos X, aunque, como ya se ha comentado, también se usa la radiación mediante protones. Hay muchos tipos de radiación externa, no obstante para tratar el glioblastoma las más comunes son:

- **La radioterapia guiada por imágenes (IGRT):** utiliza imágenes en tiempo real con tomografías computarizadas o radiografías durante la radioterapia para ayudar a garantizar el posicionamiento ideal durante el tratamiento. Esto permite al médico ajustar la posición del paciente o volver a enfocar la radiación según sea necesario para asegurarse de que los haces de radiación se centren exactamente en el tumor y que la exposición de los tejidos sanos sea lo más limitada posible.
- **La radioterapia de intensidad modulada (IMRT):** es similar a la anterior, pero variando la intensidad de algunos de los haces en ciertas áreas, permitiendo que dosis más fuertes lleguen de forma más directa al tumor. Con esto se consigue una reducción de la exposición a la radiación al tejido sano en el cerebro, de forma que los efectos secundarios son menos notorios. Este mecanismo se utiliza mucho en el tratamiento del cáncer, de hecho, los modelos que tratamos en este trabajo reciben la radioterapia mediante este sistema debido a su eficacia.



Figura 2.1: Radioterapia con fotones mediante un acelerador lineal (Fuente: [31]).

### 2.2.1. Fraccionamiento: concepto clave de la radioterapia

Como se ha explicado, al igual que las células cancerosas, las que no lo son también sufren daños en el ADN, y para recuperarse tiene que transcurrir un cierto tiempo (aproximadamente 1 hora en mamíferos) [32]. Es por eso que, para que las células sanas se recuperen, la radioterapia se administra a los pacientes a través de una serie de sesiones que se extienden a lo largo del tiempo. Reducir este daño es crucial para hacer que el tratamiento sea más amable para los pacientes, por ello, el objetivo del tratamiento se resume en una alta dosis de radiación dirigida al tumor, a la vez que se intenta minimizar el daño colateral.

La cantidad total de radiación que se aplica se mide en una unidad llamada ‘Gray’ (Gy), y representa la cantidad de energía depositada por la radiación en una unidad de masa de materia. Cuando se utiliza radiación externa, la dosis total se divide en dosis más pequeñas llamadas fracciones, las cuales se aplican a lo largo de varias semanas (5-8 semanas generalmente, 5 días a la semana).

El fraccionamiento de dosis sigue la regla de las cuatro R de la radioterapia: reparación, reoxigenación, repoblación y redistribución en el ciclo celular, mecanismos biológicos de importancia en la radioresistencia de los tumores malignos [33]. Estos mecanismos se explican con más detalle a continuación:

- **Reparación:** en función de la cantidad de dosis recibida, las células presentan una capacidad de supervivencia variable, es decir, de reparación. Cuando se concentra una elevada cantidad de dosis, el daño es no reparable, luego las células no pueden sobrevivir, mientras que si la dosis no es tan agresiva, las células se dañan parcialmente pero con la posibilidad de poder recuperarse. Para estudiar

este fenómeno, se realizan cultivos celulares los cuales se irradian con diferentes dosis para calcular la fracción de supervivencia, obteniendo las denominadas ‘curvas de supervivencia celular’, las cuales se comentarán en más detalle en la siguiente sección.

- **Reoxigenación:** el vaso tiene capacidad de llevar oxígeno y nutrientes hasta una distancia de unos  $120 \mu\text{m}$  a su alrededor [34]. Más allá de esta distancia el tejido no está oxigenado. Cuando se aplica radiación se matan las células más oxigenadas ya que son las que se están dividiendo y cuando se eliminan estas células, dejan sitio a las que estaban en el tejido hipóxico de forma que se acercan al vaso y se reoxigenan. Este fenómeno también se ve favorecido por un tratamiento fraccionado ya que, conforme más células se reoxigenen más células van a entrar en fases más sensibles del ciclo celular.
- **Repoblación:** es un mecanismo de respuesta a la irradiación que consiste en una proliferación acelerada que trata de contrarrestar los efectos de la irradiación. Se produce tanto en los tejidos sanos como en los tumores. En los tejidos normales es un mecanismo protector mientras que en los tumores empeora los resultados de la irradiación. El aumento del tiempo de tratamiento y el aumento de la dosis total dificulta la repoblación. Como los tejidos tumorales se ven mucho más afectados por la repoblación que los de sanos, el tiempo de tratamiento influye más en la toxicidad del primer caso que en el segundo.
- **Redistribución:** la fase de mitosis es la más radiosensible del ciclo celular. La radiación bloquea esta fase, de manera que si se hace un tratamiento fraccionado, en la primera dosis hay un reparto de células más homogéneo en el ciclo mientras que en posteriores dosis las células van a estar más radiosensibilizadas.

### 2.3. Modelos matemáticos con radioterapia

Como se ha visto en la sección anterior, los efectos de la terapia son múltiples, complejos y tienen un efecto sinérgico. Esto complica enormemente el uso de modelos matemáticos sencillos para el modelado de los efectos de la radioterapia en un tejido celular. Afortunadamente, en los últimos años se han desarrollado modelos de contrastada validez, a partir de una herramienta denominada curva de supervivencia celular. Dicha herramienta y los modelos existentes se detallan a continuación.

### 2.3.1. Curva de supervivencia celular

La curva de supervivencia celular permite estudiar la relación existente entre la dosis de radiación administrada y la proporción de células que sobreviven. Esta relación se determina a partir del método clonogénico.

El ensayo clonogénico es un método experimental *in vivo* que tiene por objeto medir la sensibilidad celular ante un agente citotóxico (sustancias que dañan o matan las células y tejidos). Consiste en calcular la disminución de la capacidad clonogénica (proliferación) de una población celular después de la exposición a dicho agente. Tras el ensayo, se obtienen las células supervivientes, es decir, las que conservan la capacidad reproductiva, y su correspondiente proporción, la fracción de supervivencia [35].

La representación gráfica de la curva de supervivencia celular se realiza de forma semilogarítmica, es decir, en el eje de las abscisas (escala lineal) se representa la variable independiente, la dosis, y en el eje de ordenadas (escala logarítmica) la variable dependiente, la supervivencia. Se utiliza la representación semilogarítmica ya que la supervivencia se ajusta a modelos que incluyen una función exponencial. Esto permite evaluar mejor las variaciones a la radiosensibilidad para dosis bajas y estudiar el trazo de la curvatura para dosis altas. En representación semilogarítmica, a bajas dosis la curva comienza como una línea recta, y a medida que la dosis aumenta la línea se curva, aumentando la pendiente, también conocida como hombro. Posteriormente, la curva vuelve a ser recta, adquiriendo de nuevo una forma exponencial. Dicho hombro se debe a la reparación celular, suponiendo una región en la que no se produce incremento exponencial de muerte celular, de modo que para niveles de dosis bajos, las células son capaces de repararse parcialmente debido a la escasa densidad de ionización. Así, conforme aumenta la cantidad de dosis, el daño se acumula y la inactivación celular se incrementa exponencialmente, aumentando bruscamente la mortalidad celular ya que no es posible la reparación.

El tamaño del hombro puede ser variable en función de las líneas celulares para las que se ha calculado la curva. El glioblastoma, a diferencia de otros tumores, es menos radiosensible. Ejemplo de ello es la Figura 2.2, en la que se puede observar como el cáncer de ovario (líneas naranja y verde) tiene una mayor pendiente que el glioblastoma (línea marrón). De aquí concluimos que a mayor pendiente y menor hombro, mayor es la radiosensibilidad de las células.

### 2.3.2. El modelo lineal cuadrático

Se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica para determinar los modelos matemáticos existentes para reproducir esta curva. Un resumen de estos modelos puede

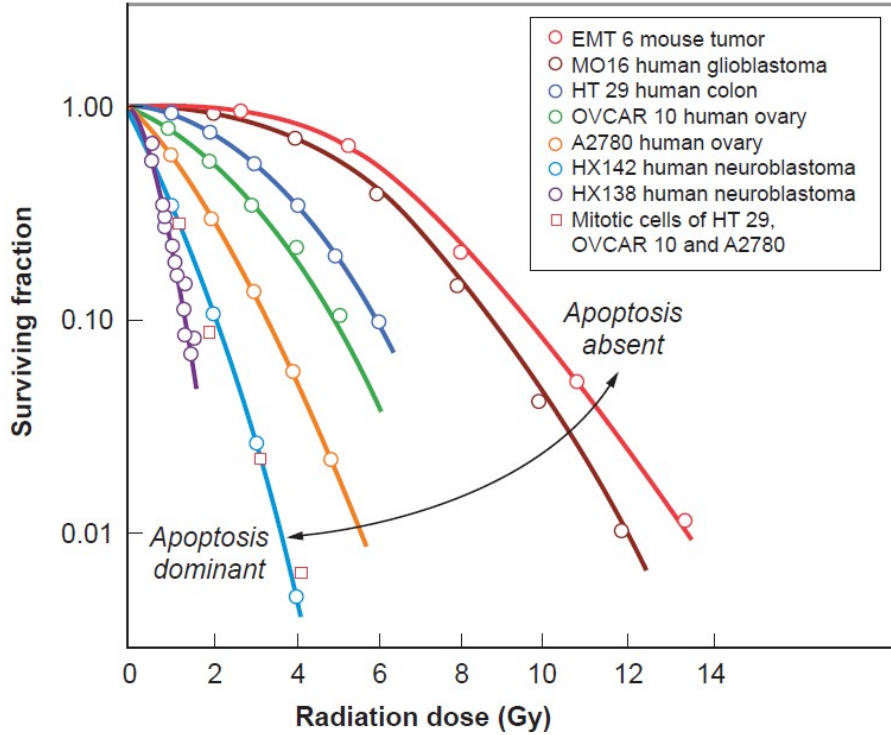


Figura 2.2: Curva de supervivencia para distintos tumores (Fuente: [32]).

encontrarse en la Tabla 2.1. De entre todos los modelos que aparecen en la tabla, es el modelo lineal cuadrático (LQ o *Linear Quadratic*) el de mayor utilidad clínica en la actualidad. Todos ellos tienen una base común: definir una fracción de supervivencia  $S$  de forma que, variando diversos parámetros (diferentes según el modelo) se obtienen unos resultados u otros.

Una célula queda inactivada únicamente cuando las dos cadenas de ADN son dañadas, este efecto se puede producir de dos posibles maneras, ya sea por una sola partícula ionizante o bien por interacciones independientes de dos partículas ionizantes separadas. Estos fenómenos quedan reflejados en el modelo LQ [33]:

- La estadística de Poisson representa los eventos producidos por una sola partícula. La tasa promedio para estos eventos viene dada por  $\alpha D$  (componente lineal), mientras que la probabilidad de que no ocurran viene dada por  $S = e^{-\alpha D}$ , donde  $\alpha$  es la tasa promedio por unidad de dosis de que un evento de este tipo ocurra. Normalmente coincide con el daño no reparable, también llamado daño letal.
- En el caso de que los eventos estén producidos por dos partículas ionizantes separadas, la tasa promedio de que cada partícula cause lesión es linealmente proporcional a la dosis. Así, la tasa promedio para que ocurran ambos eventos al mismo tiempo queda definida por  $\beta D^2$  (componente cuadrático), y la probabilidad de que no ocurra por  $S = e^{-\beta D^2}$ , donde  $\beta$  es la tasa promedio

por unidad de dosis al cuadrado para que los eventos complementarios ocurran. Representa el daño reparable, también llamado daño subletal.

Modelo	Parámetros	Ecuación	Ref.
LQ	$\alpha, \beta$	$\ln(S_F) = -\alpha D - \beta D^2$	[36, 37, 38]
USC	$\alpha, \beta, D_O, D_q, D_T$	$\ln(S_F) = -\alpha D - \beta D^2$ si $D \leq D_T$ , $\ln(S_F) = -D/D_O + D_q/D_O$ si $D \geq D_T$ , $D_T = \frac{2D_q}{1 - \alpha D_O}$	[39]
KN	$K_O, K_{OG}$	$\ln(S_F) = -K_O D(1 - \exp(-K_{OG} D))$	[40]
MA	$\alpha, \beta, \gamma$	$\ln(S_F) = -\alpha D - \frac{\beta D^2}{1 + \beta D/\gamma}$	[41]
RCR	$a, b, c$	$S_F = \exp(-aD) + b \exp(-cD)$	[42]
2C	$\alpha, \alpha_n, n$	$S_F = \exp(-\alpha_1 D)(1 - (1 - \exp(-\alpha_n D))^n)$	[43]
LQL	$\alpha, \alpha/\beta, D_T$	$\ln(S_F) = -\alpha D - \beta D^2$ si $D \leq D_T$ , $\ln(S_F) = -(\alpha D_T - \beta D_T^2) + \gamma(D - D_T)$ si $D \geq D_T$	[44]
HK	$k_1, k_2, k_3$	$\ln(S_F) = -k_1 D + k_2(1 - \exp(-k_3 D))$	[45]
PLQ	$\alpha, \beta, \gamma$	$\ln(S_F) = (-\alpha D - \beta D^2)/(1 + \gamma D)$	[37, 46, 47]

Tabla 2.1: Resumen de los modelos que estudian la curva supervivencia-dosis y los parámetros involucrados: Linear Quadratic (LQ), Universal Survival Curve (USC), Kavanagh-Newman (KN), McKenna and Ahmad (MA), Repairable Conditionally Repairable (RCR), Two Components (2C), Linear Quadratic Linear (LQL), Hug and Kellerer (HK), Padé Linear Quadratic (PLQ) (Fuente: [48]).

La curva de supervivencia del modelo lineal cuadrático está presentada en la Figura 2.3. Este modelo contempla solamente dos partes de la curva: la componente lineal y la cuadrática. La curva de supervivencia celular (línea azul, en la cual se centra este trabajo) se estima mediante la contribución de ambos fenómenos. En relación con lo explicado anteriormente, se puede observar cómo el primer tramo recto de la curva, el cual coincide con la línea discontinua, está representado mediante la componente lineal dado que es la zona donde no se da la reparación. El resto de la curva se corresponde con la componente cuadrática, la cual incluye el hombro donde se presenta la reparación. Al finalizar el hombro la reparación es nula, es decir, la curva correspondiente a la componente cuadrática vuelve a ser una recta.

El coeficiente  $\alpha/\beta$  es una medida de la curvatura de supervivencia y, se puede relacionar con la capacidad de reparación del tejido. Se observa que coincide con la dosis a la cual los efectos del componente lineal y los del componente cuadrático son iguales. Dependiendo de la curvatura este coeficiente puede variar, de este modo, nos permite diferenciar los tejidos que reparan más de los que reparan menos. Así, una de las grandes virtudes del modelo cuadrático es que distingue dos tipos de tejidos: tejidos de respuesta temprana (cancerosos) y de respuesta tardía (sanos). Los tejidos cancerosos, a diferencia de los sanos, tienen poca capacidad de reparación. Así, como se

puede apreciar en la Figura 2.4, los tejidos de respuesta tardía tienen bajos coeficientes  $\alpha/\beta$  (más curvatura, es decir,  $\beta$  es dominante para pequeñas dosis) mientras que los de respuesta temprana tienen mayores coeficientes  $\alpha/\beta$  (curva más recta, es decir,  $\alpha$  es dominante para pequeñas dosis). De aquí concluimos que el coeficiente  $\alpha/\beta$  es diferente según la capacidad de reparación del tejido. No se conoce el valor de este coeficiente para todos los tejidos ni para todo el tipo de células, sin embargo, como norma general, y al igual que se ha hecho en el estudio que se va a exponer a continuación, para tumores se toma como valor de referencia 10 Gy [32], de forma que la relación se mantiene constante en todo el tumor.

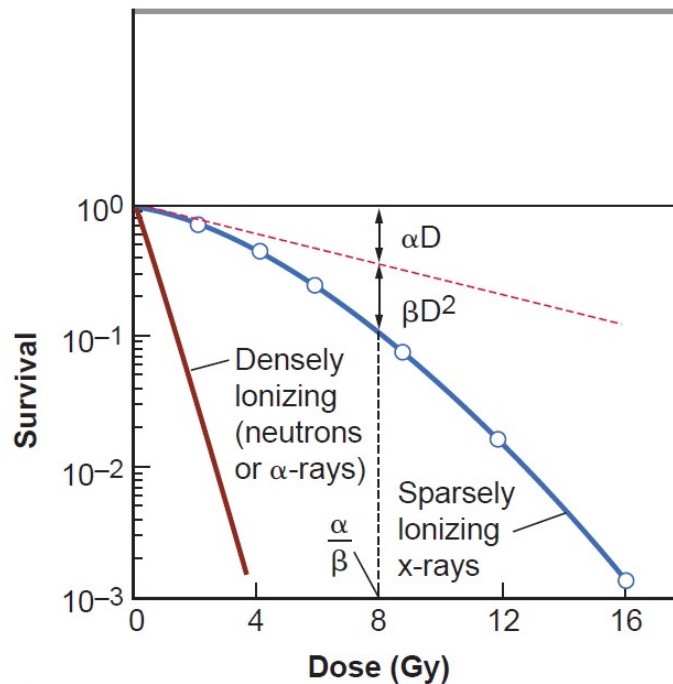


Figura 2.3: Curva de supervivencia del modelo lineal cuadrático (Fuente: [32]).

El modelo lineal-cuadrático presentado es el que nos ha servido de base en nuestro trabajo [49], en el que se utiliza la ecuación lineal-cuadrática:

$$E = \alpha d + \beta d^2. \quad (2.1)$$

La ecuación (2.1) relaciona la cantidad de dosis de radiación,  $d$ , definida en espacio y tiempo en unidades, Gy (J/kg), con una dosis efectiva adimensional,  $E$ . Como se ha expuesto anteriormente, los coeficientes  $\alpha$ , ( $1/\text{Gy}$ ) y  $\beta$ , ( $1/\text{Gy}^2$ ) son los parámetros radiobiológicos y modelan la contribución relativa de cada término en la suma hacia el efecto total de la radiación.

A continuación, se relaciona la supervivencia con la dosis efectiva adimensional utilizando una distribución exponencial:



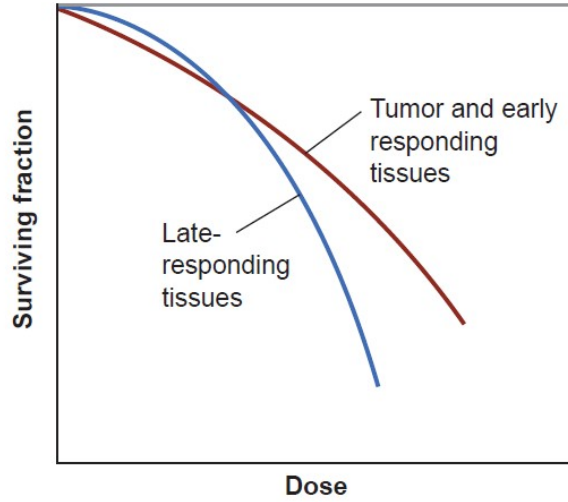


Figura 2.4: Comparativa de las curvas de supervivencia de los tejidos con respuesta temprana (línea roja) y con respuesta tardía (línea azul) (Fuente: [32]).

$$S = e^{-E}. \quad (2.2)$$

La ecuación (2.2) refleja la probabilidad de supervivencia celular tras la aplicación de la dosis, de forma que cuanto mayor sea la dosis suministrada menor sea la probabilidad de supervivencia. Una vez establecido el valor de  $\alpha/\beta$  para todo punto en el espacio y tiempo, y conociendo el valor de la dosis  $d$ , es posible calcular la cantidad de dosis efectiva adimensional  $E$  y con ello la probabilidad de supervivencia celular que le corresponde.

Cuando se implementa el efecto de la radioterapia en un modelo de difusión-proliferación se hace introduciendo un término de muerte,  $R$ . Este término representa el efecto de la radioterapia externa (XRT o *External beam Radiotherapy*) sobre la población celular en un punto  $x$  y un tiempo  $t$ :

$$R(x, t, d(x, t))c \left(1 - \frac{c}{k}\right). \quad (2.3)$$

donde  $c = c(x, t)$  representa la densidad celular,  $k$  es la carga de células tumorales que soporta el tejido, y el término  $R$  ha de estar relacionado de forma probabilística con  $S(\alpha, \beta, d(x, t))$  mediante:

$$R(x, t, d(x, t)) = 1 - S(\alpha, \beta, d(x, t)). \quad (2.4)$$

La probabilidad de muerte es ahora función de  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $d(x, t)$ , siendo  $d(x, t)$  la dosis proporcionada en un instante  $t$  y en un punto espacial  $x$ .

En este modelo se asume que el efecto de la radioterapia es instantáneo, determinista y estimado por el modelo lineal-cuadrático y su correspondiente probabilidad de

supervivencia/muerte celular. Si se considera que la radiación se administra durante un determinado periodo de tiempo  $T_{\text{dosis}}$ , entonces hay que introducir un tiempo característico, que se discutirá en el capítulo siguiente cuando se hable del modelo propio de este trabajo. Para una baja concentración celular, el efecto se manifiesta como la fracción de células muertas resultado de la XRT, pero para altas concentraciones, se supone que el efecto satura al igual que lo hace la tasa de proliferación, y por ello la ecuación (2.3) incluye un término de crecimiento logístico. Es por ello que  $R$  tiene como objetivo mediar la tasa de proliferación, con la finalidad de imitar el comportamiento de las zonas en las que las aglomeraciones celulares producen un agotamiento del ambiente, es decir, se produce una disminución de la velocidad de proliferación. Esto, como se ha explicado anteriormente, se debe a que las células que se encuentran en proceso de mitosis son más susceptibles de sufrir daños en el ADN, lo que se traduce mediante el modelo lineal-cuadrático como el mecanismo de la muerte celular inducida por la radiación.

Como se ha visto hasta ahora, el fraccionamiento de las dosis es muy importante a la hora de aplicar la radiación. El impacto del fraccionamiento en radioterapia en el control tumoral y la disminución de los efectos secundarios es tan importante como las mejoras tecnológicas aportadas como la IMRT y IGRT. Numerosos estudios han investigado sobre las múltiples formas existentes para aplicar las fracciones. No obstante, para nuestra simulación, nos hemos basado en un estudio [50], cuyo objetivo es encontrar la terapia óptima, tratando la dosis por fracción, el tiempo entre fracciones y el número de fracciones como parámetros libres. La idea es encontrar nuevos esquemas de fraccionamiento de radioterapia cambiando estas tres variables, pero manteniendo fija la dosis total suministrada. Como se muestra en la Figura 2.5, se parte de un prototipo estándar, y aumentando ya sea la cantidad de dosis o el tiempo entre aplicación de dosis, se obtienen el resto de tratamientos.

Posteriormente, cuando se comente el problema de optimización que vamos a tratar en este trabajo, se expondrán los diferentes tratamientos tomando como referencia la Figura 2.5, con las respectivas cantidades y tiempos elegidos.

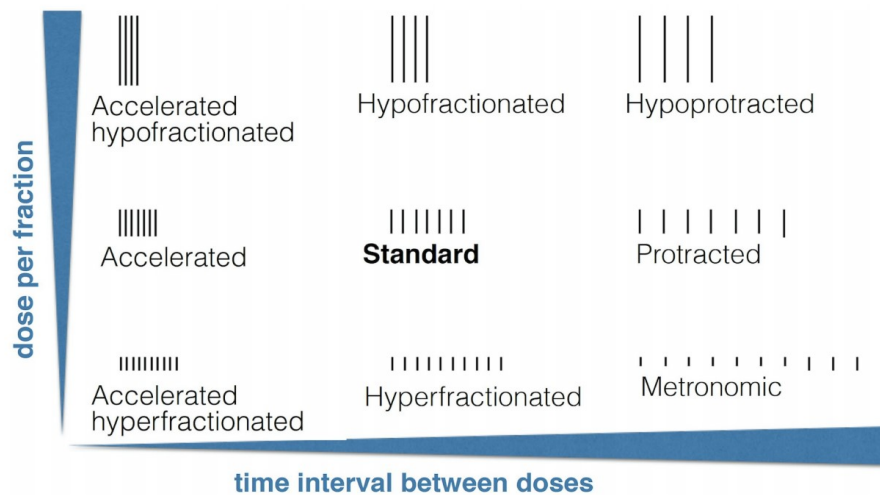


Figura 2.5: Esquemas de radioterapia clasificados según la dosis por fracción y el espacio entre fracciones. La notación se fija mediante esquemas de tratamiento con espaciamiento entre fracciones menores/mayores que un día como aceleradas/prolongadas. También los esquemas de tratamiento con dosis por fracción menor/mayor que 1.8 Gy se conocen como hiperfraccionados/hipofraccionados (Fuente: [50]).



# Capítulo 3

## Modelo matemático

### 3.1. Modelo original

Este trabajo está basado en un modelo existente para el evolución del glioblastoma [51], con el objetivo de ampliarlo, incorporando el efecto de la radioterapia. Dicho modelo se presenta brevemente a continuación. El modelo considera un espacio unidimensional, dos fenotipos celulares y una especie química. Los fenotipos son el normóxico y el necrótico, los cuales hacen referencia a las células vivas y muertas respectivamente. Respecto a la especie química sólo se tiene en cuenta el oxígeno. Cuando se menciona el mecanismo *Go or Grow* no se habla de transformación genética sino de adaptación, es por ello que vamos a considerar que las células vivas sólo tienen un fenotipo, disminuyendo de esta manera el número de parámetros que podrían dificultar el ajuste del modelo. Cabe mencionar que se trata de un modelo continuo basado de un sistema de ecuaciones de difusión-reacción-advección, motivo por el cual las células no se estudian a nivel individual sino a nivel global, poblacional, considerando tanto la concentración celular como la del oxígeno campos continuos, por ello se encuadra en la categoría de modelos macroscópicos espaciales.

Los fenómenos que son de gran importancia en la evolución celular, y que se consideran a la hora de definir el modelo son:

- **Difusión:** desplazamiento de las células y del oxígeno de una zona de mayor concentración a otra de menor concentración.
- **Quimiotaxis:** además de la difusión, las células se mueven de acuerdo a la concentración de una especie química en el ambiente, en este caso, el oxígeno. Las células migrarán de las zonas con baja cantidad de oxígeno hacia las que tienen una mayor concentración.
- **Proliferación:** crecimiento logístico del número de células, el cual se ve limitado por la cantidad de células, de forma que disminuye conforme la concentración de

células se aproxima a la concentración de saturación.

- **Muerte celular:** las causas de muertes celular son muy diversas, como necrosis, apoptosis, etc.
- **Consumo de oxígeno:** el consumo de oxígeno de las células es un fenómeno complejo relacionado con un proceso metabólico que utiliza energía liberada por la oxidación de nutrientes. Dicho proceso se lleva a cabo en las mitocondrias.

### 3.1.1. Ecuaciones del modelo

A continuación se exponen las principales ecuaciones del modelo en función de los fenotipos y la especie química. Para células vivas, muertas y oxígeno respectivamente, las ecuaciones son:

$$\frac{\partial C_n}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left( D_n \frac{\partial C_n}{\partial x} - K_n F(C_n) X_n(O_2) C_n \frac{\partial O_2}{\partial x} \right) + \frac{1}{\tau_n} \beta_n(O_2) G_n(C_n, C_d) C_n - \frac{1}{\tau_{nd}} S_{nd}(O_2) C_n, \quad (3.1)$$

$$\frac{\partial C_d}{\partial t} = \frac{1}{\tau_{nd}} S_{nd}(O_2) C_n, \quad (3.2)$$

$$\frac{\partial O_2}{\partial t} = D_{O_2} \frac{\partial^2 O_2}{\partial x^2} - \alpha_n H_n(O_2) C_n. \quad (3.3)$$

Tanto las ecuaciones que describen la evolución de las poblaciones celulares como la ecuación que describe la evolución de la especie química, están modeladas mediante la ecuación de transporte, la cual incluye el término flujo (difusión y quimiotaxis) y el término fuente (proliferación y muerte celular, o consumo en el caso del oxígeno). A continuación se describen con más detalle cada una de las ecuaciones.

#### **Evolución de las células vivas:**

El primer sumando de la ecuación (3.1) se corresponde con el término fuente:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left( D_n \frac{\partial C_n}{\partial x} - K_n F(C_n) X_n(O_2) C_n \frac{\partial O_2}{\partial x} \right), \quad (3.4)$$

donde:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left( D_n \frac{\partial C_n}{\partial x} \right), \quad (3.5)$$

es el término de difusión y:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left( -K_n F(C_n) X_n(O_2) C_n \frac{\partial O_2}{\partial x} \right), \quad (3.6)$$

es el término de quimiotaxis.

El parámetro  $D_n$  es el coeficiente de difusión de las células normóxicas. Respecto a la quimiotaxis,  $K_n$  es el coeficiente de quimiotaxis de las células normóxicas. Ahora bien, para considerar el fenómeno de *Go or Grow* el coeficiente  $K_n$  está acompañado de una corrección lineal a trozos que modelamos como una función de activación en forma de ReLU (*Rectified Linear Unit*),  $X_n(O_2)$ :

$$X_n(O_2) = \begin{cases} 1 & \text{si } O_2 \leq 0 \\ 1 - \frac{O_2}{O_2^H} & \text{si } 0 \leq O_2 \leq O_2^H \\ 0 & \text{si } O_2 > O_2^H, \end{cases} \quad (3.7)$$

donde  $O_2^H$  es el umbral de hipoxia, por debajo del cual comienza la migración celular. Aquí se puede apreciar la importancia del mecanismo *Go or Grow* anteriormente mencionado. Las células vivas únicamente se mueven por quimiotaxis cuando la cantidad de oxígeno no alcanza el umbral definido, es decir, si el oxígeno presente es mayor que el umbral, las células no necesitan moverse ya que tienen la cantidad suficiente para vivir. Además, la motilidad celular sólo es posible cuando el tejido circundante no está saturado de células. Se ha utilizado entonces una función de activación para tener en cuenta este fenómeno:

$$F(C_n) = 1 - \frac{C_n}{C^M}. \quad (3.8)$$

El resto de la ecuación (3.1) se corresponde con el término fuente:

$$\frac{1}{\tau_n} \beta_n(O_2) G_n(C_n, C_d) C_n - \frac{1}{\tau_{nd}} S_{nd}(O_2) C_n, \quad (3.9)$$

donde  $\tau_n$  es el tiempo característico de proliferación de las células normóxicas y  $\beta_n(O_2)$  es la función de activación que indica que las células tienen una proliferación máxima por encima de  $O_2^H$ , y una proliferación nula en caso de que no haya oxígeno:

$$\beta_n(O_2) = \begin{cases} 0 & \text{si } O_2 \leq 0 \\ \frac{O_2}{O_2^H} & \text{si } 0 \leq O_2 \leq O_2^H \\ 1 & \text{si } O_2 > O_2^H. \end{cases} \quad (3.10)$$

Esta función está acompañada de un factor de corrección logístico  $G_n$ :

$$G_n(C_n, C_d) = \left( 1 - \frac{C_n + C_d}{C^M} \right), \quad (3.11)$$

que considera que la proliferación es menor cuando la concentración celular se aproxima a la concentración de saturación  $C^M$ . Respecto al sustraendo del término fuente, se corresponde con la muerte celular siendo  $\tau_{nd}$  el tiempo característico de

muerte celular y  $S_{nd}(O_2)$  la función de activación que regula la dependencia con el oxígeno:

$$S_{nd}(O_2) = \frac{1}{2} \left( 1 - \tanh \left( \frac{O_2 - O_2^A}{\Delta O_2^A} \right) \right), \quad (3.12)$$

donde  $O_2^A$  es el umbral de anoxia y  $\Delta O_2^A$  un parámetro de sensibilidad que tiene en cuenta la naturaleza estocástica del fenómeno.

#### **Evolución de las células muertas:**

Dado que los coeficientes de difusión y quimiotaxis de las células necróticas son nulos, puesto que estas células no se ven afectadas por estos fenómenos, el término flujo de la ecuación (3.2) es nulo, quedando definida únicamente por el término fuente:

$$\frac{1}{\tau_{nd}} S_{nd}(O_2) C_n, \quad (3.13)$$

ya que no se tiene en cuenta el movimiento de las células muertas pero sí el número de células vivas que se mueren.

#### **Evolución del consumo de oxígeno:**

En este caso el término flujo sólo viene dado por el término de difusión:

$$D_{O_2} \frac{\partial^2 O_2}{\partial x^2}, \quad (3.14)$$

donde  $D_{O_2}$  es el coeficiente de difusión del oxígeno.

El término fuente viene dado por:

$$-\alpha_n H_n(O_2) C_n, \quad (3.15)$$

donde  $\alpha_n$  es el tiempo característico del consumo de oxígeno de las células normóxicas, y  $H_n(O_2)$  es la función de corrección, la cual tiene en cuenta que cuanto menor es la cantidad de oxígeno menor es el consumo del mismo por las células:

$$H_n(O_2) = \frac{O_2}{O_2^M + O_2} \quad (3.16)$$

donde  $O_2^M$  es la constante de Michaelis-Menten, concentración de sustrato en la cual se alcanza la mitad de la velocidad máxima de reacción. Dicha ecuación, describe la velocidad de reacción de numerosas reacciones enzimáticas, en particular la fosforilación oxidativa de las mitocondrias[52].

En la Tabla 3.1 se resumen los parámetros del modelo y su valor, obtenido de [51], a excepción de  $C^M$ , cuyo valor se ha obtenido de [49], ya que depende de la configuración y, ya que depende de la configuración y nos interesa el tejido cerebral, éste se toma en el tejido cerebral, no en un dispositivo microfluídico.



Parámetro	Valor	Unidades
$D_n$	$5 \cdot 10^{-10}$	$\text{cm}^2/\text{s}$
$K_n$	$7,5 \cdot 10^{-9}$	$\text{cm}^2/\text{mmHg} \cdot \text{s}$
$O_2^H$	7	mmHg
$\tau_n$	200	h
$C^M$	$1 \cdot 10^{11}$	células/mL
$\tau_{nd}$	48	h
$O_2^A$	1,6	mmHg
$\Delta O_2^A$	0,1	mmHg
$D_{O_2}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$\text{cm}^2/\text{s}$
$\alpha_n$	$1 \cdot 10^{-9}$	$\text{mmHg} \cdot \text{cm}^3/\text{células} \cdot \text{s}$
$O_2^M$	2,5	mmHg

Tabla 3.1: Parámetros del modelo.

## 3.2. Incorporación de la radioterapia

En el capítulo anterior se explicaba el funcionamiento matemático de la radioterapia a través de la ecuación lineal-cuadrática. Es habitual restar la ecuación (2.3) a un modelo de invasión-proliferación para tener en cuenta las células que se mueren debido a la radiación [49]. Ahora bien, como se ha mencionado anteriormente, el modelo asume que el efecto de la radioterapia es instantáneo. En nuestro modelo no va a ser así, pues la radiación se aplica durante un tiempo de diez minutos,  $T_{\text{dosis}}$ . Para realizar la traducción de un modelo al otro realizamos la siguiente interpretación: para que el modelo sea instantáneo, el término  $R$  tiene que estar multiplicado por una función impulso, también denominada delta de dirac  $\delta(t)$  (esta es la interpretación que se hace en [49]). En nuestro modelo, la radioterapia, en lugar de ser un impulso, tiene en cuenta el tiempo de aplicación de dosis. Por consiguiente,  $R$  está multiplicado por el término  $1/\tau_{RX}$ , siendo  $\tau_{RX}$  el tiempo característico de la muerte por radioterapia que se tiene que determinar. Si se asume que el efecto de la radioterapia es el mismo en los dos enfoques, se tiene:

$$\int_0^{T_{\text{dosis}}} \frac{1}{\tau_{RX}} R(x, t) dt = \int_0^{T_{\text{dosis}}} R(x, t) \delta(t_d) dt \quad (3.17)$$

donde el miembro izquierdo queda:

$$\int_0^{T_{\text{dosis}}} \frac{1}{\tau_{RX}} R(x, t) dt = \frac{1}{\tau_{RX}} R(x) \int_0^{T_{\text{dosis}}} dt = \frac{1}{\tau_{RX}} R(x) T_{\text{dosis}}, \quad (3.18)$$

y el miembro de derecho queda:

$$\int_0^{T_{\text{dosis}}} R(x, t) \delta(t_d) dt = R(x, t_d). \quad (3.19)$$

Igualando las ecuaciones (3.18) y (3.19), y teniendo en cuenta que  $R(x, t_d) = R(x)$  ya que la radiación no varía durante la dosis:

$$\tau_{RX} = T_{\text{dosis}}. \quad (3.20)$$

Por último, cabe destacar que como se explica en el Capítulo 2, la radioterapia afecta en mayor medida a las células que están en ambiente oxigenado y cuya actividad es principalmente proliferativa, de ahí que el término de corrección al crecimiento dependiente del oxígeno,  $\beta_n$ , se incluya en el efecto de la radioterapia.

Una vez entendido el funcionamiento de nuestro modelo y el de la radioterapia, se combinan ambos estudios para obtener las ecuaciones finales con las que se realizarán las simulaciones:

$$\begin{aligned} \frac{\partial C_n}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left( D_n \frac{\partial C_n}{\partial x} - K_n F(C_n) X_n(O_2) C_n \frac{\partial O_2}{\partial x} \right) + \frac{1}{\tau_n} \beta_n(O_2) G_n(C_n, C_d) C_n \\ - \frac{1}{\tau_{nd}} S_{nd}(O_2) C_n - \frac{1}{\tau_{RX}} \beta_n(O_2) G_n(C_n, C_d) C_n (1 - S(\alpha, \beta, \delta(x, t))), \end{aligned} \quad (3.21)$$

$$\frac{\partial C_d}{\partial t} = \frac{1}{\tau_{nd}} S_{nd}(O_2) C_n + \frac{1}{\tau_{RX}} \beta_n(O_2) G_n(C_n, C_d) C_n (1 - S(\alpha, \beta, \delta(x, t))), \quad (3.22)$$

$$\frac{\partial O_2}{\partial t} = D_{O_2} \frac{\partial^2 O_2}{\partial x^2} - \alpha_n H_n(O_2) C_n. \quad (3.23)$$

En este caso, hemos restado el término de radioterapia a la ecuación de las células vivas (3.17) de la siguiente forma:

$$\frac{1}{\tau_{RX}} \beta_n(O_2) G_n(C_n, C_d) C_n (1 - S(\alpha, \beta, \delta(x, t))). \quad (3.24)$$

Del mismo modo, este mismo término tiene que sumarse en las células muertas, como se puede ver en la ecuación (3.22), es decir, las células que se mueren en la ecuación de las vivas se corresponden con las que se suman en la ecuación de las muertas. Respecto al oxígeno, como no se ve afectado por la radioterapia, mantiene la misma ecuación.

### 3.3. Condiciones iniciales y de contorno

Pese a que las células migran libremente por los diferentes vasos del cerebro, en simulación dicha migración es realizada entre 2 únicos vasos, con el fin de poder realizar las simulaciones unidimensionalmente. Esto está ilustrado en la Figura 4.3. Las células moradas son las muertas, y las violetas, las vivas. La vasculatura tumoral está representada a la izquierda: tras la proliferación masiva en uno de los vasos y su

consiguiente oclusión, se produce la migración a otro vaso sano, y así sucesivamente, recorriendo la vasculatura tumoral. Sin embargo, en el margen inferior derecho de la figura, se puede apreciar el escenario simulado: las células migran y proliferan continuamente entre los dos mismos vasos ( $x = 0$  y  $x = L$ , con  $L$  la longitud del dominio, ver Figura 1.4 para comprender el sistema biológico que se está recreando).

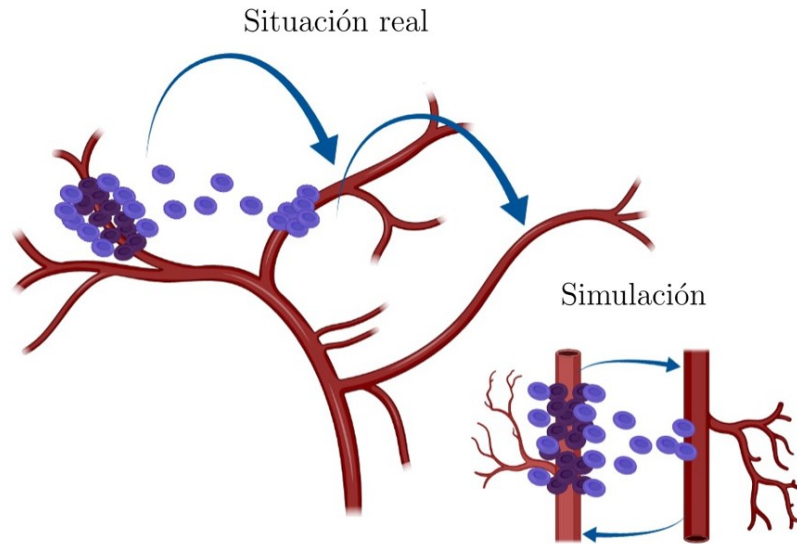


Figura 3.1: Migración y vasculatura tumoral.

Se ha optado por recrear los sucesivos ciclos que constituyen la actividad tumoral en el cerebro siguiendo el esquema *Go or Grow*: se pretende simular que un vaso está obstruido y otro está con oxígeno inicialmente, de manera que cuando crece mucho la concentración de células alrededor del vaso libre (se ha supuesto que la obstrucción se produce a un 80 % de la capacidad de saturación, éste se obstruye). Así, las células tienen que migrar a un nuevo vaso sano del cerebro. Este proceso se repite continuamente hasta que se agote el tiempo de simulación.

Las condiciones de contorno pueden ser de los siguientes tipos: Dirichlet (dada una ecuación en derivadas parciales, se conocen los valores de la solución en la frontera del dominio) y Neumann (se conocen los valores de la derivada en la frontera del dominio). A continuación se van a estudiar las condiciones de contorno en el caso de que el canal esté abierto o cerrado.

Para las células vivas y las muertas, se asumen condiciones tipo Neumann tanto para la situación vaso abierto como vaso cerrado, ya que ni salen ni entran por los vasos:

$$\frac{\partial C_n(x, t)}{\partial x} = 0, \quad (3.25)$$

$$\frac{\partial C_d(x, t)}{\partial x} = 0. \quad (3.26)$$

En caso de que el vaso no esté obstruido, para el oxígeno se consideran condiciones de contorno de tipo Dirichlet, es decir, suponemos que la concentración de oxígeno en el vaso permanece constante y conocida durante toda la simulación:

$$O_2(x, t) = O_2^* = 7 \text{ mmHg}. \quad (3.27)$$

En caso de que se considere el vaso obstruido, no hay flujo de oxígeno a través del mismo:

$$\frac{\partial O_2(x, t)}{\partial x} = 0. \quad (3.28)$$

Respecto a las condiciones iniciales, tanto la concentración inicial de células vivas, como la de las muertas y el oxígeno, es conocida:

- La concentración de células vivas se toma de [49], donde se estima el valor de la concentración celular en el tumor cerebral *in vivo*,  $C_1(x, t = 0) = 1 \cdot 10^9$  células/mL.
- La concentración de células muertas se supone nula,  $C_2(x, t = 0) = 0$  células/mL.
- El perfil de oxígeno se considera constante entre vasos,  $O_2^* = 7$  mmHg.

# Capítulo 4

## Problema de optimización y resultados

### 4.1. Descripción del problema

Para reproducir el comportamiento de las células, se aplica radioterapia al escenario fisiopatológico explicado en el primer capítulo, de modo que entre vasos sanguíneos hay una elevada densidad celular.

#### 4.1.1. Pautas del tratamiento

Se han simulado 6 tratamientos diferentes para ilustrar la respuesta del glioblastoma ante la variación de la cantidad de dosis, el tiempo transcurrido entre dosis y el número de días de dosis, de forma que la dosis total de radiación al final sea la misma para todos los tratamientos. En todos los casos, el tiempo de aplicación de cada dosis es de 10 minutos. En la Tabla 4.1 se detallan las características de cada uno de los tratamientos inspirados en la Figura 2.5.

Tratamiento	Nombre	Días	Dosis [Gy]	Tiempo entre dosis [h]
T1	Estándar	30	1.8	24
T2	Acelerado	15	1.8	12
T3	Acelerado hipofraccionado	10	2.7	12
T4	Hipofraccionado	15	3.2	24
T5	Hipoprolongado	15	3.2	48
T6	Acelerado hiperfraccionado	30	0.9	12

Tabla 4.1: Tratamientos a estudiar.

Un esquema visual de la pauta de cada tratamiento puede verse en la Figura 4.1, de forma similar a la Figura 2.5. Los tratamientos están representados por filas, en el mismo orden que se han presentado en la tabla: T1, T2, T3, T4, T5 y T6. Las barras son los días en los que se suministró dosis. La largura de las mismas depende de la cantidad de dosis, siendo más largas a mayor dosis. Se puede observar que en todos

los tratamientos hay 5 barras seguidas. Esto se debe a que las dosis se han aplicado todos los días entre semana, a excepción de sábados y domingos. No obstante, en el tratamiento T5 la radiación se suministra lunes, miércoles y viernes. En los tratamientos T2, T3 y T6 se suministran dos dosis diarias separadas cada 12 horas.

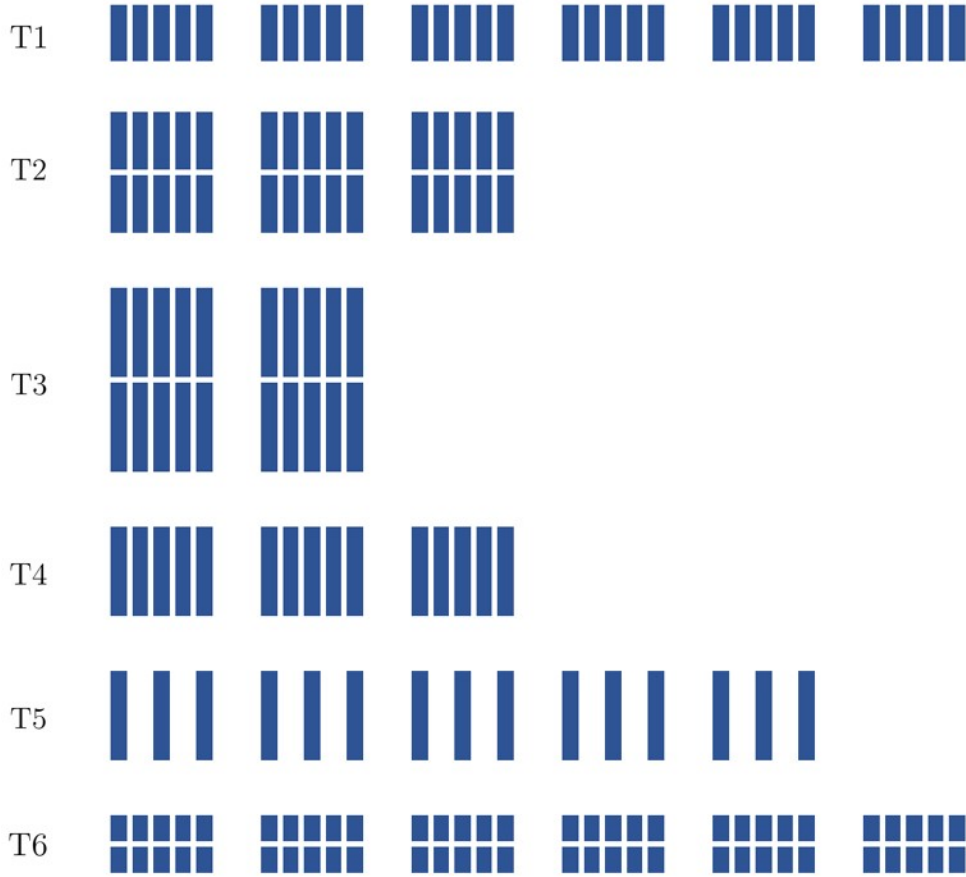


Figura 4.1: Representación gráfica de los fraccionamientos.

Para simular el comportamiento de la radiación, se ha definido una onda cuadrada, de forma que el ancho de pulso se corresponde con la aplicación de dosis,  $T_{\text{dosis}}$ , siendo el tiempo entre dosis,  $T_{\text{off}}$ . La cantidad de dosis se corresponde con la amplitud de la onda, es decir, cómo es de grande el impulso mediante el cual se aplica radioterapia. No obstante, esta onda únicamente se aplica para los días entre semana, ya que durante los fines de semana no se administra radiación.

Dependiendo del tratamiento, el tiempo entre dosis es diferente. Por ello, dado que el ancho de pulso es constante,  $T_{\text{off}}$  varía. Esto se traduce en un  $T_{\text{off}}$  diferente para cada tratamiento de acuerdo con los valores señalados en la Tabla 4.1. Para todos ellos se tiene  $T_{\text{dosis}} = 10 \text{ min}$ .

Respecto a las dosis, como la simulación se ha realizado por semanas en lugar de por días, se han establecido de acuerdo a la Tabla 4.2.

Como se ha visto en el capítulo 2, los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  del modelo son clave

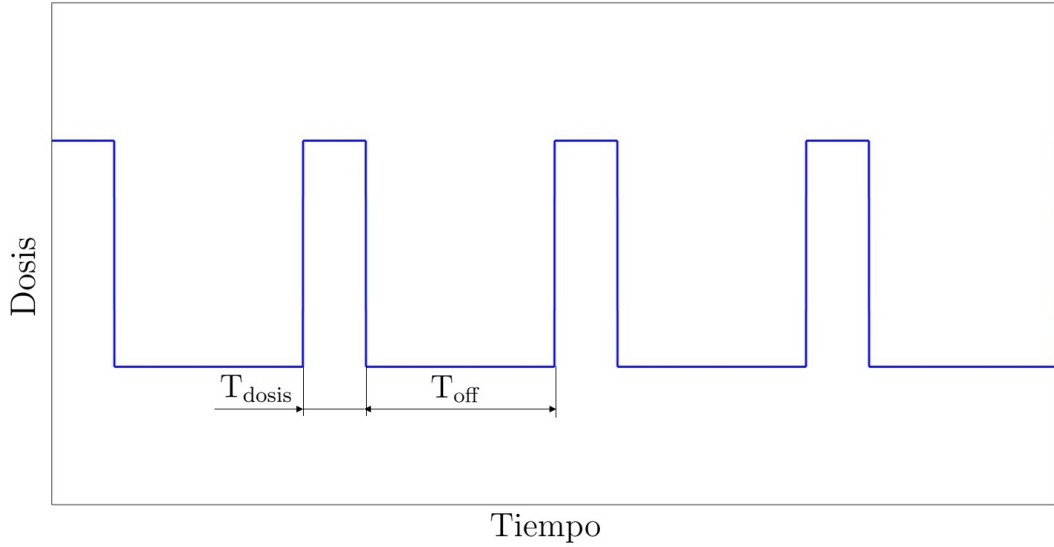


Figura 4.2: Onda cuadrada para representar la dosis a lo largo del tiempo.

<b>Semana</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>T5</b>	<b>T6</b>
1	1.8	1.8	2.7	3.2	3.2	0.9
2	1.8	1.8	2.7	3.2	3.2	0.9
3	1.8	1.8	0	3.2	3.2	0.9
4	1.8	0	0	0	3.2	0.9
5	1.8	0	0	0	3.2	0.9
6	1.8	0	0	0	0	0.9

Tabla 4.2: Reparto de dosis por semanas. En cada casilla se muestra el valor de cada dosis suministrada en esa semana para cada tratamiento, en Gy.

para determinar la radiosensibilidad. Por consiguiente, y dado que el coeficiente  $\alpha/\beta$  es constante e igual a 10 Gy, hemos elegido diferentes valores de  $\alpha$  desde 0 hasta 0.018  $\text{Gy}^{-1}$  en incrementos de 0.003  $\text{Gy}^{-1}$  de forma similar a como se hace en la bibliografía [49], puesto que para  $\alpha = 0 \text{ Gy}^{-1}$  el efecto de la radiación es nulo y para  $\alpha = 0,018 \text{ Gy}^{-1}$  es alto. Esto nos permite modelar, de alguna manera, la variabilidad en respuesta al tratamiento de los diferentes pacientes.

#### 4.1.2. Resolución numérica

Las ecuaciones del modelo, junto con las condiciones de contorno y las condiciones iniciales forman un sistema de ecuaciones en derivadas parciales parabólico no lineal, que se resuelve numéricamente utilizando el paquete de ecuaciones diferenciales en derivadas parciales de Matlab (Matlab pdepe [53]). Para todas las simulaciones, el paso de tiempo se fija en  $\Delta t = 100 \text{ s}$ , y  $\Delta x = 1 \cdot 10^{-4} \text{ cm}$ . Para todos los casos estudiados, la longitud del dominio es  $L = 0,04 \text{ cm}$ , correspondiente a la distancia entre vasos en el cerebro, y la duración total es de  $T = 6$  semanas, correspondiente a

la duración del tratamiento más largo.

## 4.2. Resultados

### 4.2.1. Evolución de los campos solución

Para estudiar el comportamiento en ausencia de radioterapia de las células vivas, las muertas y el oxígeno, se utilizan las condiciones iniciales y de contorno ya comentadas. En la Figura 4.4 está representada la evolución de las concentraciones celulares de las células vivas y muertas con el tiempo, así como el perfil de oxígeno a lo largo de 18 días, para un paciente que no ha recibido radioterapia.

Como se puede observar en la gráfica de las células vivas, se parte de una concentración inicial de  $C_n(t = 0) = 1 \cdot 10^9$  células/mL. Las progresivas oscilaciones de un lado a otro de la gráfica representan la migración celular, y la alta cantidad en los extremos es debida a que las células están por un tiempo mayor, pues residen cerca de los vasos hasta que el oxígeno es insuficiente. Además, dado que en el extremo próximo al vaso es donde más oxígeno hay, las células muestran alta proliferación en esa zona. Respecto a las células muertas, la concentración inicial es nula. El comportamiento es similar a las vivas, pues en las zonas que hay más concentración de vivas, más células van a morir. No obstante se puede apreciar una pequeña meseta en el centro, debida a que, cuando las vivas están migrando de un lugar a otro y mueren por el camino, se concentran en esta zona. Finalmente el oxígeno comienza con un perfil  $O_2(t = 0) = 7$  mmHg. La simulación comienza con oxigenación en vaso izquierdo, por tanto el área más oxigenada se encuentra en ese lado inicialmente. Conforme transcurre el tiempo mayor pendiente tienen las curvas, es decir, más escaso es el oxígeno debido al consumo de las células, ya que la concentración de éstas mayor, y por ende, menor es la concentración del mismo. Después de un evento de oclusión, el perfil de oxígeno se invierte y el proceso se reproduce en el otro sentido.

### 4.2.2. Evaluación de las diferentes estrategias

Para estudiar qué tratamiento es más efectivo se han calculado las células vivas totales (por unidad de área),  $C_T$ , definidas mediante:

$$C_T(t) = \int_0^L C_n(x, t) dt. \quad (4.1)$$

Con cada uno de los datos, se ha calculado la media para los diferentes valores de  $\alpha$  y un determinado tratamiento, así como la desviación típica, obteniendo así las células vivas promedio al final del mismo. Para tener una referencia de comparación, también



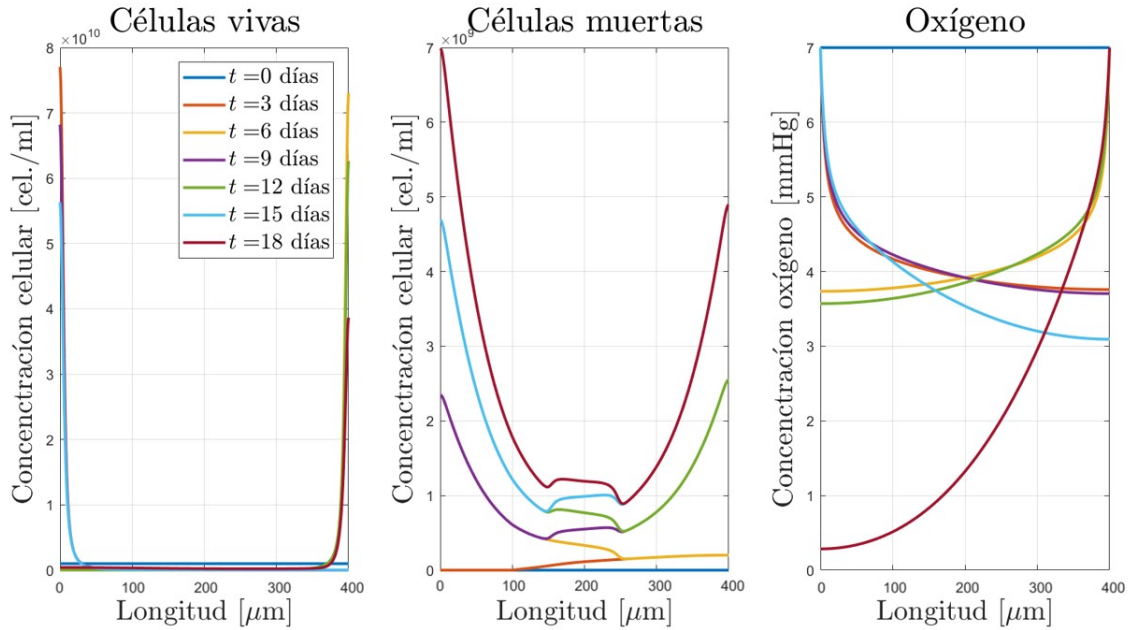


Figura 4.3: Evolución de los fenotipos y la especie química.

se ha realizado la simulación completa en ausencia total de tratamiento, la cual se ha denotado mediante T0.

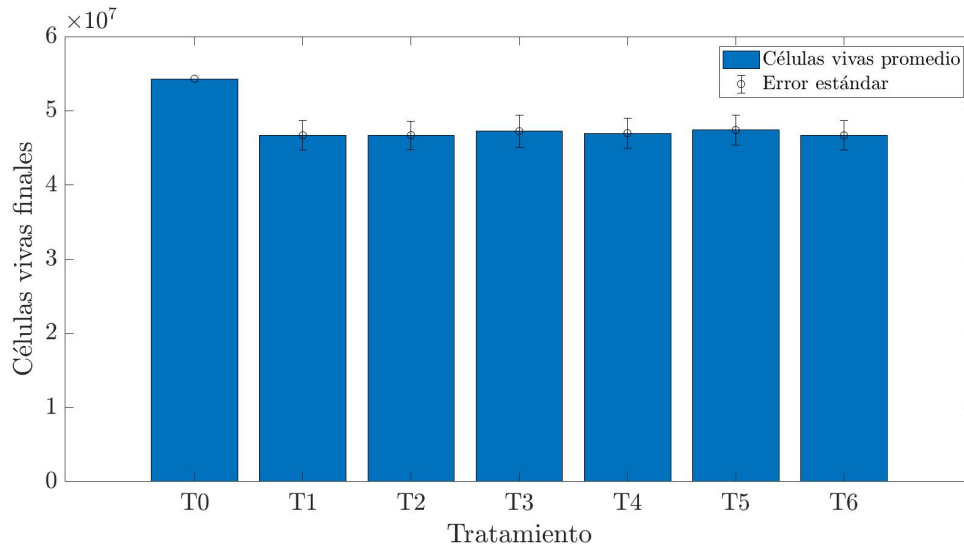
En la Figura 4.5, se representa mediante barras las células vivas y muertas promedio totales al final de cada tratamiento, junto con el error estándar.

### 4.2.3. Selección de la estrategia óptima

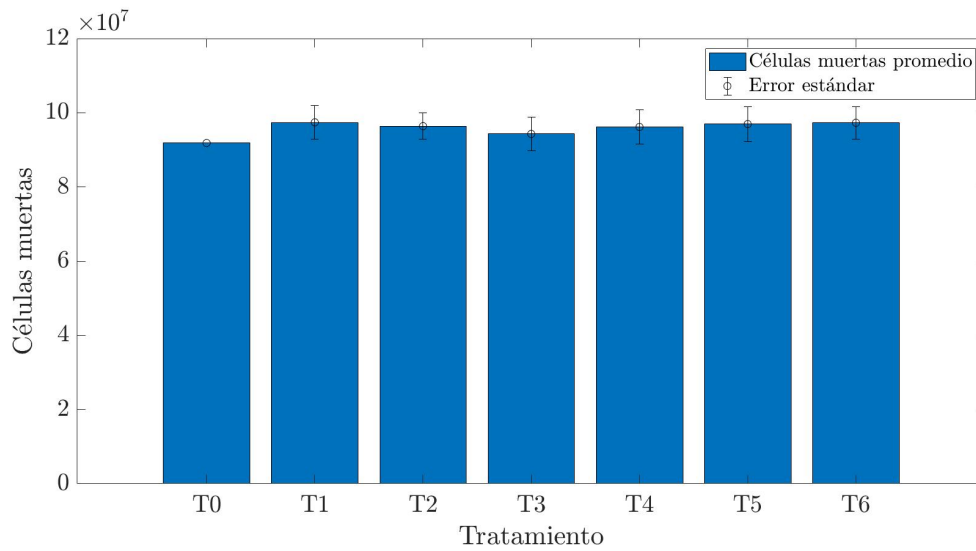
Una vez obtenidos los resultados, se procede a realizar un análisis de los mismos. Como se muestra en la Figura 4.5, la radioterapia tiene un impacto positivo, puesto que el número total de células vivas es ligeramente inferior en todos los tratamientos en comparación con el que no se ha procedido a aplicar radioterapia. No obstante, ninguna de las pautas ensayadas proporciona resultados significativamente mejores.

Respecto a qué tratamiento es mejor, como la diferencia entre unos y otros es mínima, se expone el orden del impacto de mayor a menor a continuación: T6 > T1 > T2 > T4 > T3 > T5 > T0. En la Tabla 4.3, se muestran las cantidades de células vivas promedio al final de cada tratamiento así como el error estándar.

Cabe mencionar que para los tratamientos T1, T2 y T6 se obtienen unos resultados ligeramente mejores. Este grupo tiene algo en común, la baja cantidad de dosis. De aquí se puede deducir que no es necesario aplicar grandes dosis para conseguir resultados más notorios. Respecto al error estándar, destaca el del tratamiento T3, pues es el mayor de todos. Esto tiene sentido, ya que se aplica mucha cantidad de dosis en el menor tiempo de todos, provocando que la mayor parte de los datos de la muestra tiendan a estar más dispersos respecto a la media.



(a) Células vivas



(b) Células muertas

Figura 4.4: Comparativa de las (a) células vivas y (b) muertas finales (por unidad de área) para cada tratamiento.

Tratamiento	Células vivas totales promedio $\pm$ error estándar (en células/cm <sup>2</sup> )
T0	$(5,40 \pm 0,00) \times 10^7$
T1	$(4,67 \pm 0,53) \times 10^7$
T2	$(4,67 \pm 0,50) \times 10^7$
T3	$(4,72 \pm 0,57) \times 10^7$
T4	$(4,70 \pm 0,54) \times 10^7$
T5	$(4,74 \pm 0,53) \times 10^7$
T6	$(4,67 \pm 0,52) \times 10^7$

Tabla 4.3: Células vivas promedio y error estándar de los tratamientos.

Los resultados de las simulaciones no reflejan diferencias significativas entre tratamientos, por lo tanto, no se puede esperar ninguna mejora de la radioterapia redistribuyendo las dosis de forma diferente durante 6 semanas si se quieren mantener los niveles de toxicidad. Esto se ha observado ya en trabajos anteriores como [54], en el que se concluye que, cualquier mejora, si es posible, debe provenir de un enfoque radicalmente nuevo, como el prolongado recientemente propuesto. En [55] se expone que, basado en estudios clínicos realizados en pacientes, los tratamientos hipofraccionados como los usados en este trabajo proporcionan resultados de supervivencia similares a los del tratamiento estándar. Además, presentan la ventaja de que el paciente pasa menos tiempo en el hospital, por lo que este tratamiento se recomienda actualmente para pacientes con mal pronóstico o de edad muy avanzada.



# Capítulo 5

## Conclusiones y líneas futuras

### 5.1. Resumen y principales resultados

En este trabajo hemos desarrollado un modelo matemático que permite modelar el uso de la radioterapia en el tratamiento del glioblastoma. Se ha ampliado un modelo existente sobre la evolución de este tumor para incorporar el efecto de la muerte por radioterapia, y la influencia del oxígeno en este fenómeno. Se ha recreado la evolución del tumor en el cerebro mediante una simulación con condiciones de contorno variables en función de la concentración celular. Además, se ha realizado un esquema con los diferentes fraccionamientos de dosis similares a los que se utilizan en literatura, con el fin de encontrar el patrón que obtenga los resultados más satisfactorios para el tratamiento. Estos fraccionamientos se han desarrollado en función de la cantidad de dosis a aplicar y el tiempo entre dosis.

Los resultados obtenidos no reflejan una visible distinción entre los distintos tratamientos, sin embargo, todos tienen un aporte positivo en el tratamiento del tumor, ya que la supervivencia del mismo (en términos de las células tumorales vivas supervivientes) es menor cuando se aplican.

Pese a que se han obtenido resultados similares, la aplicación de dosis mediante tratamiento acelerado hipofraccionado resulta la más ventajosa gracias a su menor duración, lo que conllevaría menos visitas al hospital por parte del paciente. No obstante, habría que tener en cuenta que este tratamiento quizás conlleve un mayor daño del tejido sano, aspecto que no se ha tenido en cuenta en este trabajo.

Las principales conclusiones que se pueden extraer del trabajo son, por tanto:

- La radioterapia tiene un impacto positivo en el resultado final del tratamiento del glioblastoma, pues consigue aminorar la cantidad de células tumorales, algo que no se consigue si no se procede con la radiación.
- No se aprecia diferencia significativa en la supervivencia al modificar la dosis o el

tiempo entre dosis según los tratamientos estudiados, lo cual está en concordancia con resultados de la bibliografía estudiada.

- A la vista de los resultados obtenidos, se podría concluir que el hipofraccionamiento es el mejor tratamiento, ya que consigue resultados similares en tiempos más cortos.

Aunque los resultados no aportan una conclusión útil desde el punto de vista clínico, ya que no se ha conseguido encontrar un patrón de tratamiento que reduzca drásticamente la vida del tumor, se ha proporcionado información de estos tratamientos y se ha puesto a punto un modelo para simular el efecto de los distintos patrones. No obstante, el modelo presenta limitaciones, entre las cuales dos destacadas son:

- El modelo no incluye el daño al tejido sano. Aunque este efecto se ha tratado de considerar globalmente imponiendo que la dosis total acumulada en todos los tratamientos era la misma, un modelo más cuidado debería tener en consideración el daño al tejido sano de una forma análoga a como se ha tenido para las poblaciones tumorales, ya que la pauta de tratamiento también influiría en este aspecto.
- El mecanismo de evolución del tumor que se ha considerado es una simplificación enorme del proceso que se lleva a cabo en el cerebro, ya que, se ha restringido a una geometría unidimensional, y a un comportamiento cíclico de “ida y vuelta”. Las limitaciones en el software existente así lo requerían. En la práctica real, la geometría del cerebro es tridimensional y la vascularización mucho más compleja, aunque todo ello queda lejos del alcance de este trabajo.

## **5.2. Líneas futuras**

Se van a comentar las futuras perspectivas en dos líneas: la mejora del modelo matemático y la mejora de la optimización del tratamiento.

### **5.2.1. Mejora del modelo matemático**

Los modelos aplicados en este trabajo resultan incompletos pues no se tienen en cuenta todos los factores que realmente están implicados. El modelo se podría enriquecer mediante alguna de las siguientes acciones:

- Incluir más fenotipos celulares: en este trabajo solamente se han considerado dos fenotipos, con objeto de reducir el número de parámetros implicados. Esto supone

no tener en cuenta la modificación de la expresión genética de la célula, como por ejemplo, la que se llevaría a cabo con mecanismos de resistencia al tratamiento.

- Incluir el efecto de la dosis suministrada en los diferentes tejidos en función del tipo, localización, vascularización, etc. Estos parámetros podrían definir más concretamente la respuesta del tratamiento ante la dosis. Por ejemplo, en nuestro trabajo, aplicamos la radioterapia en un escenario fisiopatológico, en el cual no se ha considerado la distancia del mismo entre el cráneo y el centro del cerebro.
- Incluir la respuesta del tejido sano, e incorporar parámetros como la recuperación del mismo en la optimización. En la práctica, no se puede reducir el tiempo entre dosis todo lo que se desee ya que no se da tiempo a que se recupere el tejido sano.
- Utilizar técnicas que utilicen diversas partículas de radiación para aplicar la dosis, con el fin de observar cuál es la más eficiente para cada tratamiento. Un ejemplo de ello es el desarrollo de los haces de iones de carbono, los cuales obtienen buenos resultados en un corto periodo de tiempo. No está claro en la actualidad si el éxito de esta estrategia se debe a la mejor distribución de la dosis o radica en la alta transferencia de energía lineal de la radiación.

### **5.2.2. Mejora de la optimización del tratamiento**

Para finalizar, una manera de complementar o mejorar el problema planteado en el trabajo sería utilizar técnicas de optimización (como mínimos cuadrados), junto con una adecuada parametrización del problema, que permitan determinar el tiempo entre dosis y las dosis óptimas en todo el espacio de posibles valores, sin restringirlos a un número finito de tratamiento definidos *a priori*.





# Capítulo 6

## Bibliografía

- [1] JCL Alfonso, K Talkenberger, M Seifert, B Klink, A Hawkins-Daarud, KR Swanson, H Hatzikirou, and A Deutsch. The biology and mathematical modelling of glioma invasion: a review. *Journal of the Royal Society Interface*, 14(136):20170490, 2017.
- [2] Cleveland Clinic. Brain cancer (brain tumor), 2020, <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/6149-brain-cancer-brain-tumor> (Fecha de consulta: Septiembre 2021).
- [3] Hiroko Ohgaki and Paul Kleihues. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta neuropathologica*, 109(1):93–108, 2005.
- [4] Quinn T Ostrom, Luc Bauchet, Faith G Davis, Isabelle Deltour, James L Fisher, Chelsea Eastman Langer, Melike Pekmezci, Judith A Schwartzbaum, Michelle C Turner, Kyle M Walsh, et al. Response to “the epidemiology of glioma in adults: a ‘state of the science’ review”. *Neuro-oncology*, 17(4):624–626, 2015.
- [5] Lisa M DeAngelis. Brain tumors. *New England journal of medicine*, 344(2):114–123, 2001.
- [6] Therese A Dolecek, Jennifer M Propp, Nancy E Stroup, and Carol Kruchko. Cbtrus statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2005–2009. *Neuro-oncology*, 14(suppl.5):v1–v49, 2012.
- [7] Ahmad Faleh Tamimi and Malik Juweid. Epidemiology and outcome of glioblastoma. *Exon Publications*, pages 143–153, 2017.
- [8] Steven De Vleeschouwer and Gabriele Bergers. Glioblastoma: to target the tumor cell or the microenvironment? *Exon Publications*, pages 315–340, 2017.

- [9] Fredric Gorin, William Harley, Joachim Schnier, Bruce Lyeth, and Thomas Jue. Perinecrotic glioma proliferation and metabolic profile within an intracerebral tumor xenograft. *Acta neuropathologica*, 107(3):235–244, 2004.
- [10] Anita C Bellail, Stephen B Hunter, Daniel J Brat, Chalet Tan, and Erwin G Van Meir. Microregional extracellular matrix heterogeneity in brain modulates glioma cell invasion. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 36(6):1046–1069, 2004.
- [11] Yuan Rong, Donald L Durden, Erwin G Van Meir, and Daniel J Brat. ‘pseudopalisading’ necrosis in glioblastoma: a familiar morphologic feature that links vascular pathology, hypoxia, and angiogenesis. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 65(6):529–539, 2006.
- [12] Daniel J Brat and Erwin G Van Meir. Vaso-occlusive and prothrombotic mechanisms associated with tumor hypoxia, necrosis, and accelerated growth in glioblastoma. *Laboratory investigation*, 84(4):397–405, 2004.
- [13] Ruman Rahman, Stuart Smith, Cheryl Rahman, and Richard Grundy. Antiangiogenic therapy and mechanisms of tumor resistance in malignant glioma. *Journal of Oncology*, 2010, 2010.
- [14] Alicia Martínez-González, Gabriel F Calvo, Luis A Pérez Romasanta, and Víctor M Pérez-García. Hypoxic cell waves around necrotic cores in glioblastoma: a biomathematical model and its therapeutic implications. *Bulletin of mathematical biology*, 74(12):2875–2896, 2012.
- [15] A Giese, R Bjerkvig, ME Berens, and M Westphal. Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment. *Journal of clinical oncology*, 21(8):1624–1636, 2003.
- [16] Alf Giese, Melinda A Loo, Nhan Tran, Dorothy Haskett, Stephen W Coons, and Michael E Berens. Dichotomy of astrocytoma migration and proliferation. *International journal of cancer*, 67(2):275–282, 1996.
- [17] Alf Giese, Lan Kluwe, Britta Laube, Hildegard Meissner, Michael E Berens, and Manfred Westphal. Migration of human glioma cells on myelin. *Neurosurgery*, 38(4):755–764, 1996.
- [18] Elif Ozdemir-Kaynak, Amina A Qutub, and Ozlem Yesil-Celiktas. Advances in glioblastoma multiforme treatment: new models for nanoparticle therapy. *Frontiers in physiology*, 9:170, 2018.

- [19] Jan Unkelbach. Modélisation de la croissance de tumeurs cérébrales, application à la radiothérapie.
- [20] Michel Lacroix, Dima Abi-Said, Daryl R Fourney, Ziya L Gokaslan, Weiming Shi, Franco DeMonte, Frederick F Lang, Ian E McCutcheon, Samuel J Hassenbusch, Eric Holland, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of neurosurgery*, 95(2):190–198, 2001.
- [21] Roger Stupp, Pierre-Yves Dietrich, Sandrine Ostermann Kraljevic, Alessia Pica, Ivan Maillard, Phillipe Maeder, Reto Meuli, Robert Janzer, Gianpaolo Pizzolato, Raymond Miralbell, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *Journal of Clinical Oncology*, 20(5):1375–1382, 2002.
- [22] René-Olivier Mirimanoff, Thierry Gorlia, Warren Mason, Martin J Van den Bent, Rolf-Dieter Kortmann, Barbara Fisher, Michele Reni, Alba A Brandes, Juergen Curschmann, Salvador Villa, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the eortc 26981/22981-ncic ce3 phase iii randomized trial. *Journal of clinical oncology*, 24(16):2563–2569, 2006.
- [23] Roger Stupp, Warren P Mason, Martin J Van Den Bent, Michael Weller, Barbara Fisher, Martin JB Taphoorn, Karl Belanger, Alba A Brandes, Christine Marosi, Ulrich Bogdahn, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England journal of medicine*, 352(10):987–996, 2005.
- [24] José L Mauriz, Pedro Linares, Paquita González, and Jesús M Culebras. Tratamiento antiangiogénico del cáncer. *Cirugía Española*, 78(1):3–11, 2005.
- [25] TF Cloughesy, MD Prados, PY Wen, T Mikkelsen, LE Abrey, D Schiff, WK Yung, Z Maoxia, I Dimery, and HS Friedman. A phase ii, randomized, non-comparative clinical trial of the effect of bevacizumab (bv) alone or in combination with irinotecan (cpt) on 6-month progression free survival (pfs6) in recurrent, treatment-refractory glioblastoma (gbm). *Journal of Clinical Oncology*, 26(15\_suppl):2010b–2010b, 2008.
- [26] Brian M Alexander and Timothy F Cloughesy. Adult glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 35(21):2402–2409, 2017.

- [27] Anuraag R Kansal, S Torquato, GR Harsh Iv, EA Chiocca, and TS Deisboeck. Simulated brain tumor growth dynamics using a three-dimensional cellular automaton. *Journal of theoretical biology*, 203(4):367–382, 2000.
- [28] Benjamin Ribba, Gentian Kaloshi, Mathieu Peyre, Damien Ricard, Vincent Calvez, Michel Tod, Branka Čajavec-Bernard, Ahmed Idbaih, Dimitri Psimaras, Linda Dainese, et al. A tumor growth inhibition model for low-grade glioma treated with chemotherapy or radiotherapy. *Clinical Cancer Research*, 18(18):5071–5080, 2012.
- [29] Kristin R Swanson, Ellsworth C Alvord Jr, and JD Murray. A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter. *Cell proliferation*, 33(5):317–329, 2000.
- [30] Richard Wakeford. The cancer epidemiology of radiation. *Oncogene*, 23(38):6404–6428, 2004.
- [31] Jill Turner. Radiology information for consumers, <http://www.radiologyinfo.org>. *Journal of Consumer Health on the Internet*, 11(4):77–88, 2007, (Fecha de consulta: Septiembre 2021).
- [32] Eric J Hall, Amato J Giaccia, et al. *Radiobiology for the Radiologist*, volume 6. Philadelphia, 2006.
- [33] L Marmolejo et al. Determination of radioresistance derived from cellular heterogeneity in human glioblastoma.
- [34] Silvia Palumbo, Paolo Tini, Marzia Toscano, Giulia Allavena, Francesca Angeletti, Federico Manai, Clelia Miracco, Sergio Comincini, and Luigi Pirtoli. Combined egfr and autophagy modulation impairs cell migration and enhances radiosensitivity in human glioblastoma cells. *Journal of cellular physiology*, 229(11):1863–1873, 2014.
- [35] Josep Balart Serra. *Análisis de la radiosensibilidad de las células tumorales pancreáticas humanas y su modulación por 5-fluorouracilo*. Universitat Autònoma de Barcelona,, 2002.
- [36] BG Douglas and JF Fowler. The effect of multiple small doses of x rays on skin reactions in the mouse and a basic interpretation. *Radiation research*, 66(2):401–426, 1976.

- [37] Dževad Belkić and Karen Belkić. High-resolution signal processing in magnetic resonance spectroscopy for early cancer diagnostics. *Advances in Quantum Chemistry*, 62:243–347, 2011.
- [38] DE Lea and DG Catcheside. The mechanism of the induction by radiation of chromosome aberrations in tradescantia. *Journal of genetics*, 44(2):216–245, 1942.
- [39] Clint Park, Lech Papiez, Shichuan Zhang, Michael Story, and Robert D Timmerman. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 70(3):847–852, 2008.
- [40] Brian D Kavanagh and Francis Newman. Toward a unified survival curve: in regard to park et al.(intj radiat oncol biol phys 2008; 70: 847-852) and krueger et al.(int j radiat oncol biol phys 2007; 69: 1262-1271). *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 71(3):958–959, 2008.
- [41] Fred McKenna and Salahuddin Ahmad. Toward a unified survival curve: In regard to kavanagh and newman (int j radiat oncol biol phys 2008; 71: 958–959) and park et al.(int j radiat oncol biol phys 2008; 70: 847–852). *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 73(2):640, 2009.
- [42] Elizaveta Neronova, Natalia Slozina, and Alexey Nikiforov. Chromosome alterations in cleanup workers sampled years after the chernobyl accident. *Radiation research*, 160(1):46–51, 2003.
- [43] MA Bender and PC Gooch. The kinetics of x-ray survival of mammalian cells in vitro. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, 5(2):133–145, 1962.
- [44] M Scholz and G Kraft. Calculation of heavy ion inactivation probabilities based on track structure, x ray sensitivity and target size. *Radiation Protection Dosimetry*, 52(1-4):29–33, 1994.
- [45] Kenneth E Ekstrand. The hug-kellerer equation as the universal cell survival curve. *Physics in Medicine & Biology*, 55(10):N267, 2010.
- [46] Dževad Belkić. Parametric analysis of time signals and spectra from perspectives of quantum physics and chemistry. *Advances in Quantum Chemistry*, 61:145–260, 2011.

- [47] Dževad Belkić and Karen Belkić. Padé–froissart exact signal-noise separation in nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Physics B: Atomic, Molecular and Optical Physics*, 44(12):125003, 2011.
- [48] Bahram Andisheh, M Edgren, Dž Belkić, P Mavroidis, A Brahme, and BK Lind. A comparative analysis of radiobiological models for cell surviving fractions at high doses. *Technology in cancer research & treatment*, 12(2):183–192, 2013.
- [49] Rockhill Rockne, JK Rockhill, M Mrugala, AM Spence, I Kalet, K Hendrickson, A Lai, T Cloughesy, EC Alvord Jr, and KR Swanson. Predicting the efficacy of radiotherapy in individual glioblastoma patients in vivo: a mathematical modeling approach. *Physics in Medicine & Biology*, 55(12):3271, 2010.
- [50] Araceli Henares-Molina, Sebastien Benzekry, Pedro C Lara, Marcial García-Rojo, Víctor M Pérez-García, and Alicia Martínez-González. Non-standard radiotherapy fractionations delay the time to malignant transformation of low-grade gliomas. *PLoS One*, 12(6):e0178552, 2017.
- [51] Jacobo Ayensa-Jiménez, Marina Pérez-Aliacar, Teodora Randelovic, Sara Oliván, Luis Fernández, José Antonio Sanz-Herrera, Ignacio Ochoa, Mohamed H Doweidar, and Manuel Doblaré. Mathematical formulation and parametric analysis of in vitro cell models in microfluidic devices: application to different stages of glioblastoma evolution. *Scientific Reports*, 10(1):1–21, 2020.
- [52] Pei-Sung Tang. On the rate of oxygen consumption by tissues and lower organisms as a function of oxygen tension. *The Quarterly Review of Biology*, 8(3):260–274, 1933.
- [53] VP Singh, Vivek Kumar, and Deepak Kumar. Numerical solution of diffusion model of brown stock washing beds of finite length using matlab. In *2008 Second UKSIM European Symposium on Computer Modeling and Simulation*, pages 295–300. IEEE, 2008.
- [54] Tatiana Galochkina, Alexander Bratus, and Víctor M Pérez-García. Optimal radiation fractionation for low-grade gliomas: Insights from a mathematical model. *Mathematical biosciences*, 267:1–9, 2015.
- [55] M Hingorani, W P Colley, S Dixit, and A M Beavis. Hypofractionated radiotherapy for glioblastoma: strategy for poor-risk patients or hope for the future? *The British journal of radiology*, 85(1017):e770–e781, 2012.

# Lista de Figuras

1.1. Distribución de gliomas primarios según los subtipos histológicos (Fuente: [6]). . . . .	2
1.2. Esquema del TME (Fuente: [8]). . . . .	3
1.3. Pseudoempalizadas en muestras histopatológicas del GBM (Fuente:[14]). La imagen (A) muestra las regiones hipercelulares que aparecen alrededor de los vasos obstruidos (señalado con una estrella). Las células migran desde estas zonas hipóxicas hacia vasos no dañados (cabeza de flecha). En la imagen (B) se puede apreciar el fenómeno de necrosis y la formación de la pseudoempalizada, parte primordial del proceso progresivo del GBM. El desarrollo de una envoltura de pseudoempalizadas a pequeña escala puede jugar un papel muy importante en las dinámicas de migración e invasión a gran escala. Las escalas son 100 y 300 $\mu\text{m}$ respectivamente. . . . .	4
1.4. Escenario fisiopatológico del GBM (Fuente:[14]). . . . .	5
1.5. Diferentes fases del tratamiento: cirugía + quimioterapia + radioterapia (Fuente: [19]). . . . .	7
2.1. Radioterapia con fotones mediante un acelerador lineal (Fuente: [31]). . . . .	13
2.2. Curva de supervivencia para distintos tumores (Fuente: [32]). . . . .	16
2.3. Curva de supervivencia del modelo lineal cuadrático (Fuente: [32]). . . . .	18
2.4. Comparativa de las curvas de supervivencia de los tejidos con respuesta temprana (línea roja) y con respuesta tardía (línea azul) (Fuente: [32]). . . . .	19
2.5. Esquemas de radioterapia clasificados según la dosis por fracción y el espacio entre fracciones. La notación se fija mediante esquemas de tratamiento con espaciamiento entre fracciones menores/mayores que un día como aceleradas/prolongadas. También los esquemas de tratamiento con dosis por fracción menor/mayor que 1.8 Gy se conocen como hiperfraccionados/hipofraccionados (Fuente: [50]). . . . .	21
3.1. Migración y vasculatura tumoral. . . . .	29

4.1. Representación gráfica de los fraccionamientos. . . . .	32
4.2. Onda cuadrada para representar la dosis a lo largo del tiempo. . . . .	33
4.3. Evolución de los fenotipos y la especie química. . . . .	35
4.4. Comparativa de las (a) células vivas y (b) muertas finales (por unidad de área) para cada tratamiento. . . . .	36



# Lista de Tablas

2.1. Resumen de los modelos que estudian la curva supervivencia-dosis y los parámetros involucrados: Linear Quadratic (LQ), Universal Survival Curve (USC), Kavanagh-Newman (KN), McKenna and Ahmad (MA), Repairable Conditionally Repairable (RCR), Two Components (2C), Linear Quadratic Linear (LQL), Hug and Kellerer (HK), Padé Linear Quadratic (PLQ) (Fuente: [48]). . . . .	17
3.1. Parámetros del modelo. . . . .	27
4.1. Tratamientos a estudiar. . . . .	31
4.2. Reparto de dosis por semanas. En cada casilla se muestra el valor de cada dosis suministrada en esa semana para cada tratamiento, en Gy. .	33
4.3. Células vivas promedio y error estándar de los tratamientos. . . . .	36