

Universidade Federal Fluminense

JÚNIOR JOSÉ DA SILVA

**Modelagem Computacional Aplicada ao Tratamento  
de Câncer Via Medicina Nuclear**

Volta Redonda

2014

JÚNIOR JOSÉ DA SILVA

# Modelagem Computacional Aplicada ao Tratamento de Câncer Via Medicina Nuclear

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia. Área de Concentração: Modelagem Computacional.

Orientador:

Gustavo Benitez Alvarez

Coorientador:

Diomar Cesar Lobão  
Vanessa da Silva Garcia

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

Volta Redonda

2014

S586 Silva, Júnior José da.  
Modelagem Computacional Aplicada ao Tratamento de Câncer  
Via Medicina Nuclear. / Júnior José da Silva. – Volta Redonda,  
2014.

80 f.

Dissertação (Mestrado em Modelagem Computacional em  
Ciência e Tecnologia) – Universidade Federal Fluminense.

Orientador: Gustavo Benitez Alvarez.

Coorientadores: Diomar Cesar Lobão, Vanessa da Silva Garcia

1. Métodos numéricos. 2. Diferenças finitas. 3. Euler. 4. Crank-  
Nicolson. 5. BCNT. 6. Glioma. 7. Von Neuman. 8. Medicina  
Nuclear. I. Alvarez, Gustavo Benitez. II. Lobão, Diomar Cesar.  
III. Garcia, Vanessa da Silva. IV. Título.

CDD 616.075750285

Modelagem Computacional Aplicada ao Tratamento de Câncer Via  
Medicina Nuclear

Júnior José da Silva

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia. Área de Concentração: Modelagem Computacional.

Aprovada por:

---

Prof. Gustavo Benitez Alvarez, D.Sc. / MCCT-UFF (Presidente)

---

Prof<sup>a</sup>. Vanessa da Silva Garcia, D.Sc. / MCCT-UFF

---

Prof. Panters Rodríguez Bermúdez, D.Sc. / MCCT-UFF

---

Prof. Thiago Jordem Pereira, D.Sc. / MCCT-UFF

---

Prof. Alexandre David Caldeira, D.Sc. / IEAv-DCTA

---

Prof. Baldomero Valiño Alonso, D.Sc. / FMC-UH

Volta Redonda, 14 de Outubro de 2014.

*“O que prevemos raramente ocorre; o que menos esperamos geralmente acontece.”*

*(Benjamin Disraeli)*

# Agradecimentos

Dedico meu trabalho a Deus, meu refúgio e fortaleza.

A minha família, em especial a minha mãe Fátima, meu pai João e minha irmã Josiane pelo apoio e incentivo.

Aos meus orientadores, pela paciência e colaboração.

A todos os demais que contribuíram para a realização deste trabalho, em especial meus amigos do MCCT.

# Resumo

Gliomas são tumores cerebrais primários bastante agressivos e invasivos, no qual o mais comum e maligno, glioblastoma, possui uma combinação de rápido crescimento e invasibilidade, refletindo na taxa de fatalidade, cerca de 100%, com um tempo médio de sobrevida entre 10 e 12 meses. Esta agressividade junto com a incapacidade das terapias convencionais de obterem melhora significativa no tempo de vida dos pacientes torna este tipo de tumor conveniente a novas abordagens terapêuticas e novos meios de se obter um melhor planejamento do tratamento. O objetivo deste trabalho é simular computacionalmente a evolução do crescimento do glioma em resposta à radioterapia, a partir de um modelo contínuo, baseado em uma equação reativa difusiva. Para estender a compreensão do modelo apresentado, a evolução desse neoplasma maligno é simulada considerando a terapia de captura de nêutrons pelo boro (BNCT). O modelo de equação foi resolvido numericamente através do método de diferenças finitas, discretizando o domínio temporal via Euler e Crank-Nicolson, ambos implícitos, e os códigos computacionais implementados no ambiente MatLab<sup>®</sup>; também foi feita a análise de estabilidade dessas metodologias através do método de von Neumann. Em relação à radioterapia, pôde-se obter bons resultados se comparados aos existentes. Além disso, foi possível identificar, a partir dessas simulações, a relação de cada parâmetro do modelo com a evolução do tumor, certificando a correlação entre esses parâmetros, o grau de malignidade do tumor, o tempo de sobrevida do paciente e a eficácia da terapia. Quanto à BNCT, pôde-se simular um caso clínico de um paciente tratado com BNCT e comparar o percentual de redução do tumor.

# Abstract

Gliomas are very aggressive and invasive primary brain tumors, in which the most common and malignant, glioblastoma, has a combination of rapid growth and invasiveness, reflecting the fatality rate, about 100%, with a median survival time between 10 and 12 months. This aggressiveness with the inability of conventional therapies to obtain significant improvement in the lifetime of patients makes this type of tumor convenient to the new therapeutic approaches and new ways to get better treatment planning. The objective of this work is simulate computationally the evolution of the growth of glioma in response to radiation from a continuous model, based on a reactive diffusive equation. To extend the understanding of the presented model, the evolution of this malignant neoplasm is simulated considering Boron Neutron Capture Therapy (BNCT). The model of equation was solved numerically using the finite difference method, the time domain was discretized by Euler and Crank-Nicolson, both implicit, and the computational codes was implemented in MatLab<sup>®</sup> environment, the stability analysis of these methods was also made by the method of von Neumann. In relation to radiotherapy, it was possible to obtain good results when compared to existing ones. Furthermore, it was possible to identify, from these simulations, the relation each parameter with the evolution of the tumor, making sure the correlation between these parameters, the degree of malignancy of the tumor, the survival time of the patient and the effectiveness of therapy . Regarding to the BNCT, we could simulate a clinical case of a patient treated with BNCT and compare the percentage of reduction in tumor size.



# Palavras-chave

1. Métodos Numéricos
2. Diferenças Finitas
3. Euler
4. Crank-Nicolson
5. BNCT
6. Glioma
7. von Neuman
8. Medicina Nuclear

# Glossário

BNCT : Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro

EDO : Equação Diferencial Ordinária

EDP : Equação Diferencial Parcial

# Sumário

<b>Lista de Figuras</b>	<b>xii</b>
<b>1 Introdução</b>	<b>14</b>
1.1 Contextualização	14
1.1.1 BNCT - Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro	15
1.2 Justificativa	16
1.3 Objetivos	17
1.3.1 Objetivo Geral	17
1.3.2 Objetivos Específicos	17
1.4 Metodologia e Organização do Trabalho	18
<b>2 Fundamentação Teórica</b>	<b>20</b>
2.1 Terapias	21
2.1.1 Radioterapia	21
2.1.2 BNCT - Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro	21
2.2 Modelo de Crescimento de Células Tumorais	22
2.2.1 Modelo de Crescimento de Células Tumorais Baseado na Terapia	24
2.2.1.1 Radioterapia	24
2.2.1.2 BNCT	25
<b>3 Metodologia</b>	<b>27</b>
3.1 Adimensionalização	27
3.2 Método de Diferenças Finitas	29

3.2.1	Euler Implícito . . . . .	29
3.2.2	Crank-Nicolson . . . . .	30
3.2.3	Fórmula de Diferenças Finitas - Série de Taylor . . . . .	30
3.3	Esquema Unidimensional (1D) . . . . .	33
3.3.1	Euler Implícito . . . . .	34
3.3.2	Crank-Nicolson Implícito . . . . .	36
3.4	Esquema Bidimensional (2D) . . . . .	39
3.4.1	Euler Implícito . . . . .	40
3.4.2	Método de Crank-Nicolson . . . . .	42
3.5	Análise de Estabilidade . . . . .	44
3.5.1	Análise unidimensional . . . . .	45
3.5.2	Análise bidimensional . . . . .	47
3.6	Código Computacional . . . . .	49
<b>4</b>	<b>Resultados Numéricos</b>	<b>51</b>
4.1	Verificação Unidimensional e Bidimensional . . . . .	51
4.1.1	Unidimensional . . . . .	51
4.1.2	Bidimensional . . . . .	52
4.2	Simulação do Crescimento do Glioma em Resposta à Radioterapia . . . . .	54
4.2.1	Resultados unidimensionais (1D) . . . . .	55
4.2.1.1	Resultados - Método de Euler e Crank-Nicolson . . . . .	56
4.2.2	Resultados Bidimensionais (2D) . . . . .	63
4.2.2.1	Resultados - Método de Crank-Nicolson . . . . .	64
4.2.3	Variação do Raio do Tumor em Relação ao Parâmetro “ $\alpha$ ” . . . . .	67
4.2.4	Variação do Raio do Tumor em Relação aos Valores de $D$ e $\rho$ . . . . .	68
4.3	Simulação do Crescimento do Glioma em Resposta à BNCT . . . . .	71
4.3.1	Resultado - Método de Crank-Nicolson . . . . .	72

**5 Conclusões e Trabalhos Futuros**

**76**

**Referências**

**78**

# Lista de Figuras

3.1	Domínio discretizado unidimensional (1D) . . . . .	29
3.2	Domínio discretizado bidimensional (2D) . . . . .	29
3.3	Contorno 1D - fluxo zero . . . . .	31
3.4	Domínio unidimensional discretizado . . . . .	34
3.5	Domínio discretizado 2D . . . . .	40
3.6	Fator de crescimento do erro ( $G$ ) para Euler 1D . . . . .	47
3.7	Fator de crescimento do erro ( $G$ ) para Crank-Nicolson 1D . . . . .	48
3.8	Diagrama de blocos do código computacional . . . . .	50
4.1	Simulação com variação em $\Delta t$ . . . . .	51
4.2	Resultados pelo método de Euler . . . . .	52
4.3	Resultados pelo método de Crank-Nicolson . . . . .	52
4.4	Solução exata e numérica para os métodos de Euler e Crank-Nicolson . . .	53
4.5	Solução com corte em $y = 0,5$ . . . . .	53
4.6	Concentração inicial, $c(x,0) = L^3 e^{-100x^2}$ , com a margem detectável do tumor . . . . .	55
4.7	Concentração de células tumorais no tempo final para o Caso DOT = 1 dia	56
4.8	Evolução do raio do tumor para o Caso DOT = 1 dia . . . . .	56
4.9	Concentração de células tumorais no tempo final para o Caso DOT = 5 dias	57
4.10	Evolução do raio do tumor para o Caso DOT = 5 dias . . . . .	58
4.11	Concentração de células tumorais no tempo final para o Caso DOT= 15 dias	58
4.12	Evolução do raio do tumor para o Caso DOT = 15 dias . . . . .	58

4.13	Concentração de células tumorais no tempo final para o Caso DOT = 25 dias . . . . .	59
4.14	Evolução do raio do tumor para o Caso DOT = 25 dias . . . . .	59
4.15	Concentração de células tumorais no tempo final para o Caso DOT = 35 dias . . . . .	60
4.16	Evolução do raio do Tumor para o Caso DOT = 35 dias . . . . .	60
4.17	Concentração de células tumorais no tempo final para todos os casos . . .	61
4.18	Evolução do raio do tumor para todos os casos . . . . .	62
4.19	Evolução do raio do tumor, Rockne et al. [10]; Permissão verificada em: <a href="http://www.copyright.gov/fls/fl102.html">http://www.copyright.gov/fls/fl102.html</a> . . . . .	63
4.20	Concentração inicial de células tumorais . . . . .	64
4.21	Evolução do raio do tumor 2D, DOT = 1 dia . . . . .	65
4.22	Evolução do raio do tumor 2D, DOT = 5 dias . . . . .	65
4.23	Evolução do raio do tumor 2D, DOT = 15 dias . . . . .	66
4.24	Evolução do raio do tumor 2D, DOT = 25 dias . . . . .	66
4.25	Evolução do raio do tumor 2D, DOT = 35 dias . . . . .	67
4.26	Evolução do raio do tumor para o esquema de terapia DOT = 5 dias com a variação de $\alpha$ . . . . .	68
4.27	Evolução do raio do tumor para o esquema de terapia DOT = 5 dias com a variação de $D$ e $\rho$ (G1 a G4) . . . . .	69
4.28	Evolução do raio do tumor para o esquema de terapia DOT = 5 dias com a variação de $D$ e $\rho$ (G1 e G3) . . . . .	70
4.29	Concentração de células tumorais nos respectivos dias . . . . .	73
4.30	Evolução do raio do tumor para a Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro (BNCT) . . . . .	74
4.31	Evolução do raio do tumor para a Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro (BNCT) . . . . .	75

# Capítulo 1

## Introdução

### 1.1 Contextualização

Apesar dos avanços científicos, tecnológicos e do aumento na qualidade de vida da população mundial, haverá um aumento nos novos casos de câncer no Brasil de cerca de 38,1%, segundo especialistas, passando dos 366 mil casos diagnosticados em 2009 para mais de 500 mil novos casos em 2020 [1].

O câncer é um nome designado a mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, fugindo ao controle normal de proliferação. Quando maligno, estas células tendem a ser agressivas e incontroláveis determinando a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas. Se benígno, caracteriza-se apenas pela formação de uma massa localizada de células que se multiplicam vagarosamente assemelhando ao seu tecido original, raramente constituindo risco à vida [2].

As causas do desenvolvimento da doença são variadas, podem ser externas ou internas ao organismo. As causas externas estão associadas ao meio ambiente, aos costumes e aos hábitos próprios de cada indivíduo, sendo responsável por 80% a 90% de todos os casos de câncer. Já as causas internas estão ligadas à genética, capacidade individual de cada ser humano de se defender das agressões externas [2].

Há inúmeros tipos de câncer correspondentes aos vários tipos de células do corpo. Em especial, os gliomas são tumores cerebrais primários, agressivos e invasivos; geralmente crescem e se proliferam nos tecidos adjacentes antes que o paciente possa observar qualquer tipo de sintoma. Este tipo de tumor é classificado conforme seu grau de malignidade, velocidade de crescimento, numa escala de I a IV. Os gliomas de Grau I, possuem cresci-



mento lento e são considerados benignos; os de Grau II são inúmeras vezes caracterizados como benignos, porém pode haver recorrência para um grau mais elevado; já os gliomas de Grau III e IV são considerados tumores malignos, com certas particularidades de um em relação ao outro.

O glioma de maior grau (IV), também conhecido como glioblastoma multiforme, é frequente em adultos com faixa etária entre 45 e 60 anos. Possui uma combinação de rápido crescimento e de invasibilidade que reflete na taxa de fatalidade, cerca de 100%, com um tempo médio de sobrevivência de 10 a 12 meses depois do diagnóstico e do tratamento, com poucos pacientes sobrevivendo além dos 3 anos [3].

Os sintomas mais comuns observados para este tipo de glioma são: dores de cabeça, convulsões, perda de memória, alteração comportamental, perda de movimento ou sensação de apenas um lado do corpo, problema na fala (disfunção da linguagem), alterações cognitivas, dentre outros sintomas que dependem do tamanho e da localização do tumor [2].

No tratamento habitual, o paciente é submetido a uma ressecção cirúrgica com o objetivo de diagnosticar; remover o máximo de tumor quanto possível; amenizar os sintomas causados pela presença do mesmo ou, até mesmo, ajudar no planejamento do tratamento. Seguido por radioterapia e/ou quimioterapia, sempre sendo observada a evolução do tumor por imagens de ressonância magnética antes, durante e depois da terapia [4].

Apesar das terapias convencionais serem eficazes para muitos tipos de tumores, elas não têm obtido uma melhora significativa no tempo e na qualidade de vida dos pacientes com glioblastoma [5]. Isto se deve à natureza agressiva e invasiva da doença, além da incapacidade de haver uma seletividade por parte da terapia, ou seja, conseguir erradicar as células tumorais causando pouco ou nenhum efeito sobre as células e tecidos normais adjacentes ao tumor [4]. Em contrapartida, a BNCT (Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro, em inglês, *Boron Neutron Capture Therapy*) é uma terapia, teoricamente, capaz de fornecer uma maneira eficiente de eliminar, de forma seletiva, as células malignas, acarretando pouco efeito nas células saudáveis [4, 6].

### 1.1.1 BNCT - Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro

A terapia de captura de nêutrons pelo boro, também conhecida como BNCT, é uma terapia caracterizada por ser não invasiva, sendo administrada em duas etapas. Primeiramente, é prescrito um composto químico não tóxico à base de boro-10 ( $^{10}\text{B}$ ). Este

composto se distribui pelo tecido concentrando-se no tumor. Geralmente são utilizados a borofenilalanina (BPA-frutose) e o sodium borocapate (BSH) proporcionando um diferencial de concentração de 1:3 a 1:4 no tecido sadio em relação ao cancerígeno, isto é, há maior concentração de boro nas células tumorais do que nas sadias. Há também a possibilidade de ser utilizada a combinação dos dois compostos chegando a um diferencial de 1:7 [7].

Na segunda etapa, o paciente é submetido à irradiação por um feixe de nêutrons epitérmicos, colimado e filtrado. Este tipo de feixe é utilizado por possuir boa capacidade de penetração, podendo alcançar até 8 cm, e por possibilitar o tratamento de tumores localizados em regiões de difícil acesso, pois permite que os nêutrons atravessem a pele e os ossos alcançando, assim, regiões mais profundas no cérebro [8].

Após a irradiação, o feixe de nêutrons interage com o átomo de  $^{10}\text{B}$ , com maior concentração na região do tumor, produzindo reações de captura,  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ , liberando duas partículas pesadas, uma partícula alfa ( $^4\text{He}$ ) e o átomo de lítio ( $^7\text{Li}$ ), com energia suficiente para matar o tumor e com alcance aproximadamente igual à medida do diâmetro da célula.

Em 94% das reações de captura, as partículas pesadas possuem 1,47 MeV e 0,84 MeV respectivamente, havendo emissão de raios gama com energia de 0,478 MeV. Neste caso, a energia produzida pelas duas partículas pesadas, totalizando 2,31 MeV, é depositada nas células. Já em 6% das reações, toda energia proveniente da interação entre o átomo de boro e o feixe de nêutrons é depositada nas células, cerca de 2,79 MeV (1,78 MeV da partícula alfa e 1,01 MeV do átomo de lítio), não havendo emissão de raios gama.

Na terapia de captura do nêutron pelo boro ocorre uma alta transferência de energia (LET), onde a energia cinética gerada é depositada nas células, provocando ionização e excitação, ocasionando o rompimento/morte celular. Para o sucesso da terapia é desejado uma maior concentração de boro na região do tumor.

## 1.2 Justificativa

A natureza agressiva e invasiva do glioblastoma junto com a incapacidade das terapias convencionais de obterem melhora significativa para o paciente tornam o estudo deste tumor um excelente campo para novas abordagens terapêuticas e novos meios de se obter um melhor planejamento do tratamento.

Como nova abordagem terapêutica encontra-se a BNCT, terapia promissora para o tratamento do glioblastoma, pois além de ser uma técnica não invasiva fundamenta-se na seletividade entre o tumor e o tecido sadio. Com isso, elimina-se não apenas o tumor, mas também os depósitos de células tumorais (infiltrações) fora do corpo principal, preservando o tecido sadio adjacente ao tumor e diminuindo os casos de recorrência.

Como meio de se obter o planejamento do tratamento, utiliza-se a simulação computacional (modelagem computacional) a partir de um modelo matemático, como alternativa essencial para que o paciente não seja submetido a diferentes doses, as quais expõem o mesmo à riscos irreversíveis. Consequentemente, o emprego da simulação computacional aliado à terapia nos permite prever a evolução do tumor em resposta à aplicação de variadas doses ou esquemas de fracionamento, abrindo mão de uma técnica invasiva.

O modelo matemático utilizado neste trabalho é o modelo de Swanson et al. [9], pois descreve a evolução do glioma não tratado de forma individual, utilizando apenas dois parâmetros obtidos através de duas imagens de ressonância magnética sem intervenção de tratamento, e permitindo extensões, através de um termo na equação do modelo, com o intuito de descrever a dinâmica de crescimento do glioma em resposta às terapias convencionais, isto é, radioterapia, quimioterapia e ressecção cirúrgica, logo podendo ser estendido para a BNCT.

## 1.3 Objetivos

### 1.3.1 Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho é analisar o crescimento do glioma em resposta à BNCT (Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro) a partir da simulação computacional do modelo de equação reativa difusiva proposto por Swanson et al. [9], junto com um termo que descreve o efeito da terapia no glioma, descrito por Rockne et al. [10], através do método de diferenças finitas.

### 1.3.2 Objetivos Específicos

Este trabalho tem como objetivos específicos:

- Utilizar a equação de reação difusão para simular o crescimento do glioma, discretizando o domínio espacial através do método de diferenças finitas e o domínio

temporal pelos métodos de Euler e Crank-Nicolson;

- Implementar códigos computacionais 1D e 2D para obter a solução numérica da equação reativa difusiva;
- Analisar a estabilidade dos métodos numéricos de Euler e Crank-Nicolson por meio da análise de von Neumann;
- Verificar os códigos computacionais a partir da simulação de um problema analítico cuja solução é conhecida;
- Verificar a metodologia proposta a partir da simulação do crescimento do glioma em resposta à radioterapia e compará-la com os resultados de Rockne et al. [10];
- Utilizar o método proposto para reproduzir o caso clínico de um paciente tratado com BNCT e comparar o percentual de redução do tumor.

## 1.4 Metodologia e Organização do Trabalho

Para obtenção dos resultados neste trabalho, é utilizado o método numérico de Diferenças Finitas, com o domínio temporal do problema discretizado pelos métodos de Euler e Crank-Nicolson, ambos implícitos. A justificativa para o uso destes métodos é o fato de serem métodos capazes de resolver equações diferenciais e por serem menos complexos, se comparados à outras metodologias, por exemplo o Método de Elementos Finitos. Desta forma, pode-se, inicialmente, ter o entendimento do problema em um domínio mais simples utilizando um método, teoricamente, menos complexo, antes de utilizar outras metodologias. Portanto, através desses métodos foram implementados códigos computacionais, em ambiente MatLab<sup>®</sup> *produto da MathWorks*, a fim de facilitar a análise de diversas simulações de crescimento do tumor.

No Capítulo 2, é feita uma pesquisa bibliográfica a respeito do modelo de Swanson, seu desenvolvimento e aplicações, além de uma breve introdução aos modelos existentes na literatura.

A aplicação detalhada da metodologia baseada em diferenças finitas, assim como uma análise da estabilidade dos métodos numéricos é apresentada no Capítulo 3. Neste capítulo também é exposto, passo a passo, a obtenção dos resultados.

No Capítulo 4 são apresentados os resultados numéricos dos estudos de caso no qual este trabalho é baseado, além da validação e verificação das implementações. Também é

feita uma discussão a cerca dos resultados encontrados e, conseqüentemente, uma comparação com resultados já existentes.

Para finalizar, no Capítulo 5, são apresentadas as conclusões deste trabalho e sugestões para trabalhos futuros.

# Capítulo 2

## Fundamentação Teórica

Para descrever o crescimento do câncer, um dos fenômenos mais agressivos em biologia, foram propostos numerosos modelos, cada qual com suas particularidades e foco em diversos aspectos do crescimento. Dentre estes modelos destacam-se os baseados em equações diferenciais ordinárias, sendo um dos mais simples a equação diferencial de Gompertz, e os baseados em equações diferenciais parciais, considerados mais completos e tendo maior atenção dos matemáticos [11].

Os modelos são classificados como discretos, contínuos ou híbridos. Os modelos contínuos descrevem o tumor em sua forma macroscópica ao invés de trabalhar célula por célula, sendo capazes de descrever largos sistemas com baixo custo computacional. A maioria destes modelos são descritos por um conjunto de equações diferenciais e/ou integro-diferenciais, sendo os mais realistas descritos por equações diferenciais parciais (EDPs), pois os modelos descritos por equações diferenciais ordinárias (EDOs) não determinam a distribuição espacial das células. Os modelos discretos são capazes de descrever a evolução do tumor a nível celular, tendo como primeiro modelo discreto o modelo de Eden proposto em 1961. Já os modelos híbridos tentam integrar os pontos fortes dos modelos discretos e contínuos [11, 12].

O modelo simulado neste trabalho é classificado como contínuo sendo descrito por uma equação diferencial parcial (EDP) do tipo reativa difusiva. EDPs deste tipo não são apenas aplicadas para descrever a evolução do crescimento de células tumorais, mas também na dinâmica de crescimento de Biofilmes [13], análise de concentração de gás em um sensor semicondutor [14], no processamento de imagens [15]. Na Seção 2.2 é descrito este modelo e sua extensão com um termo para descrever o efeito do tratamento, assim como a evolução histórica deste modelo. Mas antes, na Seção 2.1, é feito um breve relato da evolução histórica da radioterapia e BNCT.

## 2.1 Terapias

### 2.1.1 Radioterapia

O início da radioterapia se dá ao descobrimento do raio X por Wilhelm Conrad Röntgen em 8 de novembro de 1895 no laboratório da Universidade de Würzburg, na Alemanha, e apresentada sete semanas depois ao Instituto de Física e Medicina de Würzburg. Após isso, houve as primeiras tentativas de aplicar esses raios por Emil Grubbé, em um tratamento de carcinoma de mama; por Victor Despeignes, em um câncer de estômago em Lyon-França e a irradiação de um tumor de pele em uma criança de 5 anos por Léopold Freund em Viena-Áustria [16].

Após a descoberta do raio X, Henri Becquerel, professor da Escola Politécnica de Paris fez a descoberta da radioatividade natural e, posteriormente, houve a produção de elementos radioativos artificiais que juntamente com os conhecimentos aprofundados da estrutura atômica e nuclear determinaram a evolução da radioterapia ao longo do século XX [16].

### 2.1.2 BNCT - Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro

A terapia de captura de nêutrons pelo boro foi proposta pelo biofísico Gordon L. Locker em 1936 após a descoberta do nêutron por Chadwick em 1932 e a descoberta de que o átomo de  $^{10}\text{B}$  tem a capacidade de absorver os nêutrons térmicos, por Goldhaber em 1934. Gordon L. Locker tinha uma perspectiva teórica de que se houvesse uma maior concentração de boro nas células tumorais e, após isso, uma exposição destas células aos nêutrons térmicos poderia acarretar em uma alta dose de radiação no tumor enquanto os tecidos adjacentes poderiam se manter ilesos [8, 17].

Em 1951, W. H. Sweet demonstrou que o composto químico BORAX concentra-se nas células. Nesta ocasião foram feitos os primeiros ensaios clínicos em humanos no *Brokhamen National Laboratory* (BNL), entre 1951 e 1961, e também no *Massachussets Institute of Technology* (MIT), entre 1959 e 1961; utilizando neutrons térmicos para o tratamento de câncer cerebral, glioblastoma multiforme (GBM). Porém havia quase nenhuma seletividade na concentração do BORAX no tumor e no sangue. Isto contribuiu para o fracasso da terapia e pois fim nas pesquisas nos Estados Unidos, onde a última irradiação clínica por BNCT foi feita em 1961 [5].

Subsequente aos testes clínicos realizados nos Estados Unidos, na década de 60, o

Dr. Hiroshi Hatanaka começou novos testes clínicos no instituto de pesquisa de Shinogui, no Japão, utilizando o composto  $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ , conhecido como BSH, juntamente com os feixes de neutrões térmicos. O uso deste composto proporcionou uma seletividade na escala de 1:3 com relação ao sangue-tumor.

Em 1988, o *New England Medical Center/Havard* juntamente com o *Massachusetts Institute of Technology* iniciaram um novo programa de BNCT apoiando uma nova série de pesquisas clínicas e utilizando um feixe de nêutrons térmicos e o composto químico BPA-frutose (boro-fenilalanina), o qual alcançou uma concentração tumor-sangue de 3,5 a 4,0. Este novo programa foi dividido em 3 fases. Na Fase I, foi realizado estudo da toxicidade máxima tolerada pelo paciente buscando encontrar os níveis de segurança e aceitabilidade da terapia através do escalonamento de dose no tecido sadio, avaliação de segurança no tratamento e estudo da farmaco-cinética do composto. Já na Fase II, buscou-se encontrar níveis de dose para controlar a doença, sendo pesquisadas novas estratégias para combater o tumor com o uso do fármaco já testado, a partir do escalonamento de dose no tumor. Na Fase III, a partir da análise dos resultados das Fases I e II, buscou-se um estudo aprofundado da dose máxima tolerável pelo tecido sadio e da dose de controle do tumor [5, 17].

## 2.2 Modelo de Crescimento de Células Tumorais

O modelo de evolução do glioma começou a ser descrito por Murray na década de 90, após conclusões de que gliomas praticamente nunca fazem metástase para fora do cérebro e de que a proliferação do tumor assume a lei de crescimento logístico, exponencial ou de Gompertz [3, 18]. Com isso, foi simplificada a definição clássica do câncer, proliferação descontrolada de células com a capacidade de invadir e metastaziar-se [3], chegando ao modelo que descreve a dinâmica de crescimento do glioma em função dos parâmetros  $D$  e  $\rho$ :

$$\begin{cases} \frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla c) + \rho c, & \text{em } \Omega, \\ c(x, 0) = c_0; \quad \hat{n} \cdot \nabla c = 0 & \text{em } \partial\Omega, \end{cases} \quad (2.1)$$

onde  $c = c(x, t)$  é a concentração de células tumorais por  $\text{mm}^3$  no ponto  $x \in R^3$  do domínio  $\Omega$  (cérebro) e tempo  $t$  em *dia*; o coeficiente de difusão  $D$  representa a mobilidade



da célula em  $mm^2/dia$ ;  $\rho$  é a taxa de proliferação em  $1/dia$ ;  $c_0$  é a concentração inicial de células cancerígenas e  $\hat{n}$  o vetor unitário normal ao contorno  $\partial\Omega$ . A condição de contorno com fluxo zero modela o fato de não haver metástase para fora do cérebro [3].

O primeiro e segundo termo da Equação (2.1), no lado direito, representam a migração e a proliferação de células, respectivamente. O termo proliferativo descreve o crescimento da massa do tumor por uma lei exponencial dependendo de  $\rho$ . O termo de migração descreve a invasão do tumor no tecido cerebral adjacente, assumindo uma lei de difusão de Fick, ou seja, o fluxo de concentração ocorre do sentido de maior para o de menor concentração [19].

Este modelo quantifica o crescimento de um glioma não tratado em termos de apenas dois parâmetros dominantes, coeficiente de difusão ( $D$ ) e coeficiente de proliferação ( $\rho$ ). Os parâmetros podem ser estimados experimentalmente para cada paciente através de duas imagens de ressonância magnética. Este fato permite que o modelo seja individualizado, sendo uma de suas grandes vantagens. Outro fato interessante é a possibilidade de acrescentar no modelo um termo reativo não linear, permitindo desta forma a saturação do crescimento de células ou também a inserção de um termo difusivo dependente da localização no tecido cerebral [3, 9].

A partir do conhecimento dos parâmetros  $D$  e  $\rho$  também é possível estimar a velocidade de crescimento do raio do tumor, de acordo com a aproximação de Fisher, isto é  $v = 2\sqrt{D\rho}$ . Essa velocidade representa o valor do raio médio aproximadamente linear no tempo [20], sendo utilizado o coeficiente de proliferação,  $D$ , constante, implicando em um tumor simetricamente esférico [10].

Com a finalidade de descrever a dinâmica de crescimento do glioma em resposta às terapias, foram propostas extensões deste modelo. Tracqui et al. [21], em 1995, modelou o tratamento de quimioterapia para pacientes com glioma de Grau I e, em 2002, Swanson et al. [22] desenvolveu um modelo para descrever a eficácia da quimioterapia no tratamento de glioma, incorporando as propriedades do modelo de Tracqui et al. [21] e assumindo a heterogeneidade do tecido cerebral.

Para descrever os efeitos da ressecção cirúrgica há o modelo publicado por Woodward et al. [23], o qual fez uso da metodologia de Tracqui et al. [21], modelo de equação reativa difusiva. A extensão deste modelo foi proposta por Swanson et al. [20], em 2003, assumindo também a heterogeneidade do tecido cerebral como proposto para o modelo de quimioterapia [24].

Neste trabalho é considerado apenas o modelo com o termo de proliferação de célula linear e com difusão homogênea, não sendo assumida a heterogeneidade no tecido cerebral. Além disso, é admitida a extensão do modelo proposto para descrever o crescimento do glioma em resposta à radioterapia.

## 2.2.1 Modelo de Crescimento de Células Tumorais Baseado na Terapia

### 2.2.1.1 Radioterapia

Rockne et al. [10, 3] propôs uma extensão do modelo de Murray, a partir de um termo na Equação (2.1), com a finalidade de descrever os efeitos causados pela radioterapia na dinâmica de crescimento do tumor:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D\nabla c) + \rho c - R(\alpha, d(x, t))c, \quad (2.2)$$

onde  $d = d(x, t)$  representa a dose fracionada definida no espaço e tempo e  $\alpha$  um parâmetro de sensibilidade à radiação.

O termo acrescentado utiliza o modelo linear quadrático, que calcula os efeitos causados pelo fracionamento da dose, para relacionar a probabilidade  $S$  de sobrevivência das células com a dose biológica efetiva (BED) [10], como segue:

$$S(\alpha, d(x, t)) = e^{-\alpha BED}, \quad BED = n \left( d + \frac{d^2}{\alpha/\beta} \right) \quad (2.3)$$

sendo  $d$  a dose fracionada e  $n$  o número de frações. O modelo linear quadrático é amplamente utilizado na radioterapia para calcular os efeitos causados por diferentes fracionamentos de dose, fazendo uso de dois parâmetros radiobiológicos ajustáveis:  $\alpha$  ( $Gy^{-1}$ ), proporcional a dose utilizada, e  $\beta$  ( $Gy^{-2}$ ), proporcional ao quadrado desta dose [25]. Estes parâmetros determinam a contribuição correspondente de cada termo no efeito total da radiação, também sendo interpretados biologicamente como o reparo celular causado pela radiação das células [3, 26, 27]. A razão  $\alpha/\beta$  representa a sensibilidade do tecido ao fracionamento da dose [3, 26]. Desta forma, o termo referente aos efeitos da radioterapia toma a forma:

$$R(\alpha, d(x, t)) = \begin{cases} 0, & \text{para } t \notin \text{terapia} \\ 1 - S(\alpha, d(x, t)), & \text{para } t \in \text{terapia} . \end{cases} \quad (2.4)$$

Com isso, o termo “ $R(\alpha, d(x, t))$ ” é zero quando não há terapia, pois não há probabilidade das células cancerígenas serem mortas, e “ $1 - S(\alpha, d(x, t))$ ” quando há terapia, por ser o complementar da probabilidade de sobrevivência, ou seja, a probabilidade das células não sobreviverem.

### 2.2.1.2 BNCT

O modelo que descreve os efeitos causados pela BNCT no crescimento do tumor é o mesmo utilizado pela radioterapia, com a diferença da dose  $d(x, t)$  sendo obtida estimando o fluxo de nêutrons  $\varphi(\vec{r}, E, \hat{\Omega})$  no cérebro através da equação de transporte de nêutrons [28]:

$$L\varphi(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) = S_{ext}(\vec{r}, E, \hat{\Omega}), \quad (2.5)$$

onde o operador de transporte de nêutrons  $L$  é definido:

$$L = \hat{\Omega} \cdot \vec{\nabla}(\bullet) + \Sigma_t(\vec{r}, E)(\bullet) - \int_{4\pi} \int_0^\infty \Sigma_s(\vec{r}, E' \rightarrow E, \hat{\Omega}' \rightarrow \hat{\Omega})(\bullet) dE' d\hat{\Omega}'. \quad (2.6)$$

Posteriormente a dose, em Gray (Gy) por unidade de tempo, é calculada em função deste fluxo de nêutrons da seguinte forma:

$$d(\vec{r}) = c\phi_g(\vec{r})\sigma_g^i NA(\vec{r})E_T, \quad (2.7)$$

onde  $d(\vec{r})$  é a taxa de dose absorvida no ponto  $\vec{r}$  do meio em Gy/h,  $\phi_g(\vec{r})$  é o fluxo escalar de nêutrons térmicos no ponto  $\vec{r}$  em  $n/cm^2.s$ ,  $NA(\vec{r})$  é o núcleo/gr do material específico no ponto  $\vec{r}$ ,  $\sigma_g^i$  é a seção de choque microscópica do tipo  $i$  para nêutrons térmicos em  $cm^2$ ,  $E_T$  é a energia liberada na reação em  $MeV$  e o índice  $g$  é o grupo de energia onde o nêutron é considerado térmico. A constante  $c = 5,76 \times 10^{-7}$  é o coeficiente de conversão, convertendo  $MeV/gr.s$  para Gy/h [29].

A dose total devido à BNCT está sendo considerada como a combinação das seguintes doses: devido aos raios gama ( $d_\gamma$ ), devido aos nêutrons ( $d_n$ ) e ao composto borado ( $d_b$ ). Sendo assim, a probabilidade de sobrevivência ( $S$ ) da célula será dada por:

$$S(d_\gamma, d_n, d_b) = S(d_1, d_2, d_3) = \prod_{i=1}^3 S_i(d_i); \quad (2.8)$$

onde,

$$S_i(d_i) = \begin{cases} e^{-\alpha_i d_i}, & \text{se } i = 1, 2 \\ e^{-(\alpha d_i + \beta d_i^2)}, & \text{se } i = 3. \end{cases} \quad (2.9)$$

Desta forma, o termo referente aos efeitos da BNCT terá o mesmo aspecto do termo que se refere aos efeitos da radioterapia:

$$R(\alpha, d(x, t)) = \begin{cases} 0, & \text{para } t \notin \text{terapia} \\ 1 - S(d_\gamma, d_n, d_b), & \text{para } t \in \text{terapia} . \end{cases} \quad (2.10)$$

# Capítulo 3

## Metodologia

Equações diferenciais modelam inúmeros problemas nas áreas de engenharia, física, astronomia, química, economia, biologia. Na maioria destes problemas não é simples obter uma solução exata (analítica) para as equações empregadas no modelo, sendo necessário uma aproximação utilizando um método numérico de forma a obter soluções numéricas do problema em questão. Por sua vez, o método numérico objetiva transformar, de forma discreta, ou seja, em um número finito de pontos, as equações diferenciais em expressões algébricas envolvendo a variável dependente. Desta forma, quanto maior for o número de pontos no domínio mais próximo a solução numérica vai estar da solução exata [30].

No presente capítulo é abordado o método de diferenças finitas nos esquemas de discretização de Euler e Crank-Nicolson implícitos. Essas formulações são descritas para o caso unidimensional (1D) e bidimensional (2D) em um domínio retangular com suas respectivas análises de estabilidade pelo método de von Neumann. Mas antes, na Seção 3.1, é feita uma adimensionalização da equação do Modelo (2.2) com o intuito de simplificar a equação e seus parâmetros; na Seção 3.2, é apresentado o método de diferenças finitas juntamente com a obtenção das aproximações utilizadas; na Seção 3.3, é mostrado o esquema unidimensional para os métodos de Euler e Crank-Nicolson; na Seção 3.4 é descrito o esquema bidimensional e na Seção 3.5 é feita a análise de estabilidade de von Neumann para os métodos de Euler e Crank-Nicolson implícitos.

### 3.1 Adimensionalização

No caso unidimensional o domínio espacial é dado por  $x \in [0, L]$ , onde  $L$  é o comprimento deste domínio. A Equação (2.2) é escrita em sua forma adimensional introduzindo as variáveis adimensionais  $\bar{x} = x/L$ ,  $\bar{t} = t\rho$  e  $\bar{c} = (cL^3)/c_0$ . Desta forma, tem-se como

domínio espacial,  $\bar{x} \in [0, 1]$ ; como domínio temporal,  $\bar{t} \in [0, \rho t_f]$ , e cada termo da Equação (2.2) é transformado em:

a) termo temporal:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial c}{\partial \bar{t}} \frac{\partial \bar{t}}{\partial t} = \rho \frac{\partial c}{\partial \bar{t}} = \frac{\rho c_0}{L^3} \frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}}, \quad (3.1)$$

b) termo difusivo:

$$\frac{\partial c}{\partial x} = \frac{\partial c}{\partial \bar{x}} \frac{\partial \bar{x}}{\partial x} = \frac{1}{L} \frac{\partial c}{\partial \bar{x}} \quad \text{e} \quad \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} = \frac{1}{L^2} \frac{\partial^2 c}{\partial \bar{x}^2} = \frac{c_0}{L^5} \frac{\partial^2 \bar{c}}{\partial \bar{x}^2}. \quad (3.2)$$

Portanto, a equação (2.2) se transforma, no caso unidimensional:

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \frac{D}{\rho L^2} \frac{\partial^2 \bar{c}}{\partial \bar{x}^2} + \left(1 - \frac{R(\alpha, d(\bar{x}, \bar{t}))}{\rho}\right) \bar{c}. \quad (3.3)$$

Finalmente, o modelo adimensional unidimensional de Rockne et al. [10] pode ser escrito como:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D^* \nabla^2 c - R^*(\alpha, d(x, t))c, \quad (3.4)$$

$$R^*(\alpha, d(x, t)) = \begin{cases} -1, & \text{para } t \notin \text{terapia} \\ -1 + \frac{1 - S(\alpha, d(x, t))}{\rho}, & \text{para } t \in \text{terapia} , \end{cases} \quad (3.5)$$

com  $D^* = \frac{D}{\rho L^2}$ .

Do mesmo modo, o modelo bidimensional é dado por:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D^* \nabla^2 c - R^*(\alpha, d(x, y, t))c, \quad (3.6)$$

com

$$R^*(\alpha, d(x, y, t)) = \begin{cases} -1, & \text{para } t \notin \text{terapia} \\ -1 + \frac{1 - S(\alpha, d(x, y, t))}{\rho}, & \text{para } t \in \text{terapia} . \end{cases} \quad (3.7)$$

## 3.2 Método de Diferenças Finitas

As soluções do modelo descrito neste trabalho foram obtidas através do método de diferenças finitas. Para aplicá-lo, o domínio contínuo do problema é discretizado gerando uma malha com um número finito de pontos discretos (nós), Figuras 3.1 e 3.2. Desta forma, as variáveis dependentes do problema passam a ser consideradas a existir apenas nestes pontos discretos [31].



Figura 3.1: Domínio discretizado unidimensional (1D)

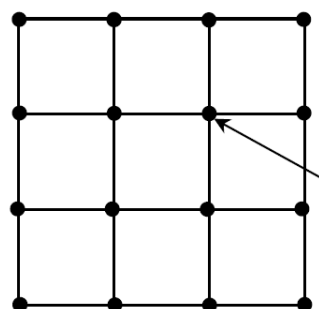


Figura 3.2: Domínio discretizado bidimensional (2D)

A discretização do modelo matemático com suas condições de contorno e inicial é feita através de uma aproximação por equações algébricas, obtidas por séries de Taylor, de cada termo do modelo de equações diferenciais em cada nó da malha. A substituição destas aproximações no modelo gera um sistema de equações algébricas linear ou não linear, dependendo da natureza do modelo. Conseqüentemente, o problema descrito por equações diferenciais passa a ser descrito por um sistema de equações algébricas. Desta forma, a solução numérica do problema é obtida resolvendo este sistema de equações algébricas [31].

O modelo simulado neste trabalho consiste de uma equação diferencial parcial transiente, dependente do tempo. Para resolver numericamente este modelo são comumente utilizados métodos específicos para discretização da parte temporal. Em específico, neste trabalho são utilizados os métodos de Euler e Crank-Nicolson, que serão rapidamente abordados nas subseções seguintes.

### 3.2.1 Euler Implícito

É um método de fácil implementação que gera soluções com precisão de primeira ordem no tempo e de segunda ordem no espaço. A solução obtida em cada passo de tempo é calculada a partir da solução no passo de tempo anterior. Em outras palavras,

este método discretiza a parte temporal do modelo descrito por equações diferenciais, logo a solução do problema que antes era obtida resolvendo apenas um sistema de equações algébricas passa a ser obtida resolvendo um sistema de equações em cada passo de tempo. A solução do último sistema é a solução numérica do problema [32, 33].

### 3.2.2 Crank-Nicolson

Como o método de Euler implícito, o método de Crank-Nicolson implícito discretiza a parte temporal do modelo através da fórmula de diferenças finitas centrada de primeira ordem, porém a parte espacial é aproximada pela média de cada fórmula de diferenças finitas no passo de tempo “ $k + 1$ ” e no passo de tempo anterior, “ $k$ ”. Essa diferença entre os métodos faz com que o método de Crank-Nicolson seja mais preciso do que o de Euler, gerando soluções com precisão de segunda ordem no tempo e no espaço. Assim como o método de Euler, a solução do problema também é obtida a partir da solução de cada sistema de equações algébricas em cada passo de tempo [32, 33].

### 3.2.3 Fórmula de Diferenças Finitas - Série de Taylor

Na presente seção é apresentado um modo de se obter as fórmulas de diferenças finitas utilizadas nos métodos de diferenças finitas, através das séries de Taylor junto com os coeficientes indeterminados. Desta maneira, pode-se não apenas alcançar a aproximação, mas também obter o erro de truncamento devido à aproximação da soma de uma série infinita em uma finita [34].

**Teorema 3.2.1 (Teorema de Taylor [34])** *Suponha que  $f \in C^n[a, b]$ , que  $f^{(n+1)}$  exista em  $[a, b]$  e que  $x_0 \in [a, b]$ . Para todo  $x \in [a, b]$ , existe um número  $\xi(x)$  entre  $x_0$  e  $x$  tal que  $f(x) = P_n(x) + R_n(x)$ , onde*

$$P_n(x) = f(x_0) + f'(x_0)(x - x_0) + \frac{f''(x_0)}{2!}(x - x_0)^2 + \dots + \frac{f^n(x_0)}{n!}(x - x_0)^n$$

$$= \sum_{k=0}^n \frac{f^k(x_0)}{k!}(x - x_0)^k$$

e

$$R_n(x) = \frac{f^{(n+1)}(\xi(x))}{(n+1)!}(x - x_0)^{n+1}$$



No teorema acima,  $P_n(x)$  é chamado polinômio de Taylor de grau  $n$ , a série infinita obtida pelo limite de  $P_n(x)$  quando  $n \rightarrow \infty$  é chamado de série de Taylor de  $f$  em  $x_0$  e  $R_n(x)$  é chamado resto (ou erro de truncamento) relativo a  $P_n(x)$  [34].

Para ilustrar o modo de se obter as fórmulas de diferenças finitas é utilizada a aproximação para a condição de contorno do modelo no caso unidimensional, podendo ser estendida para o caso bidimensional. Todas as fórmulas de diferenças finitas utilizadas neste trabalho podem ser encontradas na referência [32]. No contorno o fluxo é zero,  $\hat{n} \cdot \nabla c = 0$ , isto é,  $\frac{\partial c}{\partial x} = 0$  para o primeiro e último nó do caso unidimensional, Figura 3.3.

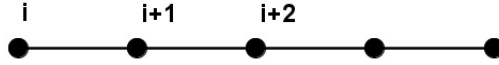


Figura 3.3: Contorno 1D - fluxo zero

As derivadas no contorno podem ser aproximadas a partir do conhecimento de apenas três pontos da função:  $(\bar{x}, C(\bar{x}))$ ,  $(\bar{x} + \Delta x, C(\bar{x} + \Delta x))$  e  $(\bar{x} + 2\Delta x, C(\bar{x} + 2\Delta x))$ . Logo, a derivada pode ser aproximada da seguinte maneira:

$$\frac{\partial c}{\partial x} \approx a_1 C(\bar{x}) + a_2 C(\bar{x} + \Delta x) + a_3 C(\bar{x} + 2\Delta x), \quad (3.8)$$

onde  $\bar{x}$  é a posição do nó, os valores de  $C(\bar{x} + \Delta x)$  e  $C(\bar{x} + 2\Delta x)$  serão aproximados por série de Taylor da seguinte maneira:

$$C(\bar{x} + \Delta x) = C(\bar{x}) + C'(\bar{x})\Delta x + \frac{C''(\bar{x})}{2!}\Delta x^2 + \frac{C'''(\bar{x})}{3!}8\Delta x^3 + O(\Delta x^4) \quad (3.9)$$

e

$$C(\bar{x} + 2\Delta x) = C(\bar{x}) + C'(\bar{x})2\Delta x + \frac{C''(\bar{x})}{2!}4\Delta x^2 + \frac{C'''(\bar{x})}{3!}8\Delta x^3 + O(\Delta x^4). \quad (3.10)$$

Juntando-se as Equações (3.9) e (3.10) na Equação (3.8), tem-se:

$$\begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial x} \approx & (a_1 + a_2 + a_3)C(\bar{x}) + (a_2 + 2a_3)\Delta x C'(\bar{x}) + \frac{(a_2 + 4a_3)\Delta x^2}{2}C''(\bar{x}) \\ & + \frac{(a_2 + 8a_3)\Delta x^3}{6}C'''(\bar{x}). \end{aligned} \quad (3.11)$$

Por possuir apenas três pontos, deve haver apenas três restrições para os coeficientes indeterminados. Além disso, para obter precisão de segunda ordem na derivada primeira devem ser feitas as seguintes restrições:  $(a_1 + a_2 + a_3) = 0$ ;  $(a_2 + 2a_3)\Delta x = 1$ ;  $(a_2 + 4a_3)\Delta x^2 = 0$ . Desta forma, tem-se o seguinte sistema com três equações e três incógnitas:

$$\begin{cases} a_1 + a_2 + a_3 = 0 \\ (a_2 + 2a_3)\Delta x = 1 \\ (a_2 + 4a_3)\Delta x^2 = 0 \end{cases} \quad (3.12)$$

cuja solução é

$$a_1 = -\frac{3}{2\Delta x}; \quad a_2 = \frac{2}{\Delta x}; \quad a_3 = -\frac{1}{2\Delta x}. \quad (3.13)$$

Substituindo-se a solução (3.13) em (3.8), a aproximação de diferenças finitas para a derivada primeira, com segunda ordem de precisão, é dada por:

$$\frac{\partial c}{\partial x} \approx \frac{1}{2\Delta x}[-3C(\bar{x}) + 4C(\bar{x} + \Delta x) - C(\bar{x} + 2\Delta x)]; \quad (3.14)$$

em notação indicial:

$$\frac{\partial c}{\partial x} \approx \frac{1}{2\Delta x}[-3C_i + 4C_{i+1} - C_{i+2}]. \quad (3.15)$$

Do mesmo modo que foi obtida a fórmula de diferenças finitas para a derivada primeira, pode ser feita para os outros termos da Equação (3.4). Com isso, as Equações (3.16) a (3.19) serão utilizadas para o caso unidimensional:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{C_i^{k+1} - C_i^k}{\Delta t} \quad (\text{Avançada no tempo}), \quad (3.16)$$

$$\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} = \frac{C_{i+1} - 2C_i + C_{i-1}}{\Delta x^2} \quad (\text{Centrada de 2ª ordem}), \quad (3.17)$$

$$\frac{\partial c}{\partial x} = \frac{-3C_i + 4C_{i+1} - C_{i+2}}{2\Delta x} \quad (\text{Avançada de 2ª ordem}) \quad (3.18)$$

e

$$\frac{\partial c}{\partial x} = \frac{3C_i - 4C_{i-1} + C_{i-2}}{2\Delta x} \quad (\text{Atrasada de } 2^{\text{a}} \text{ ordem}). \quad (3.19)$$

Para o caso bidimensional:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{C_{i,j}^{k+1} - C_{i,j}^k}{\Delta t} \quad (\text{Avançada no tempo}), \quad (3.20)$$

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} &= \frac{C_{i+1,j} - 2C_{i,j} + C_{i-1,j}}{\Delta x^2} \\ \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} &= \frac{C_{i,j+1} - 2C_{i,j} + C_{i,j-1}}{\Delta y^2} \end{aligned} \right\} \text{Centrada de } 2^{\text{a}} \text{ ordem}, \quad (3.21)$$

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial x} &= \frac{-3C_{i,j} + 4C_{i+1,j} - C_{i+2,j}}{2\Delta x} \\ \frac{\partial c}{\partial y} &= \frac{-3C_{i,j} + 4C_{i,j+1} - C_{i,j+2}}{2\Delta y} \end{aligned} \right\} \text{Avançada de } 2^{\text{a}} \text{ ordem} \quad (3.22)$$

e

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial x} &= \frac{3C_{i,j} - 4C_{i-1,j} + C_{i-2,j}}{2\Delta x} \\ \frac{\partial c}{\partial y} &= \frac{3C_{i,j} - 4C_{i,j-1} + C_{i,j-2}}{2\Delta y} \end{aligned} \right\} \text{Atrasada de } 2^{\text{a}} \text{ ordem}. \quad (3.23)$$

### 3.3 Esquema Unidimensional (1D)

O problema unidimensional é descrito pelo modelo reativo difusivo (3.6) e será discretizado pelos métodos de Euler e Crank-Nicolson nas subseções seguintes. Neste problema o domínio espacial é discretizado em  $M$  seções, Figura 3.4, onde o índice “ $i$ ” representa em qual nó a solução se localiza e o domínio temporal em  $K$  segmentos. Assim, tem-se:

$$\Delta x = \frac{x_{final} - x_{inicial}}{M} \quad (3.24)$$

e

$$\Delta t = \frac{t_{final} - t_{inicial}}{K} \quad (3.25)$$

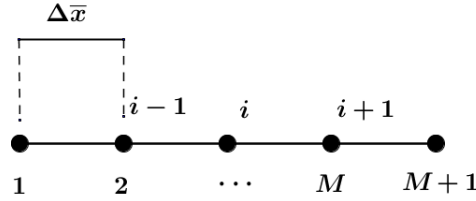


Figura 3.4: Domínio unidimensional discretizado

A partir da discretização são aplicados os métodos de Euler e Crank-Nicolson, ambos implícitos, gerando um sistema linear, onde cada linha do sistema é a representação matricial da aproximação no nó.

### 3.3.1 Euler Implícito

Neste método as derivadas do Modelo (3.4) são aproximadas pelas equações (3.16) e (3.17). Desta forma para o modelo unidimensional adimensionalizado:

$$\frac{C_i^{k+1} - C_i^k}{\Delta t} = D^* \frac{C_{i+1}^{k+1} - 2C_i^{k+1} + C_{i-1}^{k+1}}{\Delta x^2} - R^*(\alpha, d(x_i, t_k)) C_i^{k+1} \quad (3.26)$$

reescrevendo:

$$-\lambda C_{i+1}^{k+1} + (1 + \Delta t R^*(\alpha, d(x_i, t_k)) + 2\lambda) C_i^{k+1} - \lambda C_{i-1}^{k+1} = C_i^k \quad (3.27)$$

onde:

$$\lambda = \frac{D^* \Delta t}{\Delta x^2} \quad (3.28)$$

As equações do contorno são aproximadas pelas Fórmulas (3.18) e (3.19), obtendo-se:

$$\frac{-3C_1^{k+1} + 4C_2^{k+1} - C_3^{k+1}}{2\Delta x} = 0 \quad (\text{Primeiro nó}) \quad (3.29)$$

e

$$\frac{3C_{M+1}^{k+1} - 4C_M^{k+1} + C_{M-1}^{k+1}}{2\Delta x} = 0 \quad (\text{Último nó}) \quad (3.30)$$

A partir das Equações (3.27), (3.29) e (3.30) tem-se uma equação algébrica para cada nó do domínio, seguindo a numeração dos nós apresentadas na Figura 3.4, implicando em um sistema de equações algébricas para cada passo de tempo  $k$ . Como o primeiro e último nó representam o contorno, a primeira e última linha da equação são as respectivas aproximações do contorno, Equações (3.29) e (3.30),

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{-3}{2\Delta x}C_1^{k+1} + \frac{4}{2\Delta x}C_2^{k+1} - \frac{1}{2\Delta x}C_3^{k+1} = 0 \\ -\lambda C_3^{k+1} + (1 + \Delta t R^*(\alpha, d(x_i, t_k)) + 2\lambda)C_2^{k+1} - \lambda C_1^{k+1} = C_2^k \\ \vdots \\ -\lambda C_{M+1}^{k+1} + (1 + \Delta t R^*(\alpha, d(x_i, t_k)) + 2\lambda)C_M^{k+1} - \lambda C_{M-1}^{k+1} = C_M^k \\ \frac{3}{2\Delta x}C_{M+1}^{k+1} - \frac{4}{2\Delta x}C_M^{k+1} + \frac{1}{2\Delta x}C_{M-1}^{k+1} = 0. \end{array} \right. \quad (3.31)$$

Podendo ser representado por uma equação matricial:

$$AX^{k+1} = b^k, \quad (3.32)$$

onde A é uma matriz tridiagonal:

$$A = \begin{bmatrix} \frac{-3}{2\Delta x} & \frac{4}{2\Delta x} & \frac{-1}{2\Delta x} & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ -\lambda & \gamma & -\lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\lambda & \gamma & -\lambda & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & -\lambda & \gamma & -\lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2\Delta x} & \frac{-4}{2\Delta x} & \frac{3}{2\Delta x} \end{bmatrix} \quad (3.33)$$

com  $\gamma = (1 + \Delta t R^*(\alpha, d(x_i, t_k)) + 2\lambda)$ .

$X$  o vetor solução no passo de tempo  $k + 1$ :

$$X^{k+1} = \begin{pmatrix} C_1^{k+1} \\ C_2^{k+1} \\ C_3^{k+1} \\ \vdots \\ C_M^{k+1} \\ C_{M+1}^{k+1} \end{pmatrix} \quad (3.34)$$

e  $b$  o vetor dependente da solução no passo de tempo anterior  $k$  e da condição de contorno.

$$b^k = \begin{pmatrix} 0 \\ C_2^k \\ C_3^k \\ \vdots \\ C_M^k \\ 0 \end{pmatrix} \quad (3.35)$$

### 3.3.2 Crank-Nicolson Implícito

No método de Crank-Nicolson, como no método de Euler, as derivadas do modelo unidimensional (3.4) são aproximadas pelas Equações (3.16) e (3.17), porém a aproximação dos termos espaciais são feitas a partir da média destas aproximações. Com isso, o modelo unidimensional na forma discreta é:

$$\frac{C_i^{k+1} - C_i^k}{\Delta t} = \frac{D^*}{2} \left( \frac{C_{i+1}^{k+1} - 2C_i^{k+1} + C_{i-1}^{k+1}}{\Delta x^2} + \frac{C_{i+1}^k - 2C_i^k + C_{i-1}^k}{\Delta x^2} \right) \quad (3.36)$$

$$-\frac{1}{2} \left( R^*(\alpha, d(x_i, t_k)) C_i^{k+1} + R^*(\alpha, d(x_i, t_k)) C_i^k \right)$$

Reescrevendo:

$$\begin{aligned}
& -\frac{\lambda}{2}C_{i+1}^{k+1} + \left(1 + \frac{\Delta t}{2}R^*(\alpha, d(x_i, t_k)) + \lambda\right)C_i^{k+1} - \frac{\lambda}{2}C_{i-1}^{k+1} \\
& = \frac{\lambda}{2}C_{i+1}^k + \left(1 - \frac{\Delta t}{2}R^*(\alpha, d(x_i, t_k)) - \lambda\right)C_i^k + \frac{\lambda}{2}C_{i-1}^k
\end{aligned} \tag{3.37}$$

onde:

$$\lambda = \frac{D^* \Delta t}{\Delta x^2}. \tag{3.38}$$

As equações do contorno também são aproximadas pela média das Equações (3.18) e (3.19), obtendo-se:

$$\frac{1}{2} \left( \frac{-3C_1^{k+1} + 4C_2^{k+1} - C_3^{k+1}}{2\Delta x} + \frac{-3C_1^k + 4C_2^k - C_3^k}{2\Delta x} \right) = 0 \quad (\text{Primeiro nó}) \tag{3.39}$$

e

$$\frac{1}{2} \left( \frac{3C_{M+1}^{k+1} - 4C_M^{k+1} + C_{M-1}^{k+1}}{2\Delta x} + \frac{3C_{M+1}^k - 4C_M^k + C_{M-1}^k}{2\Delta x} \right) = 0 \quad (\text{Último nó}). \tag{3.40}$$

Reescrevendo:

$$\frac{-3C_1^{k+1} + 4C_2^{k+1} - C_3^{k+1}}{4\Delta x} = \frac{3C_1^k - 4C_2^k + C_3^k}{4\Delta x} \quad (\text{Primeiro nó}) \tag{3.41}$$

e

$$\frac{3C_{M+1}^{k+1} - 4C_M^{k+1} + C_{M-1}^{k+1}}{4\Delta x} = \frac{-3C_{M+1}^k + 4C_M^k - C_{M-1}^k}{4\Delta x} \quad (\text{Último nó}). \tag{3.42}$$

A partir das discretizações (3.37), (3.41) e (3.42) forma-se um sistema linear com as equações de cada nó do problema unidimensional em cada passo de tempo, como no método de Euler implícito. No caso deste método, a equação matricial será diferente, da seguinte forma:

$$AX^{k+1} = b^k, \tag{3.43}$$

onde

$$b^k = EX^k, \tag{3.44}$$

com  $A$  e  $E$  matrizes tridiagonais:

$$A = \begin{bmatrix} \frac{-3}{4\Delta x} & \frac{1}{\Delta x} & \frac{-1}{4\Delta x} & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ -\frac{\lambda}{2} & \varphi & -\frac{\lambda}{2} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{\lambda}{2} & \varphi & -\frac{\lambda}{2} & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{\lambda}{2} & \varphi & -\frac{\lambda}{2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{4\Delta x} & \frac{-1}{\Delta x} & \frac{3}{4\Delta x} \end{bmatrix} \quad (3.45)$$

e

$$E = \begin{bmatrix} \frac{3}{4\Delta x} & \frac{-1}{\Delta x} & \frac{1}{4\Delta x} & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \frac{\lambda}{2} & \psi & \frac{\lambda}{2} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\lambda}{2} & \psi & \frac{\lambda}{2} & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\lambda}{2} & \psi & \frac{\lambda}{2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{-1}{4\Delta x} & \frac{1}{\Delta x} & \frac{-3}{4\Delta x} \end{bmatrix} \quad (3.46)$$

sendo  $\varphi = 1 + \frac{\Delta t}{2}R^*(\alpha, d(x_i, t_k)) + \lambda$  e  $\psi = 1 - \frac{\Delta t}{2}R^*(\alpha, d(x_i, t_k)) - \lambda$ .

O vetor com as incógnitas referentes a cada passo de tempo

$$X^k = \begin{pmatrix} C_1^k \\ C_2^k \\ C_3^k \\ \vdots \\ C_M^k \\ C_{M+1}^k \end{pmatrix} \quad (3.47)$$

e



$$X^{k+1} = \begin{pmatrix} C_1^{k+1} \\ C_2^{k+1} \\ C_3^{k+1} \\ \vdots \\ C_M^{k+1} \\ C_{M+1}^{k+1} \end{pmatrix}. \quad (3.48)$$

Nota-se que em cada passo de tempo, primeiro há a multiplicação da matriz  $E$  com o vetor solução no passo de tempo anterior  $X^k$ . Após isso, é resolvido o sistema linear.

### 3.4 Esquema Bidimensional (2D)

No problema bidimensional é considerado o domínio retangular descrito na Figura 3.5, neste caso utilizaremos o modelo de evolução do glioma em resposta à terapia descrito pela Equação (3.6), o qual será resolvido numericamente pelos métodos de Euler implícito e Crank-Nicolson implícito, como no caso unidimensional. O domínio espacial, descrito na Figura 3.5, é dividido em  $M$  seções na direção do eixo  $x$  e  $N$  seções na direção do eixo  $y$ . Já o domínio temporal é dividido em  $K$  segmentos nos dando:

$$\Delta x = \frac{x_{final} - x_{inicial}}{M}, \quad (3.49)$$

$$\Delta y = \frac{y_{final} - y_{inicial}}{N}, \quad (3.50)$$

e

$$\Delta t = \frac{t_{final} - t_{inicial}}{K}. \quad (3.51)$$

No domínio bidimensional, Figura 3.5, são utilizadas fórmulas de diferenças finitas adiantadas e atrasadas para aproximar o contorno representado por  $\Gamma$ , porém para os nós dos vértices (nó A, B, C, e D) é feita a média das aproximações de cada lado adjacente

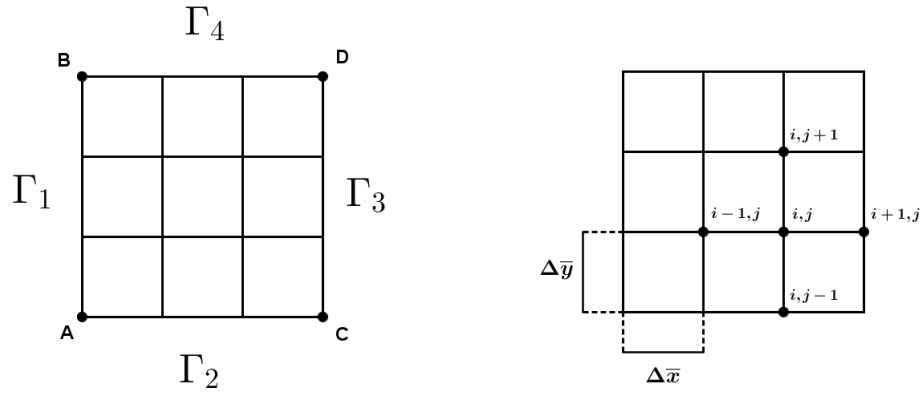


Figura 3.5: Domínio discretizado 2D

a este nó. Nos nós centrais utilizam-se fórmulas de diferenças finitas centradas formando um estencil de 5 pontos.

### 3.4.1 Euler Implícito

A partir das fórmulas de diferenças finitas (3.20) e (3.21) no modelo (3.6) obtém-se:

$$\frac{C_{i,j}^{k+1} - C_{i,j}^k}{\Delta t} = D^* \left( \frac{C_{i+1,j}^{k+1} - 2C_{i,j}^{k+1} + C_{i-1,j}^{k+1}}{\Delta x^2} + \frac{C_{i,j+1}^{k+1} - 2C_{i,j}^{k+1} + C_{i,j-1}^{k+1}}{\Delta y^2} \right) - R^*(\alpha, d(x_i, y_j, t_k)) C_{i,j}^{k+1}. \quad (3.52)$$

Pode ser reescrita como:

$$-\mu_x C_{i+1,j}^{k+1} - \mu_y C_{i,j+1}^{k+1} + [2(\mu_x + \mu_y) + 1 + \Delta t R^*(\alpha, d(x_i, y_j, t_k))] C_{i,j}^{k+1} \quad (3.53)$$

$$-\mu_x C_{i-1,j}^{k+1} - \mu_y C_{i,j-1}^{k+1} = C_{i,j}^k,$$

onde:

$$\mu_x = \frac{D^* \Delta t}{\Delta x^2} \quad (3.54)$$

e

$$\mu_y = \frac{D^* \Delta t}{\Delta y^2}. \quad (3.55)$$

O contorno do problema bidimensional é composto por 4 lados, os quais serão aproximados pelas respectivas fórmulas de diferenças finitas:

- contorno  $\Gamma_1$ :

$$\frac{3C_{i,j}^{k+1} - 4C_{i+1,j}^{k+1} + C_{i+2,j}^{k+1}}{2\Delta x} = 0; \quad (3.56)$$

- contorno  $\Gamma_2$ :

$$\frac{3C_{i,j}^{k+1} - 4C_{i,j+1}^{k+1} + C_{i,j+2}^{k+1}}{2\Delta y} = 0; \quad (3.57)$$

- contorno  $\Gamma_3$ :

$$\frac{3C_{i,j}^{k+1} - 4C_{i-1,j}^{k+1} + C_{i-2,j}^{k+1}}{2\Delta x} = 0 \quad (3.58)$$

e

- contorno  $\Gamma_4$ :

$$\frac{3C_{i,j}^{k+1} - 4C_{i,j-1}^{k+1} + C_{i,j-2}^{k+1}}{2\Delta y} = 0. \quad (3.59)$$

Os nós coincidentes com os vértices do retângulo (domínio bidimensional) serão aproximados pela média da fórmula de diferenças finitas referente aos lados adjacentes a estes vértices, ou seja:

- Nó A é dado pela média dos contornos  $\Gamma_1$  e  $\Gamma_2$ :

$$6C_{1,1}^{k+1} - 4C_{2,1}^{k+1} + C_{3,1}^{k+1} - 4C_{1,2}^{k+1} + C_{1,3}^{k+1} = 0; \quad (3.60)$$

- Nó B é dado pela média dos contornos  $\Gamma_1$  e  $\Gamma_4$ :

$$6C_{1,N+1}^{k+1} - 4C_{2,N+1}^{k+1} + C_{3,N+1}^{k+1} - 4C_{1,N}^{k+1} + C_{1,N-1}^{k+1} = 0; \quad (3.61)$$

- Nó C é dado pela média dos contornos  $\Gamma_2$  e  $\Gamma_3$ :

$$6C_{M+1,1}^{k+1} - 4C_{M+1,2}^{k+1} + C_{M+1,3}^{k+1} - 4C_{M,1}^{k+1} + C_{M-1,1}^{k+1} = 0 \quad (3.62)$$

e

- Nó D é dado pela média dos contornos  $\Gamma_3$  e  $\Gamma_4$ :

$$6C_{M+1,N+1}^{k+1} - 4C_{M,N+1}^{k+1} + C_{M-1,N+1}^{k+1} - 4C_{M+1,N}^{k+1} + C_{M+1,N-1}^{k+1} = 0. \quad (3.63)$$

Desta forma, as Equações (3.53), (3.56) até (3.63) formam um sistema linear de equações algébricas. Como nos casos unidimensionais, este sistema poderá ser representado na forma matricial:

$$AX^{k+1} = b^k, \quad (3.64)$$

onde A é uma matriz esparsa e pentadiagonal;  $X^{k+1}$  o vetor solução no passo de tempo  $k + 1$  e  $b^k$  o vetor dependente da solução no passo de tempo anterior e as condições de contorno. O sistema linear (3.64) é resolvido de forma iterativa, em cada passo de tempo.

### 3.4.2 Método de Crank-Nicolson

Aproximando as derivadas do modelo bidimensional (3.6) pelas fórmulas de diferenças finitas (3.20) e (3.21) e fazendo a média das aproximações no tempo “k+1” e “k” para as aproximações no espaço, obtem-se:

$$\begin{aligned} & -\frac{\mu_x}{2}C_{i+1,j}^{k+1} - \frac{\mu_y}{2}C_{i,j+1}^{k+1} + [\mu_x + \mu_y + 1 + \frac{1}{2}\Delta t R^*(\alpha, d(x_i, y_j, t_k))]C_{i,j}^{k+1} \\ & -\frac{\mu_x}{2}C_{i-1,j}^{k+1} - \frac{\mu_y}{2}C_{i,j-1}^{k+1} \\ & = \frac{\mu_x}{2}C_{i+1,j}^k + \frac{\mu_y}{2}C_{i,j+1}^k + [-\mu_x - \mu_y + 1 - \frac{1}{2}\Delta t R^*(\alpha, d(x_i, y_j, t_k))]C_{i,j}^k \\ & \frac{\mu_x}{2}C_{i-1,j}^k + \frac{\mu_y}{2}C_{i,j-1}^k, \end{aligned} \quad (3.65)$$

onde:

$$\mu_x = \frac{D^* \Delta t}{\Delta x^2} \quad (3.66)$$

e

$$\mu_y = \frac{D^* \Delta t}{\Delta y^2}. \quad (3.67)$$

No contorno:

- contorno  $\Gamma_1$ :

$$\frac{3C_{i,j}^{k+1} - 4C_{i+1,j}^{k+1} + C_{i+2,j}^{k+1}}{4\Delta x} = \frac{-3C_{i,j}^k + 4C_{i+1,j}^k - C_{i+2,j}^k}{4\Delta x}, \quad (3.68)$$

- contorno  $\Gamma_2$ :

$$\frac{3C_{i,j}^{k+1} - 4C_{i,j+1}^{k+1} + C_{i,j+2}^{k+1}}{4\Delta y} = \frac{-3C_{i,j}^k + 4C_{i,j+1}^k - C_{i,j+2}^k}{4\Delta y}, \quad (3.69)$$

- contorno  $\Gamma_3$ :

$$\frac{3C_{i,j}^{k+1} - 4C_{i-1,j}^{k+1} + C_{i-2,j}^{k+1}}{4\Delta x} = \frac{-3C_{i,j}^k + 4C_{i-1,j}^k - C_{i-2,j}^k}{4\Delta x} \quad (3.70)$$

e

- contorno  $\Gamma_4$ :

$$\frac{3C_{i,j}^{k+1} - 4C_{i,j-1}^{k+1} + C_{i,j-2}^{k+1}}{4\Delta y} = \frac{-3C_{i,j}^k + 4C_{i,j-1}^k - C_{i,j-2}^k}{4\Delta y}. \quad (3.71)$$

Já para os nós dos vértices tem-se:

- Nó A, média dos contornos  $\Gamma_1$  e  $\Gamma_2$ :

$$\begin{aligned} 6C_{1,1}^{k+1} - 4C_{2,1}^{k+1} + C_{3,1}^{k+1} - 4C_{1,2}^{k+1} + C_{1,3}^{k+1} &= -6C_{1,1}^k \\ &+ 4C_{2,1}^k - C_{3,1}^k + 4C_{1,2}^k - C_{1,3}^k; \end{aligned} \quad (3.72)$$

- Nó B, dado pela média dos contornos  $\Gamma_1$  e  $\Gamma_4$ :

$$\begin{aligned} 6C_{1,N+1}^{k+1} - 4C_{2,N+1}^{k+1} + C_{3,N+1}^{k+1} - 4C_{1,N}^{k+1} + C_{i,j-2}^{k+1} &= -6C_{1,N+1}^{k+1} \\ &+ 4C_{2,N+1}^k - C_{3,N+1}^k + 4C_{1,N}^k - C_{1,N-1}^k; \end{aligned} \quad (3.73)$$

- Nó C, média dos contornos  $\Gamma_2$  e  $\Gamma_3$ :

$$\begin{aligned} 6C_{M+1,1}^{k+1} - 4C_{M+1,2}^{k+1} + C_{M+1,3}^{k+1} - 4C_{M,1}^{k+1} + C_{M-1,1}^{k+1} &= -6C_{M+1,1}^{k+1} \\ &+ 4C_{M+1,2}^k - C_{M+1,3}^k + 4C_{M,1}^k - C_{M-1,1}^k \end{aligned} \quad (3.74)$$

e

- Nó D, dado pela média dos contornos  $\Gamma_3$  e  $\Gamma_4$ :

$$\begin{aligned} 6C_{M+1,N+1}^{k+1} - 4C_{M,N+1}^{k+1} + C_{M-1,N+1}^{k+1} - 4C_{M+1,N}^{k+1} + C_{M+1,N-1}^{k+1} &= -6C_{M+1,N+1}^k \\ &+ 4C_{M,N+1}^k - C_{M-1,N+1}^k + 4C_{M+1,N}^k - C_{M+1,N-1}^k. \end{aligned} \quad (3.75)$$

Assim como nas descrições anteriores, para o método de Crank-Nicolson, no caso bidimensional, obtém-se um sistema linear do seguinte modo na forma matricial:

$$FX^{k+1} = b^k, \quad (3.76)$$

com

$$b^k = HX^k, \quad (3.77)$$

onde  $F$  e  $H$  são matrizes pentadiagonais,  $X^{k+1}$  vetor com as incógnitas e  $X^k$  o vetor com as soluções no passo de tempo anterior.

## 3.5 Análise de Estabilidade

Quando se trata de problemas transientes, isto é, dependente do tempo, faz-se necessário que os erros provenientes das aproximações e discretizações estejam controlados, não influenciando, desta forma, na solução obtida pelo método numérico [35].

Para analisar o crescimento destes erros e chegar às condições pelas quais eles serão controlados será utilizado o método de análise de estabilidade de von Neumann, método comumente utilizado quando se quer analisar a estabilidade de problemas lineares onde as condições de contorno podem ser removidas ou negligenciadas [35].

O método funciona basicamente do seguinte modo, assumindo  $\epsilon$  como o erro devido às aproximações tem-se a solução numérica  $X_n$  escrita como:

$$X_n = X_e + \epsilon \quad (3.78)$$

onde  $X_e$  é a solução exata do problema. A solução exata satisfaz a equação, logo o erro também deve satisfazer a mesma equação para que hajam as mesmas propriedades de crescimento para o erro numérico e para a solução numérica [32].

Considerando-se como periódicas as condições de contorno, o erro  $\epsilon$  pode ser decomposto em séries de Fourier, e sendo o problema linear, o erro pode ser escrito do seguinte modo:

$$\epsilon(x, t) = e^{at} e^{ikx}, \quad (3.79)$$

para o caso bidimensional:

$$\epsilon(x, y, t) = e^{at} e^{ikx} e^{ily}. \quad (3.80)$$

A substituição do erro, Equação (3.79) e (3.80), nas respectivas equações discretas, garante determinar sobre quais condições o fator de crescimento do erro ( $G$ ) se manterá controlado. Para que isso ocorra deve-se ter:

$$|G| \leq 1, \quad (3.81)$$

assim o método se manterá incondicionalmente estável.

### 3.5.1 Análise unidimensional

Substituindo-se a Equação (3.79) na equação discretizada do método de Euler implícito (3.27), obtem-se:

$$-\lambda e^{a(t+\Delta t)} e^{i\kappa(x+\Delta x)} + \gamma e^{a(t+\Delta t)} e^{i\kappa x} - \lambda e^{a(t+\Delta t)} e^{i\kappa(x-\Delta x)} = e^{at} e^{i\kappa x}, \quad (3.82)$$

simplificando e utilizando a relação

$$\cos\theta = \frac{e^{i\kappa\Delta x} - e^{-i\kappa\Delta x}}{2} \quad (3.83)$$

e

$$\gamma = 1 + \Delta t R^*(\alpha, d(x_i, t_k)) + 2\lambda, \quad (3.84)$$

chega-se ao fator de crescimento do erro ( $G$ ) para o método de Euler implícito:

$$G = e^{a\Delta t} = \frac{1}{1 + [2\lambda(1 - \cos\theta) + \Delta t R^*(\alpha, d(x, t))]} \quad (3.85)$$

Do mesmo modo, o crescimento do erro para o método de Crank-Nicolson implícito é dado por

$$G = \frac{1 - [\lambda(1 - \cos\theta) + \frac{\Delta t}{2} R^*(\alpha, d(x, t))]}{1 + [\lambda(1 - \cos\theta) + \frac{\Delta t}{2} R^*(\alpha, d(x, t))]} \quad (3.86)$$

onde  $\lambda = \frac{D^* \Delta t}{\Delta x^2}$ ,  $\theta = \kappa \Delta x$  e  $\kappa$  o número de ondas.

Da análise de ambos fatores de crescimento do erro, nota-se que para ser satisfeita a condição de estabilidade (3.81) deve-se ter:

$$2\lambda(1 - \cos\theta) + \Delta t R^*(\alpha, d(x, t)) \geq 0. \quad (3.87)$$

Como o menor valor para o termo da terapia é  $R^*(\alpha, d(x, t)) = -1$ , Equação (3.5), pode-se limitar a análise do crescimento do erro:

$$2\lambda(1 - \cos\theta) - \Delta t \geq 0, \quad (3.88)$$

da qual pode-se notar que haverá instabilidade apenas quando  $\cos\theta = 1$ , a não ser que seja feita uma discretização de forma a obter  $\Delta t$  próximo de zero.

De modo à ilustrar a análise de estabilidade é feito o gráfico do fator de crescimento do erro ( $G$ ) em relação a variação de  $\theta$ , fixando  $R^*(\alpha, d(x, t)) = -1$  e utilizando três valores para  $\Delta t$  e  $\lambda$ : primeiro,  $\Delta t = 0,01$  e  $\lambda = 0,40$ ; segundo,  $\Delta t = 0,002$  e  $\lambda = 0,09$ ; e um terceiro valor,  $\Delta t = 0,5$  e  $\lambda = 0,09$ . No gráfico também é marcado o limite de  $G$ , que pode ser alcançado para ser satisfeita a estabilidade.



Na Figura 3.6 é descrito o fator de crescimento do erro ( $G$ ) para o método de Euler e na Figura 3.7 para o método de Crank-Nicolson. A análise desses resultados justifica os cálculos descritos acima, ou seja, o único ponto no qual não é satisfeita a condição de estabilidade será quando  $\cos\theta = 1$ , porém com uma discretização coerente, como feito para o segundo caso ( $\Delta t = 0,002$ ), obtém-se  $G$  muito próximo à 1.

No entanto, é interessante observar o terceiro caso,  $\Delta t = 0,5$  e  $\lambda = 0,09$ , o qual não satisfaz a Equação (3.88). Note que  $2 \cdot (0,09)(1 - \cos\theta) - 0,5$  deve ser maior ou igual a zero. Porém, para qualquer valor de  $\cos\theta$ , não será satisfeita essa condição, implicando na instabilidade para os métodos numéricos com essa discretização, ou seja, fator de crescimento do erro ( $G$ ) para este caso sempre maior do que 1. Desta forma, o método de Euler implícito e Crank-Nicolson implícito são estáveis se satisfeita a condição da Equação (3.88).

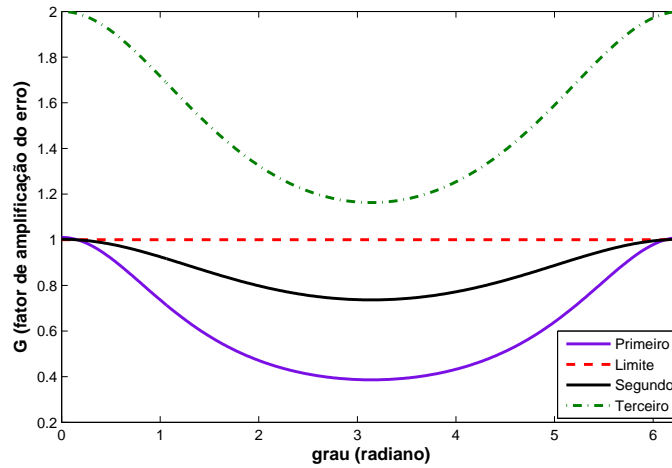


Figura 3.6: Fator de crescimento do erro ( $G$ ) para Euler 1D

### 3.5.2 Análise bidimensional

Substituindo-se a Equação (3.80) na equação discreta do método de Euler implícito do caso bidimensional, Equação (3.53), obtém-se:

$$\begin{aligned}
 & -\mu_x e^{a(t+\Delta t)} e^{i\kappa(x+\Delta x)} e^{ily} - \mu_y e^{a(t+\Delta t)} e^{i\kappa x} e^{il(y+\Delta y)} \\
 & \quad + \phi e^{a(t+\Delta t)} e^{i\kappa x} e^{ily} \\
 & -\mu_x e^{a(t+\Delta t)} e^{i\kappa(x-\Delta x)} e^{ily} - \mu_y e^{a(t+\Delta t)} e^{i\kappa x} e^{il(y-\Delta y)} = e^{at} e^{i\kappa x} e^{ily}.
 \end{aligned} \tag{3.89}$$

Dividindo-se todos os termos por  $e^{at} e^{ilx} e^{ivy}$  e utilizando-se as seguintes relações:

$$\cos\theta = \frac{e^{i\kappa\Delta x} - e^{-i\kappa\Delta x}}{2}, \tag{3.90}$$

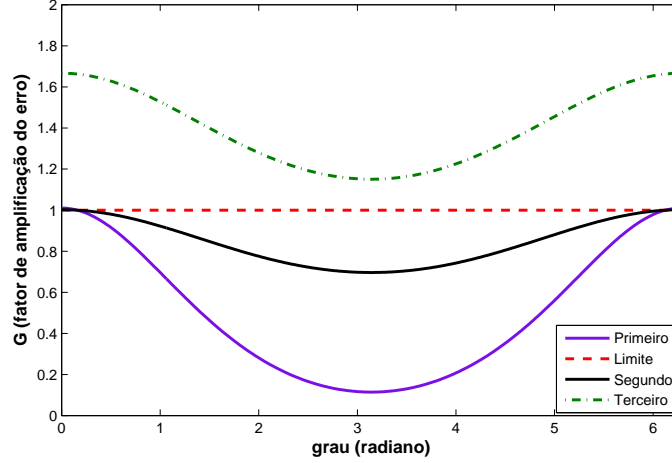


Figura 3.7: Fator de crescimento do erro ( $G$ ) para Crank-Nicolson 1D

$$\cos\psi = \frac{e^{il\Delta y} - e^{-il\Delta y}}{2} \quad (3.91)$$

e

$$\phi = 2(\mu_x + \mu_y) + 1 + \Delta t R^*(\alpha, d(x, y, t)). \quad (3.92)$$

Chega-se ao fator de crescimento do erro ( $G$ ) no caso bidimensional para o método de Euler implícito:

$$G = \frac{1}{1 + [2\mu_x(1 - \cos\theta) + 2\mu_y(1 - \cos\psi) + \Delta t R^*(\alpha, d(x, y, t))]} \quad (3.93)$$

Do mesmo modo que foi desenvolvido para o método de Euler, chega-se ao fator de crescimento do erro no caso bidimensional para o método de Crank-Nicolson implícito:

$$G = \frac{1 - [\mu_x(1 - \cos\theta) + \mu_y(1 - \cos\psi) + \frac{\Delta t R^*(\alpha, d(x, y, t))}{2}]}{1 + [\mu_x(1 - \cos\theta) + \mu_y(1 - \cos\psi) + \frac{\Delta t R^*(\alpha, d(x, y, t))}{2}]}, \quad (3.94)$$

onde  $\mu_x = \frac{D^* \Delta t}{\Delta x^2}$ ,  $\mu_y = \frac{D^* \Delta t}{\Delta y^2}$ ,  $\theta = \kappa \Delta x$  e  $\psi = l \Delta y$ .

Assim como analisado no caso unidimensional, para ser satisfeita a condição (3.81) deve-se ter:

$$2\mu_x(1 - \cos\theta) + 2\mu_y(1 - \cos\psi) + \Delta t R^*(\alpha, d(x, y, t)) \geq 0. \quad (3.95)$$

Como o menor valor para o termo da terapia é  $R^*(\alpha, d(x, y, t)) = -1$ , equação (3.5), pode-se limitar a análise do crescimento do erro:

$$2\mu_x(1 - \cos\theta) + 2\mu_y(1 - \cos\psi) - \Delta t \geq 0, \quad (3.96)$$

do qual pode-se notar que haverá instabilidade apenas quando  $\cos\theta = \cos\psi = 1$ .

Assim como no caso unidimensional, o método de Euler implícito e Crank-Nicolson implícito são estáveis caso seja feita uma discretização no domínio temporal e espacial de modo que satisfaça a condição (3.96). Isso devido ao fato do termo  $R^*$  receber valores negativos, caso contrário ambas as metodologias empregadas são incondicionalmente estáveis.

Os resultados desta análise de estabilidade correspondem aos obtidos por J. I. Ramos [36]. Para um caso particular, no qual é negligenciado o termo reativo, ou seja, o problema é puramente difusivo ( $R^*(\alpha, d(x, y, t)) = 0$ ), a análise de estabilidade de von Neumann mostra que ambos os métodos são incondicionalmente estáveis [32, 37].

## 3.6 Código Computacional

O código computacional desenvolvido neste trabalho foi implementado no ambiente MatLab<sup>®</sup>. A partir deste código é possível resolver o sistema linear de equações algébricas definido pela discretização dos domínios espacial e temporal, através dos métodos numéricos. Com isso, é possível simular todos os casos utilizados neste trabalho, os quais serão apresentados posteriormente.

Uma visão geral deste código é mostrada pelo diagrama de blocos, Figura 3.8. Onde, a partir do início do processo, são definidos os parâmetros da matriz  $A$ , isto é, partições no domínio espacial e temporal, condições iniciais e de contorno; gerando também o vetor  $b$ .

Definido os parâmetros da matriz  $A$  e o vetor  $b$ , é iniciado o ciclo incremental, onde é inserido o termo referente à terapia, quando há administração de dose neste período de tempo  $K$ , e resolvido o sistema linear a cada passo de tempo  $K$  até o  $K_{max}$  (número de partições do domínio temporal). Com isso, é obtida uma solução para cada tempo  $K$  e o raio do tumor, posteriormente apresentado e calculado, referente a esta solução.

Terminado o ciclo incremental, ou seja, resolvido o último sistema linear referente ao

último  $K$ , isto é,  $K_{max}$ , é encontrada a solução do problema para o período observado, gerado os gráficos e finalizado o processamento.

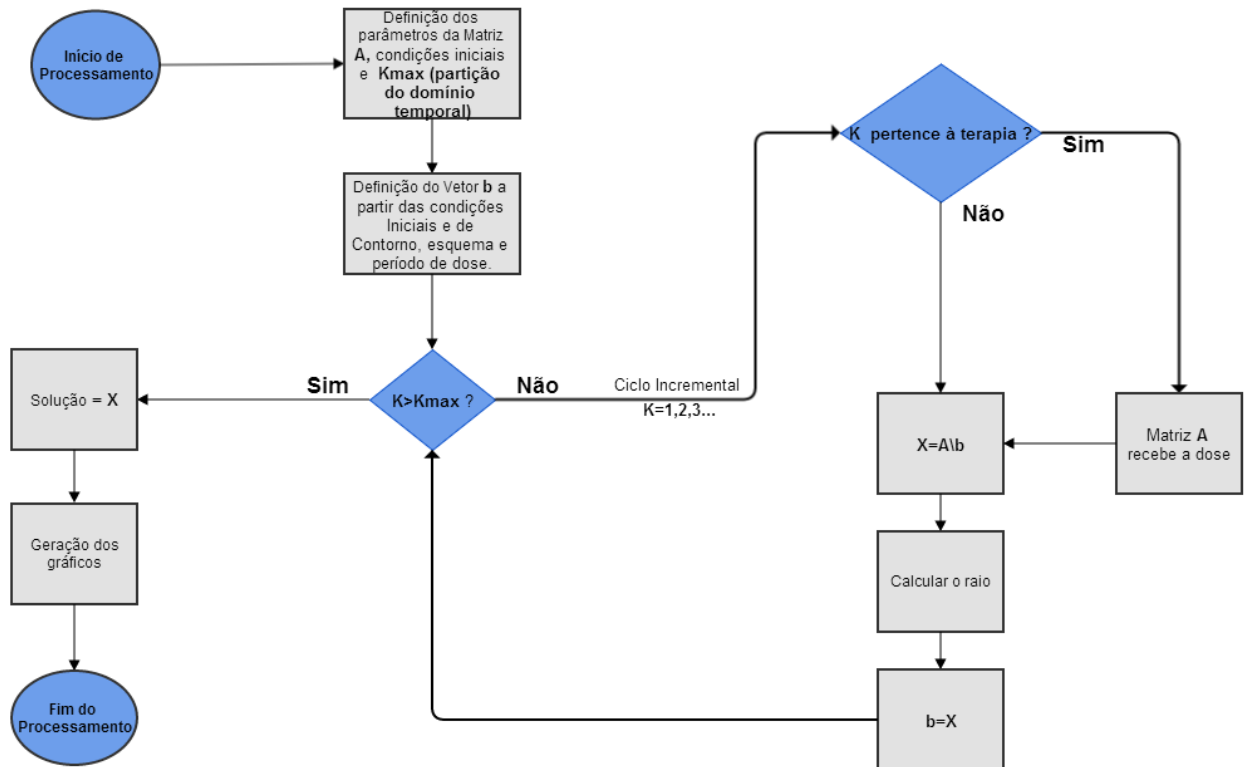


Figura 3.8: Diagrama de blocos do código computacional

# Capítulo 4

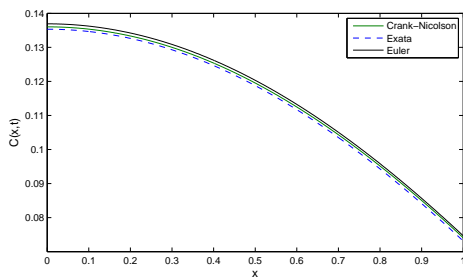
## Resultados Numéricos

Neste capítulo são apresentados os resultados para as verificações dos códigos computacionais unidimensional e bidimensional, Seção 4.1; assim como os resultados obtidos para a simulação do crescimento do glioma em resposta à radioterapia utilizando a metodologia proposta, Seção 4.2. Nas Seções 4.2.3 e 4.2.4 são feitas simulações de forma a ser observada a evolução do raio do tumor em relação à variação dos parâmetros do modelo. Na Seção 4.3 é feita a simulação do crescimento do glioma em resposta à BNCT.

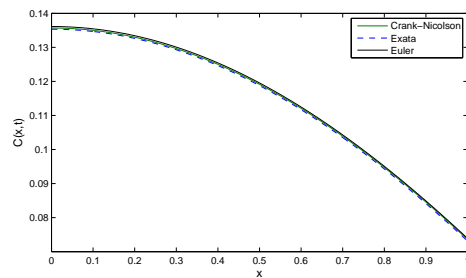
### 4.1 Verificação Unidimensional e Bidimensional

#### 4.1.1 Unidimensional

Considera-se o problema adimensional unidimensional com  $D^* = 1$ ,  $R^* = 1$  e condições de contorno e iniciais tal que a solução seja  $c(x, t) = \cos(x)e^{-2t}$ . As soluções exata e numérica são mostradas na Figura 4.1, com diferentes discretizações na parte temporal.



(a)  $\Delta x = 0,001$  e  $\Delta t = 0,004$



(b)  $\Delta x = 0,001$  e  $\Delta t = 0,001$

Figura 4.1: Simulação com variação em  $\Delta t$

Observa-se, a partir da Figura 4.1, que quanto menor o valor de  $\Delta t$ , menor é o erro das soluções numéricas. Visto que o erro numérico absoluto máximo para o item (b) é menor, ou seja, para o item (a):  $E_{Euler} = 0,0117$  e  $E_{Crank-nicolson} = 0,005$ ; para o ítem (b):  $E_{Euler} = 0,0004$  e  $E_{Crank-nicolson} = 0,0002$ .

Estes resultados são justificados pela análise de estabilidade e pelas estimativas clássicas de erro, visto que o problema é condicionalmente estável para ambas as metodologias.

### 4.1.2 Bidimensional

Considerando-se a equação bidimensional com  $D^* = 0,5$ ,  $R^* = 1$  e condições de contorno e iniciais tais que a solução da equação seja  $c(x, y, t) = \cos(x + y)e^{-2t}$  com  $0 \leq x \leq 1$ ,  $0 \leq y \leq 1$  e  $0 \leq t \leq 1$ .

Os resultados dessas simulações são mostrados nas Figuras 4.2 e 4.3 para os métodos de Euler e Crank-Nicolson, respectivamente.

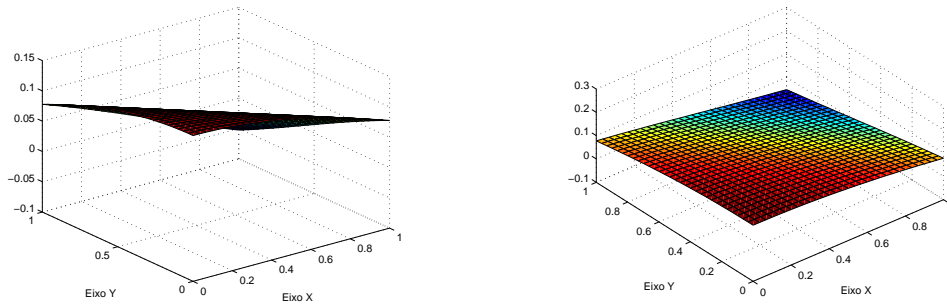


Figura 4.2: Resultados pelo método de Euler

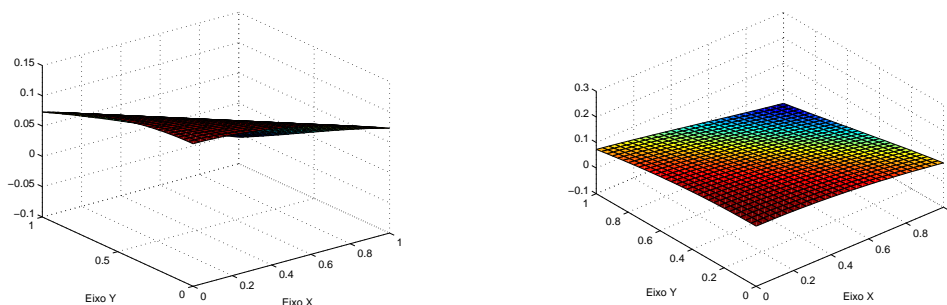


Figura 4.3: Resultados pelo método de Crank-Nicolson

Na Figura 4.4 é feita uma comparação entre esses resultados e a solução exata do problema, através de um corte em  $y = 0,5$ . Nota-se que para a discretização,  $\Delta x =$

$\Delta y = 0,03$  e  $\Delta t = 0,02$ , Figura 4.4(a), o método de Crank-Nicolson é mais preciso se comparado ao método de Euler, chegando a solução exata do problema. Com erro absoluto  $E_{Euler} = 0,005$  e  $E_{Crank-Nicolson} = 0,00004$ . Porém, como pode ser observado na Figura 4.4(b), uma maior discretização no domínio temporal,  $\Delta x = \Delta y = 0,03$  e  $\Delta t = 0,005$ , produz resultados mais próximos à solução exata do que na simulação anterior para o método de Euler, visto que os métodos são incondicionalmente estáveis para este problema e que a solução pelo método de Crank-Nicolson coincide com a solução exata do problema. Com erro absoluto  $E_{Euler} = 0,0013$  e  $E_{Crank-Nicolson} = 0,00006$ .

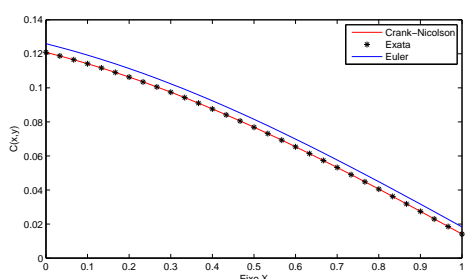
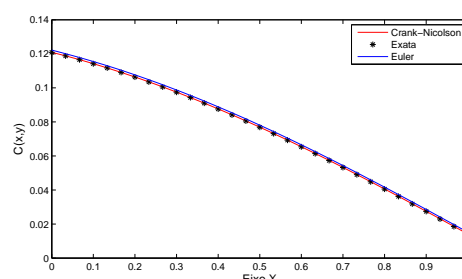
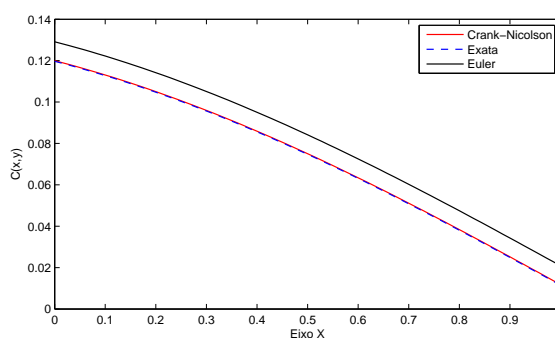
(a)  $\Delta x = \Delta y = 0,03$  e  $\Delta t = 0,02$ (b)  $\Delta x = \Delta y = 0,03$  e  $\Delta t = 0,005$ 

Figura 4.4: Solução exata e numérica para os métodos de Euler e Crank-Nicolson

Se considerarmos o mesmo problema com mesmas condições, mas com  $D^* = 2$  e  $R^* = -2$  obteremos a mesma solução  $c(x, y, t) = \cos(x + y)e^{-2t}$ . Neste caso, a análise de estabilidade nos mostra que para este problema as metodologias são estáveis, logo uma maior discretização nos leva a obter os resultados apresentados pela Figura 4.5.

Figura 4.5: Solução com corte em  $y = 0,5$ 

Nesta simulação foi feita discretizações onde  $\Delta x = \Delta y = 0,0143$  e  $\Delta t = 0,005$ . Apesar da estabilidade, o resultado pelo método de Crank-Nicolson se aproximou da solução exata do problema, já o método de Euler se manteve a uma faixa de erro superior ao

observado pelo método de Crank-Nicolson. Neste caso o erro absoluto é  $E_{Crank-Nicolson} = 0,00006$  e  $E_{Euler} = 0,0094$ .

## 4.2 Simulação do Crescimento do Glioma em Resposta à Radioterapia

A simulação do crescimento do Glioma em resposta à radioterapia é feita baseada nas simulações e resultados descritos por Rockne et al. [10], dos quais foram utilizados os seguintes parâmetros do modelo de crescimento do glioma:  $D = 0,0039 \text{ mm}^2/\text{dia}$ ,  $\rho = 0,0453/\text{dia}$ ,  $\alpha = 0,0305 \text{ Gy}^{-1}$ ,  $\alpha/\beta = 10$ .

No trabalho de Rockne et al. [10], foi simulada a evolução do glioma em resposta a diversos casos de fracionamento de dose, dos quais foram apresentados, em um gráfico de evolução do raio do tumor versus tempo, os resultados de alguns casos de fracionamento com doses administradas uma vez ao dia. Foi constatado, através dessas simulações, que a administração de uma única dose diária é mais eficaz que a administração de inúmeras doses em um único dia. Além disso, pode-se observar que o caso de fracionamento de dose “DOT = 5 dias” obteve maior eficácia quanto a evolução do raio do tumor, pois houve um maior período no qual o raio se manteve estável, muito próximo de zero.

Nas simulações em resposta à radioterapia, deste trabalho, são considerados os esquemas de fracionamento de dose mostrados a seguir. Esses esquemas de fracionamento foram escolhidos em conformidade com o trabalho de Rockne et al. [10], pois há resultados para serem comparados, e são descritos de acordo com os dias de tratamento (DOT):

- DOT = 1 dia - Dose de 60 Gy administrada em um único dia e 4,2 Gy de reforço administrada no dia seguinte;
- DOT = 5 dias - 5 frações de 12,2 Gy administrada diariamente e 3,2 Gy administrado no sexto dia como reforço;
- DOT = 15 dias (3 semanas de tratamento) - Primeira semana, doses diárias de 2,8 Gy; segunda semana, doses diárias de 3,5 Gy; terceira semana, doses diárias de 6,5 Gy;
- DOT = 25 dias (5 semanas de tratamento) - Primeira semana, doses diárias de 2,0 Gy; segunda e terceira semana, doses diárias de 2,9 Gy; quarta semana, doses diárias de 3,0 Gy e quinta semana, doses de 2,0 Gy;



- DOT = 35 dias (7 semanas de tratamento) - Adiministrando 1,8 Gy durante todos os cinco dias de cada semana.

Também são consideradas, nestas simulações, a prescrição de doses únicas e diárias, totalizando no máximo 61,2 Gy + 5% de acordo com o centro médico da Universidade de Washington, adiministradas durante os cinco dias da semana, deixando o fim de semana para descanso. A dose de reforço é adiministrada no dia seguinte ao fim da terapia, nos casos em que o dia de tratamento é menor do que 15 dias; nos demais casos de fracionamento, a dose de reforço é adiministrada durante a última semana de terapia, nunca excedendo o limite máximo de dose. Além disso, para facilitar a comparação dos resultados deste trabalho com os de Rockne et al. [10] e verificá-lo, é gerado um gráfico do raio do tumor versus tempo. Onde o raio do tumor é calculado assumindo a margem detectável deste tumor, a partir da condição inicial, ou seja, a margem detectável é dada como:

$$c(x, t) = \begin{cases} c(x, t), & \text{se } c(x, t) \geq c_0(x, t) \cdot 0,6126; \\ 0, & \text{outros casos;} \end{cases} \quad (4.1)$$

desta forma, é obtido o gráfico, Figura 4.6, onde é calculado o raio do tumor através desta margem detectável, margem cinza. Em outras palavras, o comprimento desta margem, no eixo x, é o raio do tumor.

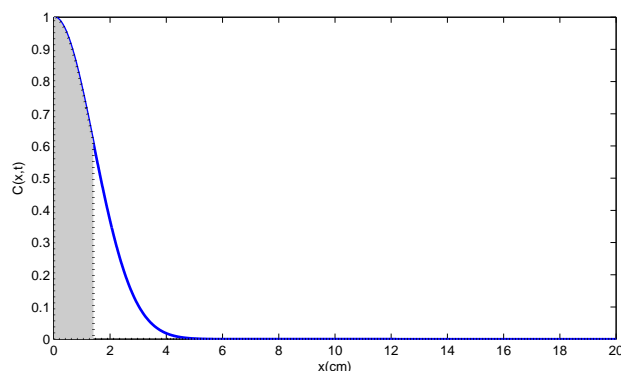


Figura 4.6: Concentração inicial,  $c(x, 0) = L^3 e^{-100x^2}$ , com a margem detectável do tumor

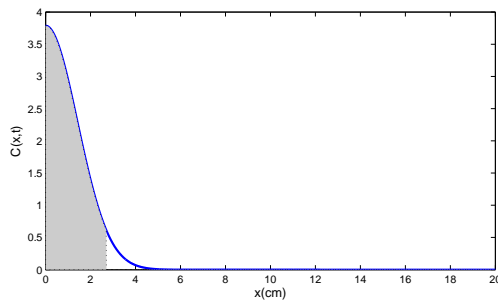
### 4.2.1 Resultados unidimensionais (1D)

Nestas simulações, é utilizado o modelo adimensional unidimensional (3.4) assumindo, como no artigo [10], a condição inicial  $c(x, 0) = L^3 e^{-100x^2}$  e a condição de contorno  $\hat{n} \cdot \nabla c = 0$ , por não haver metástase. Além disso, foram feitas simulações para os cinco esquemas de

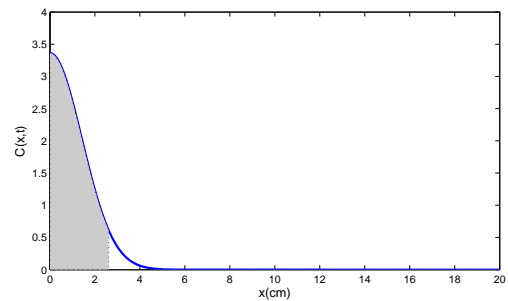
fracionamento de dose, os resultados obtidos serão apresentados nas subseções seguintes para ambos os métodos.

#### 4.2.1.1 Resultados - Método de Euler e Crank-Nicolson

A simulação do esquema de fracionamento “DOT = 1 dia” produz como resultado os gráficos de concentração de células tumorais no passo de tempo final, Figura 4.7. Sendo exposto na Figura 4.7(a) o resultado para a simulação pelo método de Euler e na Figura 4.7(b) para o método de Crank-Nicolson.



(a) Método de Euler



(b) Método de Crank Nicolson

Figura 4.7: Concentração de células tumorais no tempo final para o Caso DOT = 1 dia

Observando esses gráficos é possível notar resultados diferentes, devido à precisão dos métodos numéricos, já que a concentração de células tumorais no item (a) difere da concentração do item (b). A justificativa para essa diferença se dá pelo método de Crank-Nicolson ser mais preciso do que o método de Euler.

Na Figura 4.8 é apresentado, para o mesmo esquema de tratamento, a evolução do raio do tumor.

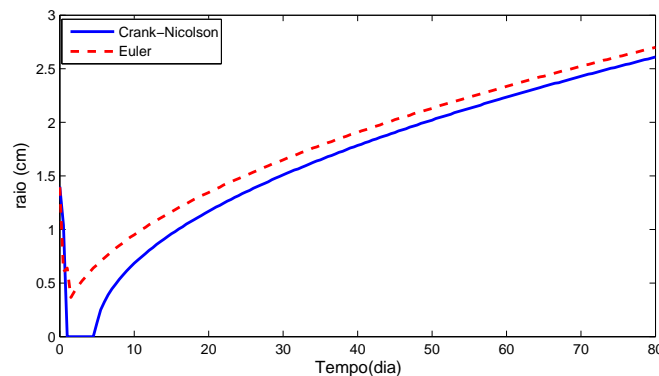


Figura 4.8: Evolução do raio do tumor para o Caso DOT = 1 dia

Este raio é calculado em cada passo de tempo a partir do gráfico da concentração de células tumorais, onde foi utilizada a margem detectável do tumor. Para o caso de fracionamento em questão, é administrada uma dose forte de 60 Gy no primeiro dia e um reforço no segundo dia. Essa administração faz com que o raio do tumor decresça e, após um período, cresça de forma exponencial. Como na análise dos resultados referente à concentração de células, neste também há diferenças para cada método simulado. Por exemplo, para a simulação pelo método de Crank-Nicolson o raio do tumor decresce e se mantém próximo de zero por um período de tempo; já para o método de Euler o raio decresce até aproximadamente  $0,3 \text{ cm}$  e após isso continua a crescer, imediatamente.

Para o esquema de tratamento “DOT = 5 dias” os gráficos de concentração de células tumorais no passo de tempo final são exibidos pela Figura 4.9.

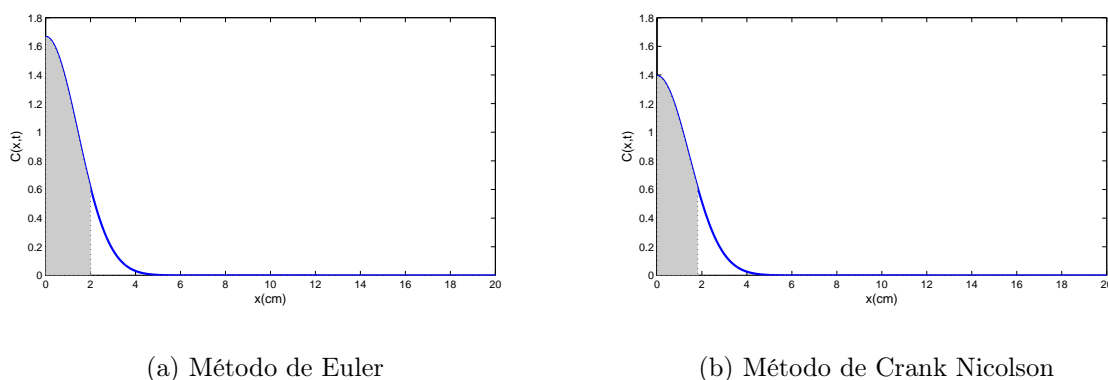


Figura 4.9: Concentração de células tumorais no tempo final para o Caso DOT = 5 dias

Observa-se, a partir desses gráficos, que a concentração de células tumorais no passo de tempo final é maior para o método de Euler implícito, do que o simulado pelo método de Crank-Nicolson.

Na Figura 4.10 é mostrada a evolução do raio do tumor para as metodologias empregadas.

A observação da evolução do raio do tumor durante os 80 dias, para este esquema de tratamento, Figura 4.10, leva a perceber que a administração de doses fracionadas implica no decrescimento do tumor até praticamente sua erradicação por um período maior do que 30 dias, após isso o tumor volta a evoluir. A comparação destes resultados nos mostra, mais uma vez, que há uma diferença nos valores dos raios, sendo que para o método de Euler o período no qual o raio do tumor é estável e próximo de zero é menor, cerca de 10 dias a menos do que o período simulado pelo método de Crank-Nicolson.

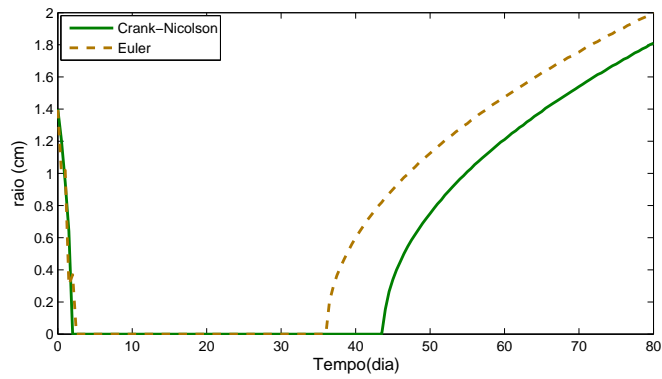
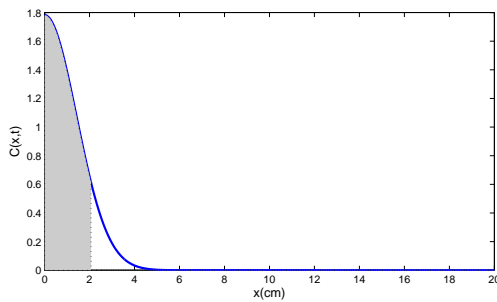
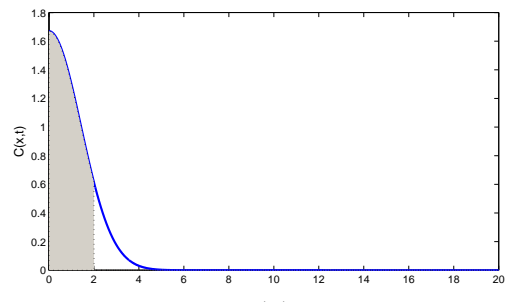


Figura 4.10: Evolução do raio do tumor para o Caso DOT = 5 dias

O esquema de tratamento “DOT= 15 dias”, administrado durante 3 semanas com doses crescentes, produz o gráfico de concentração de células tumorais, Figura 4.11, do qual pode-se chegar as mesmas observações feitas nas simulações anteriores.



(a) Método de Euler



(b) Método de Crank Nicolson

Figura 4.11: Concentração de células tumorais no tempo final para o Caso DOT= 15 dias

Para a evolução do raio, foram obtidos os resultados apresentados na Figura 4.12, o qual pode ser comparado entre as metodologias aplicadas.

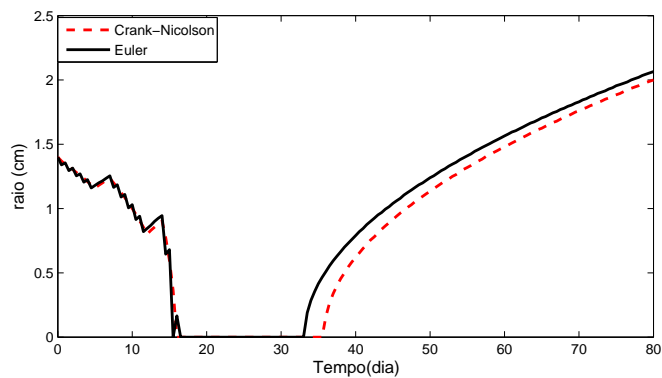
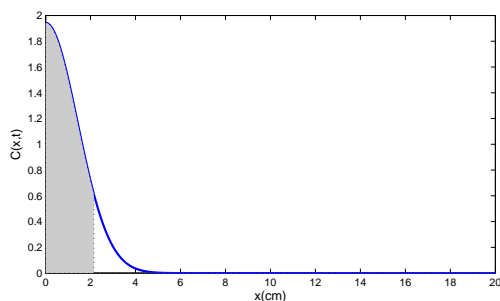


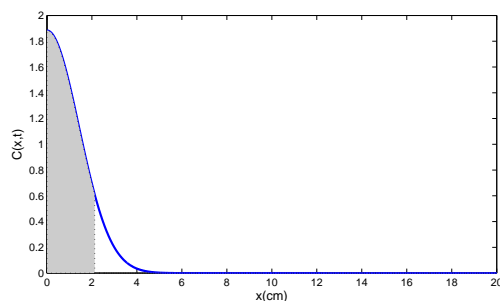
Figura 4.12: Evolução do raio do tumor para o Caso DOT = 15 dias

Nota-se, através desses gráficos, que há um aumento nas oscilações para os resultados produzidos pelo método de Euler, principalmente no período em que está sendo administrada a terapia. Logo, o erro cresce de forma que com o passar do tempo o raio seja diferente para cada metodologia.

Para o caso em que o esquema de fracionamento de dose é o “DOT = 25 dias”, os resultados para a concentração de células tumorais são apresentados pela Figura 4.13, onde é obtido o mesmo comportamento identificado nos outros resultados, isto é, concentração de células tumorais diferentes para cada metodologia, ocasionado pela precisão dos métodos numéricos.



(a) Método de Euler



(b) Método de Crank Nicolson

Figura 4.13: Concentração de células tumorais no tempo final para o Caso DOT = 25 dias

Na Figura 4.14 é exibida a evolução do raio do tumor para o esquema de tratamento “DOT = 25 dias”, durante o período de 80 dias.

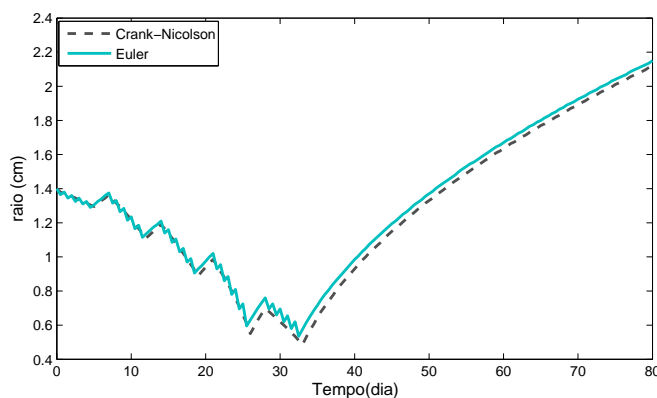


Figura 4.14: Evolução do raio do tumor para o Caso DOT = 25 dias

A observação da evolução do raio nos leva a perceber maiores oscilações na simulação pelo método de Euler, concentradas principalmente durante as 5 semanas da terapia.

Nota-se, a partir da comparação entre esses resultados, o comportamento semelhante da evolução do raio do tumor para ambas as metodologias, apesar da presença de oscilações, visto que há cinco decaimentos referentes as aplicações da terapia e, após o fim da mesma, o raio cresce de forma exponencial.

A partir da simulação do esquema de tratamento “DOT = 35 dias” é obtido o gráfico da concentração de células, Figura 4.15.

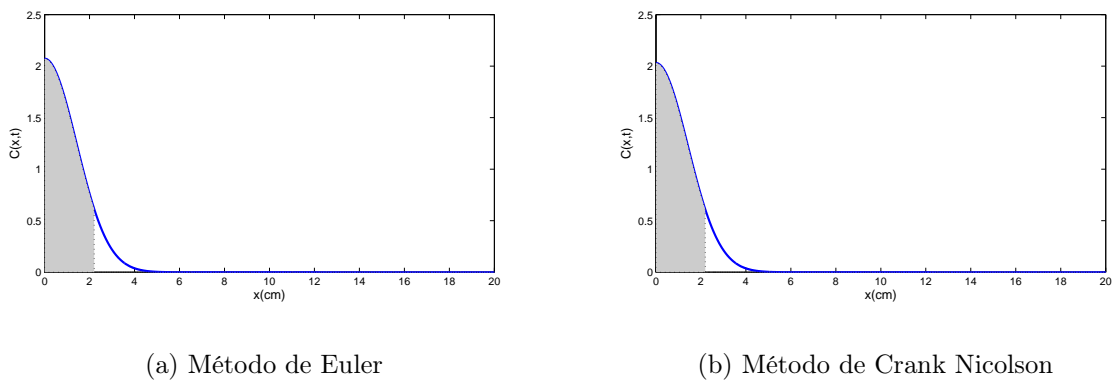


Figura 4.15: Concentração de células tumorais no tempo final para o Caso DOT = 35 dias

A observação destes gráficos mostram diferenças entre os resultados para cada metodologia na concentração de células tumorais e no raio do tumor, margem detectável, como nos outros casos simulados, podendo ser melhor observado com a evolução do raio do tumor, Figura 4.16.

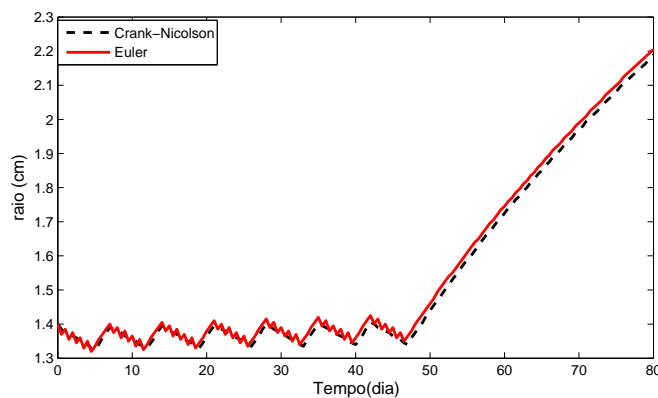
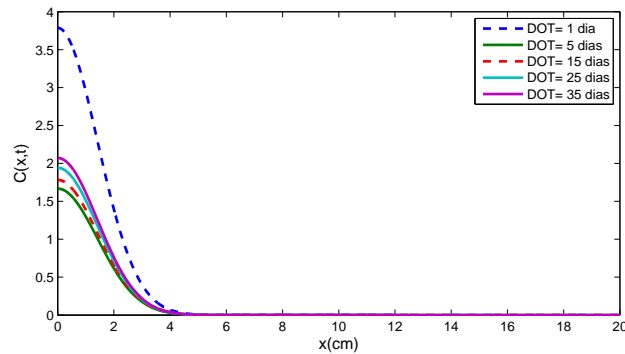


Figura 4.16: Evolução do raio do Tumor para o Caso DOT = 35 dias

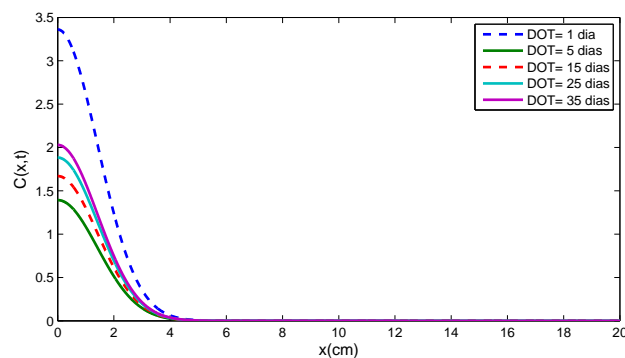
As mesmas observações e conclusões feitas para os casos anteriores podem ser feitas para este caso de terapia, porém pode ser notada a presença de maiores oscilações no decorrer da terapia para as simulações pelo método de Euler e comportamento semelhante

para ambas as simulações.

Com base nos gráficos de concentração de células tumorais e no raio do tumor, para todos os casos, é possível observar e comparar os resultados obtidos por cada metodologia, a partir da reunião de todos os gráficos de concentração de células tumorais e raio do tumor, apresentados pela Figura 4.17 e Figura 4.18.



(a) Método de Euler

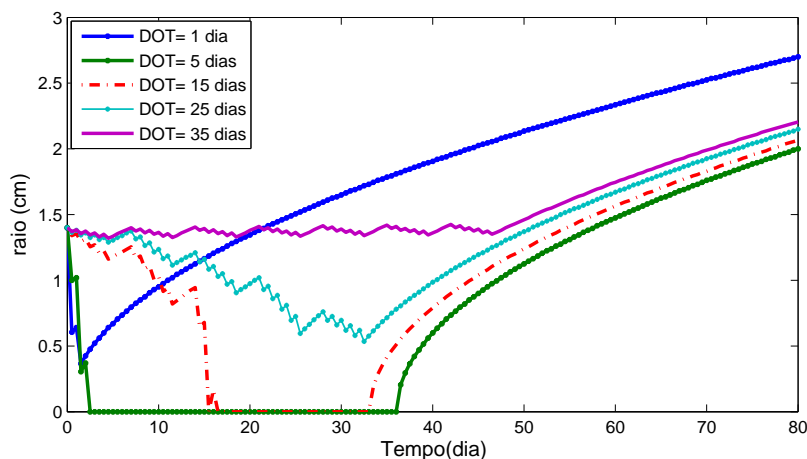


(b) Método de Crank-Nicolson

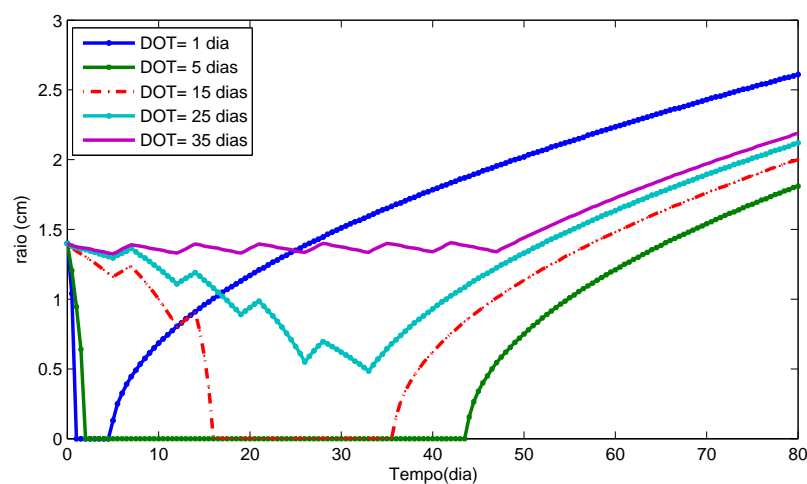
Figura 4.17: Concentração de células tumorais no tempo final para todos os casos

A partir do gráfico, Figura 4.17, percebe-se que a concentração de células tumorais é diferente para cada esquema de fracionamento no período final de observação, isto é, no fim dos 80 dias. Note que no caso em que é administrada uma dose única e mais forte, “DOT = 1 dia”, o gráfico descreve concentração de células tumorais maior do que os outros esquemas de terapia. Estes resultados justificam o uso de doses fracionadas para a radioterapia, pois como pode ser percebido reflete em resultados melhores e se torna essencial no planejamento da terapia, por mostrar as possíveis concentrações de células para cada esquema de tratamento.

Em se tratando da evolução do raio do tumor, Figura 4.18, é possível observar não apenas o resultado final para o raio, mas também o comportamento do tumor durante os 80 dias de observação.



(a) Método de Euler



(b) Método de Crank-Nicolson

Figura 4.18: Evolução do raio do tumor para todos os casos

Nota-se, através desses gráficos, que há diferenças nas simulações para cada método, desde a presença de maiores oscilações nos resultados produzidos pelo método de Euler, Figura 4.18(a), como maiores período de raio estável e próximo de zero, para o método de Crank-Nicolson. Além disso, com base na observação dos resultados descritos por Rockne et al. [10], Figura 4.19, é possível notar resultados com comportamento semelhante aos descrito neste trabalho, além da presença de maiores oscilações no decorrer dos gráficos



de evolução do raio do tumor, nos casos descritos por Rockne et al. [10]. Por exemplo, observando o caso “DOT = 1 dia”, é notória a presença de maiores oscilações no gráfico Figura 4.19, sabendo-se que as discretizações para as simulações, Figura 4.18, são feitas de modo a se alcançar estabilidade numérica.

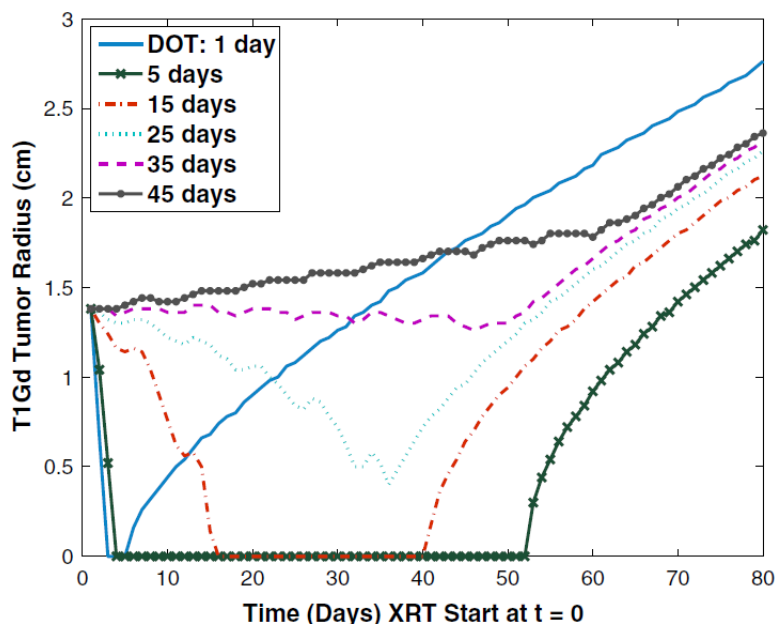


Figura 4.19: Evolução do raio do tumor, Rockne et al. [10]; Permissão verificada em: <http://www.copyright.gov/fls/fl102.html>

Por apresentar menores oscilações e maior precisão, o método de Crank-Nicolson torna-se mais confiável para a simulação da evolução do glioma, em comparação com os resultados simulados pelo método de Euler. Sendo que de todos os casos simulados o esquema de terapia “DOT = 5 dias” foi mais eficaz, apresentando melhor resultado para a evolução do raio do tumor, o qual se manteve estável e próximo de zero por um período maior do que 40 dias, estando em conformidade com os resultados descritos por Rockne et al. [10]. É importante ressaltar que este período de estabilidade e raio mínimo permite a aplicação de uma outra abordagem terapêutica, demonstrando que o conhecimento da evolução do tumor permite o planejamento mais adequado para cada paciente.

## 4.2.2 Resultados Bidimensionais (2D)

Para as simulações bidimensionais são consideradas as mesmas condições de contorno e inicial;  $c(x, 0) = L^3 e^{-100(x^2+y^2)}$  e  $\hat{n} \cdot \nabla c = 0$ , respectivamente. O intuito dessas simulações é complementar as simulações feitas anteriormente e com isso notar que as soluções bidimensionais possuem comportamento semelhante as soluções unidimensionais. Com

isso, verificaremos os códigos bidimensionais e, após isso, estaremos aptos a aplicar estes códigos para as simulações com outro tipo de tratamento, no caso deste trabalho à BNCT.

As simulações para os casos bidimensionais seguem o mesmo padrão descrito em uma dimensão. Optamos por situar o tumor na origem para que seja facilmente calculado o raio, como descrito no caso unidimensional. Além disso, apresentaremos apenas os resultados obtidos pelo método de Crank-Nicolson, já que este é de segunda ordem de precisão no espaço e no tempo, conseqüentemente produzindo soluções mais confiáveis, como notado no caso unidimensional e na verificação bidimensional, Seção 4.1.

#### 4.2.2.1 Resultados - Método de Crank-Nicolson

Os gráficos de concentração são apresentados na Figura 4.20, já a evolução do raio do tumor é apresentado nos próximos gráficos.

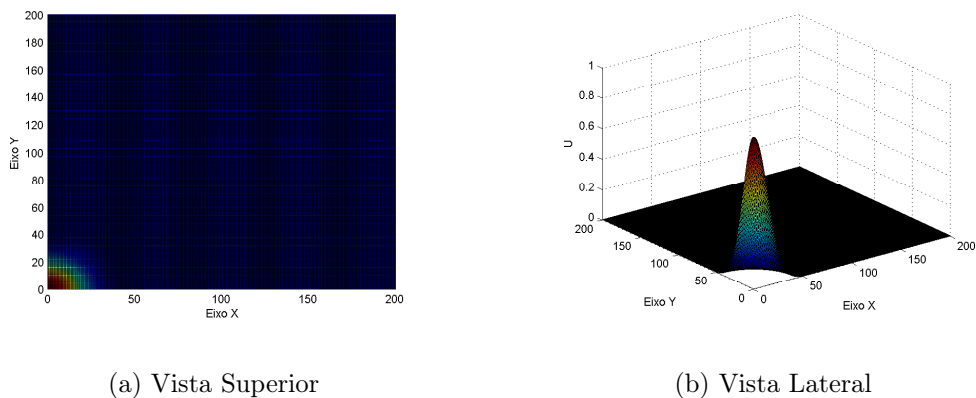


Figura 4.20: Concentração inicial de células tumorais

A concentração máxima de células tumorais é a mesma utilizada para o caso unidimensional, assim como a margem detectável do tumor. Por simplicidade, optamos por apresentar apenas os gráficos da evolução do tumor, já que com este gráfico é possível notar o comportamento do tumor no decorrer dos 80 dias.

Nas Figuras 4.21 a Figura 4.23 são apresentados os resultados da evolução do raio do tumor para os casos de fracionamento “DOT = 1 dia”, “DOT = 5 dias” e “DOT = 15 dias”, respectivamente.

Observa-se que os resultados para essas simulações são semelhantes aos unidimensionais. Porém, como a malha utilizada no caso unidimensional é mais refinada, isto é, possui  $\Delta x$  e  $\Delta y$  menores do que os utilizados nesta simulações, há maiores oscilações e períodos

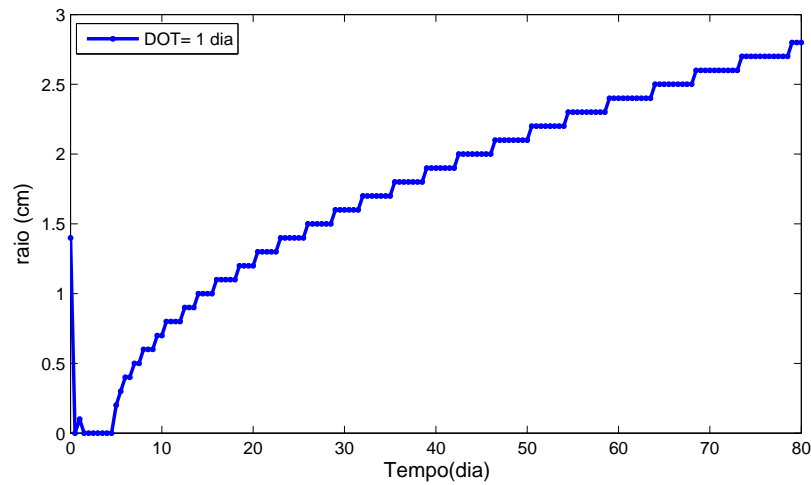


Figura 4.21: Evolução do raio do tumor 2D, DOT = 1 dia

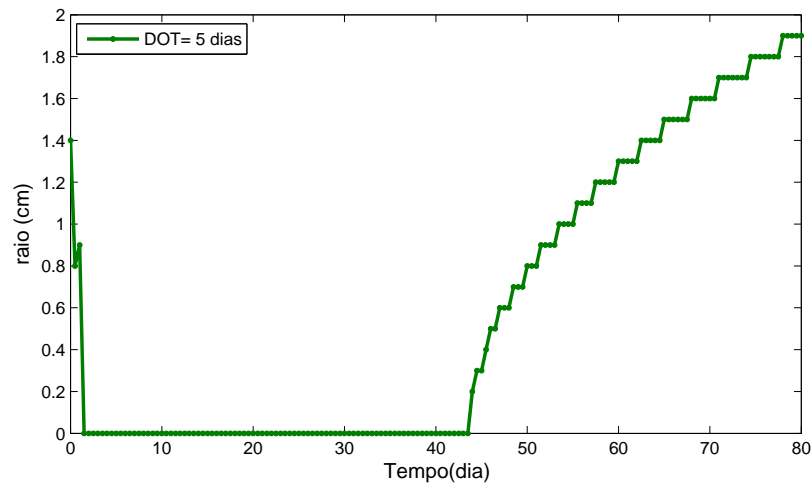


Figura 4.22: Evolução do raio do tumor 2D, DOT = 5 dias

onde o raio possui valores constantes. A malha no caso unidimensional é discretizada obtendo  $\Delta x = 0,00025$  e no caso bidimensional foi utilizado  $\Delta x = \Delta y = 0,003$ .

Na Figura 4.24 e Figura 4.25 são apresentados os casos de simulação “DOT = 25 dias” e “DOT = 35 dias”, respectivamente. Para o primeiro caso, 25 dias, mesmo com oscilações há um corpotamento semelhante ao apresentado nas simulações unidimensionais. Já para o esquema de fracionamento de 35 dias, nesta circunstância de discretização, há também um comportamento semelhante ao caso unidimensional, mas com a presença de maiores oscilações.

A evolução do raio do tumor no caso bidimensional tem comportamento semelhante com a do caso unidimensional, porém com variações causadas pelas oscilações provenientes da discretização do domínio espacial, pois o raio do tumor é calculado a partir destas

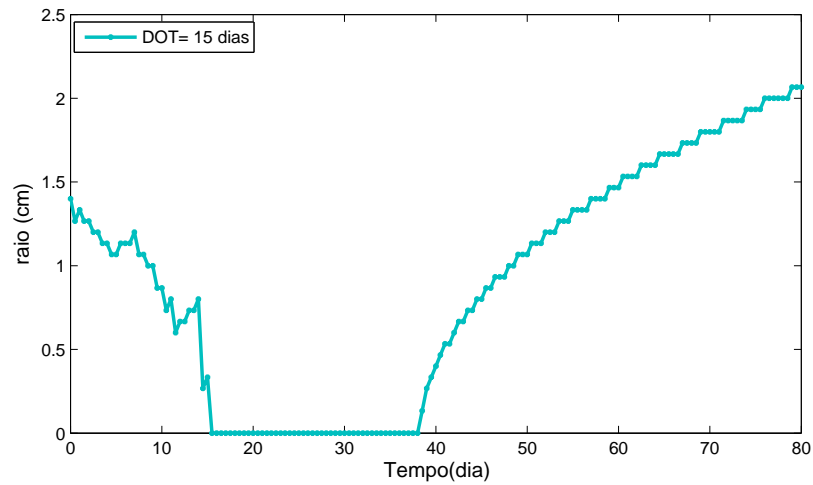


Figura 4.23: Evolução do raio do tumor 2D, DOT = 15 dias

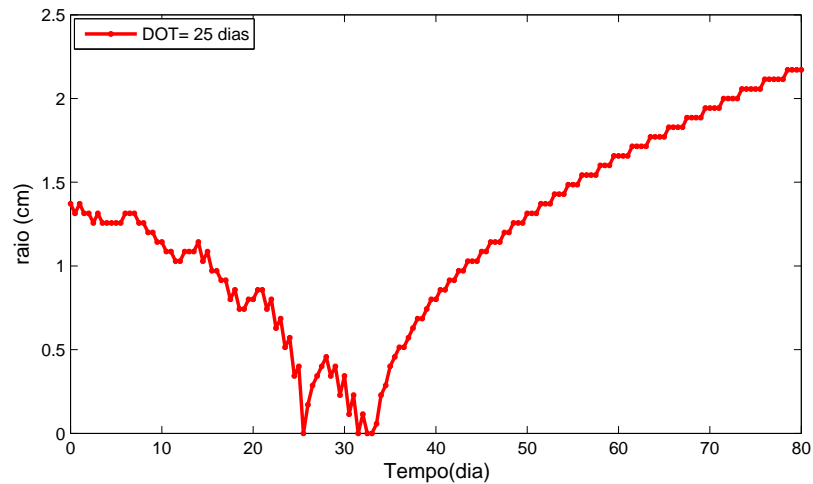


Figura 4.24: Evolução do raio do tumor 2D, DOT = 25 dias

discretizações. Logo, quanto maior a discretização do domínio espacial, mais aproximado e contínuo será o gráfico de evolução do raio do tumor.

Além disso, maiores discretizações no domínio bidimensional nos leva a resolver sistemas de equações algébricas de ordem muito elevada, elevando o custo computacional e o tempo de simulação. Este tempo de simulação é um fator muito importante quando se deseja fazer uso destes resultados em um planejamento do tratamento de um paciente, pois para um caso de câncer tão agressivo, como o glioblastoma, é inconveniente esperar muitas horas ou dias para finalizar uma simulação e, após isso, serem feitas as devidas análises e conclusão do melhor plano de tratamento.

Com os resultados apresentados, tanto unidimensional quanto bidimensional, ficam verificadas as simulações com base nas comparações entre estes resultados e os resultados

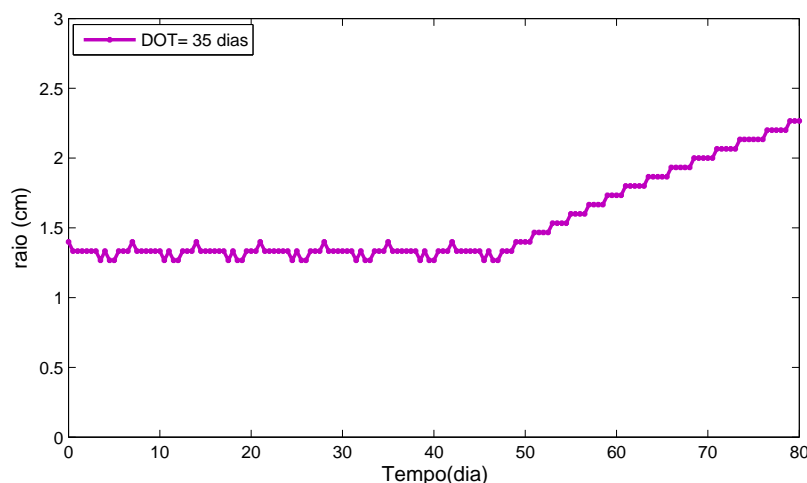


Figura 4.25: Evolução do raio do tumor 2D, DOT = 35 dias

obtidos por Rockne et al. [10], sendo observado que os resultados bidimensionais foram verificados com os resultados unidimensionais.

### 4.2.3 Variação do Raio do Tumor em Relação ao Parâmetro “ $\alpha$ ”

O parâmetro  $\alpha$  tem uma relação muito importante com a eficácia da terapia. Se notarmos no Modelo (2.2), o termo que descreve os efeitos da radioterapia no tumor faz uso dos parâmetros  $\alpha$ ,  $\beta$  e a relação  $\alpha/\beta$  representa a sensibilidade do tecido. Nas simulações descritas neste capítulo a relação  $\alpha/\beta$  é fixada em  $10 \text{ Gy}$ ;  $n$ , número de frações, e  $d$ , dose fracionada, são determinados de acordo com o esquema de tratamento. Com isso, nota-se que o efeito da terapia é claramente dependente do parâmetro  $\alpha$ .

Para ser facilmente visualizada esta dependência, foi simulada o crescimento do raio do tumor unidimensional para o esquema de terapia “DOT= 5 dias” com valores de  $0.025 \leq \alpha \leq 0.036$ . Independente da escolha do esquema de tratamento será notada a relação entre o parâmetro  $\alpha$  e a eficácia da terapia, porém como o esquema “DOT= 5 dias” obteve melhores resultados é interessante analisá-lo. Desta forma, chega-se ao resultados descrito pelos gráficos na Figura 4.26, onde foram utilizadas as mesmas condições iniciais e de contorno empregada na simulação unidimensional, apenas variando o valor de  $\alpha$ .

Observando o gráfico, Figura 4.26, é possível notar que a variação do parâmetro  $\alpha$  não implica em mudanças no comportamento da evolução do raio do tumor para o esquema de terapia. Nota-se que o raio do tumor, para todos os diferentes valores de  $\alpha$ , parte de um ponto inicial, decresce, se mantém por um determinado período muito próximo de zero e após isso volta a crescer.

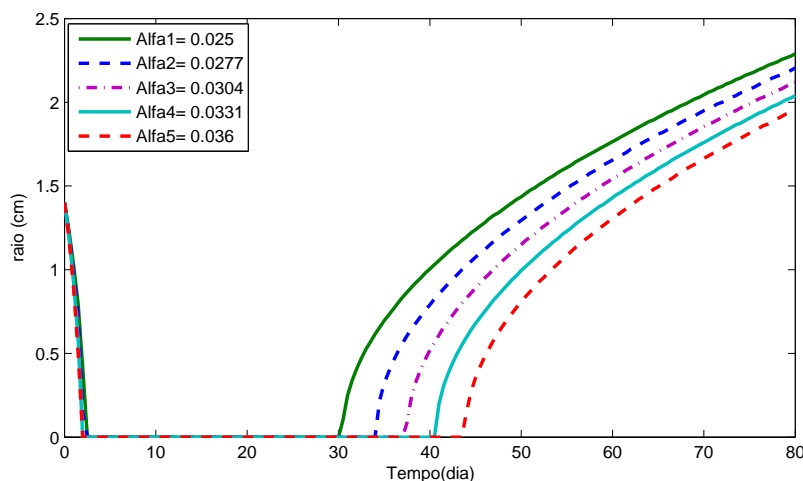


Figura 4.26: Evolução do raio do tumor para o esquema de terapia DOT = 5 dias com a variação de  $\alpha$

A diferença na evolução do raio se dá na eficácia da terapia. Note que para valores alto de  $\alpha$ , por exemplo  $\alpha = 0.036$ , há um maior período de tempo em que o raio do tumor se mantém estável e próximo de zero. Já para valores mais baixo, por exemplo  $\alpha = 0.025$ , a terapia é menos eficaz, pois o raio do tumor se mantém estável e próximo à zero por um período de tempo menor.

Em outras palavras, a partir da observação destes resultados conclui-se que valores altos de  $\alpha$  implicam em uma baixa resistência das células de glioma à terapia, significando uma eficácia maior do tratamento. Porém os valores baixos de  $\alpha$  acarretam em uma alta resistência dessas mesmas células à terapia, indicando um resultado pior se comparado aos outros valores de  $\alpha$ . Estes resultados condizem com os descritos por [3, 10, 20] e servem como base para o planejamento do tratamento, pois são valores diretamente ligados à eficiência da terapia.

#### 4.2.4 Variação do Raio do Tumor em Relação aos Valores de $D$ e $\rho$

Como descrito no Capítulo 2, o Modelo (2.2) descreve a dinâmica do glioma em função dos parâmetros  $D$  e  $\rho$ , onde os valores desses parâmetros são calculados a partir de duas imagens de ressonância magnética sem intervenção de tratamento, e com esses valores pode-se estimar a velocidade de crescimento aproximado do raio do tumor [3]. Além disso, a variação dos valores de  $D$  e  $\rho$  permite estimar os quatro distintos graus do tumor: Alto grau (valores de  $D$  e  $\rho$  altos), os dois graus intermediários (valores alto de  $D$  e baixo

de  $\rho$  ou baixo de  $D$  e alto de  $\rho$ ) e baixo grau (valores baixo de  $\rho$  e baixo de  $D$ ) [20]. A partir da definição da velocidade de crescimento do raio também pode-se chegar ao grau de malignidade do glioma, gliomas de alto grau possuem velocidade de crescimento aproximadamente entre 10 e 200  $mm/ano$ , já o glioma de baixo grau possui velocidade próxima de 2  $mm/ano$  [38].

Para demonstrar a relação entre esses parâmetros e o raio do tumor, será simulado e observado, para o esquema de terapia “DOT = 5 dias”, a influência da variação desses parâmetros na eficácia da terapia. Nesta simulação é utilizada a variação do parâmetro  $D$ ,  $0,0164 \leq D \leq 0,8877$ , e  $\rho$  /*dia*,  $0,0027 \leq \rho \leq 0,0877$ , decorrente da observação de 29 tumores [38]. Sendo utilizada a combinação dos seguintes valores:  $D_{baixo} = 0,0164$   $mm^2/dia$ ,  $D_{alto} = 0,887$   $mm^2/dia$ ,  $\rho_{baixo} = 0,0027$  /*dia* e  $\rho_{alto} = 0,0877$  /*dia*.

O resultado da evolução do raio do tumor para esses diferentes valores de  $D$  e  $\rho$  é apresentado na Figura 4.27.

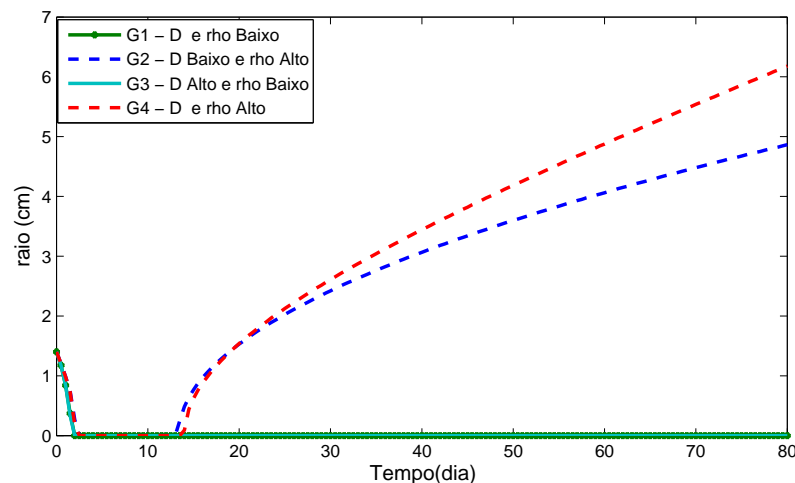


Figura 4.27: Evolução do raio do tumor para o esquema de terapia DOT = 5 dias com a variação de  $D$  e  $\rho$  (G1 a G4)

Os gráficos dessa figura correspondem à simulação do crescimento do raio do tumor combinando os parâmetros da seguinte forma: G1 ( $D_{baixo}$  e  $\rho_{baixo}$ ), G2 ( $D_{baixo}$  e  $\rho_{alto}$ ), G3 ( $D_{alto}$  e  $\rho_{baixo}$ ) e G4 ( $D_{alto}$  e  $\rho_{alto}$ ). A velocidade de crescimento do raio do tumor será aproximadamente para cada glioma: G1,  $v = 4,85$   $mm/ano$ , G2,  $v = 27,67$   $mm/ano$ ; G3,  $v = 35,73$   $mm/ano$  e para G4,  $v = 203,67$   $mm/ano$ .

Observando os gráficos, percebe-se que os casos de simulação do glioma G1 e G3 obtiveram melhor resposta à terapia. Nota-se que o raio do glioma, nestes casos, se mantém estável, próximo a zero, por um período maior do que os 80 dias. Esse tempo é

melhor observado através dos gráficos apresentados pela Figura 4.28; o qual foi simulado por um período de tempo de 1120 dias (3 anos e 25 dias)

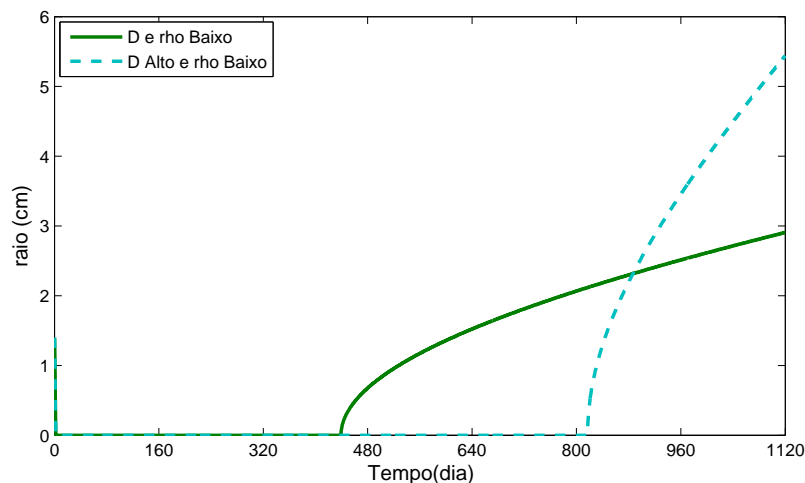


Figura 4.28: Evolução do raio do tumor para o esquema de terapia DOT = 5 dias com a variação de  $D$  e  $\rho$  (G1 e G3)

A partir desse gráfico, pode-se notar que o glioma G1 possui um período com raio estável e próximo de zero de aproximadamente 450 dias, porém o glioma G3 possui um maior período com o mesmo comportamento do raio. Teoricamente, um glioma de baixo grau deve possuir melhor resposta à terapia, se comparado com os outros casos.

Este fato é explicado através da razão  $\rho/D$ , o qual permite estimar quão proliferativo ou difusivo é o tumor. Tumores proliferativos possuem valores  $\rho/D$  maiores, são mais detectáveis por imagens de ressonância magnética; contrário aos tumores difusivos, são mais difíceis de serem detectáveis por imagens e são caracterizados por baixo valor da razão  $\rho/D$ .

O glioma G1 possui valor  $\rho/D = 0,1646$  e o glioma G3,  $\rho/D = 0,003$ . Logo, o glioma de menor grau, neste caso, é mais proliferativo, interferindo nos resultados da evolução do raio do tumor. Também é interessante notar que a velocidade do glioma G1,  $v = 0,0133$  mm/dia, é menor do que do glioma G3,  $v = 0,0970$  mm/dia. Isto nos mostra que o glioma G3, possui velocidade de crescimento do raio maior do que o glioma G1. Note, através da Figura 4.28, que por causa da velocidade de crescimento do raio, o raio do glioma G3 ultrapassa o glioma G1 entre o intervalo de 800 e 960 dias, apesar do glioma G3 possuir maior período de raio próximo à zero.

Observando e comparando a evolução do raio do tumor para os casos G2 ( $D$  baixo e  $\rho$  alto) e G4 ( $D$  e  $\rho$  alto), Figura 4.27, pode-se perceber, inicialmente, melhor resposta



à terapia para o glioma G4, pois possui maior período na qual o raio é próximo de zero, explicado pelo fato deste ser mais difusivo. Porém, este glioma, G4, possui maior velocidade de crescimento, implicando em um tempo de sobrevida menor, pois no último dia de observação o glioma G2 possui raio menor do que o observado para o glioma G4.

Com esses resultados apresentados pelos gráficos descritos pela Figura 4.27 e 4.28, confirma-se a teoria descrita por [20] que os tumores predominantemente proliferativos são mais detectáveis, porém quando esses tumores são mais difusivos, a mobilidade da célula aumenta, sendo mais difícil de ser percebido por imagens de ressonância. Também foi visualizado que tumores de menor grau estão associados a um tempo maior de sobrevivência, em anos, pois a velocidade de expansão do raio é menor. Já os tumores de grau alto são associados a um tempo menor, em meses, por sua velocidade ser menor. Estes resultados ajudam no planejamento da terapia, pois o conhecimento dos parâmetros  $D$  e  $\rho$  permitem obter o grau de malignidade do tumor.

### 4.3 Simulação do Crescimento do Glioma em Resposta à BNCT

A simulação do crescimento do glioma em resposta à BNCT é feita com base em estudos clínicos de Kawabata et al. [7], o qual trataram um paciente de 61 anos com glioblastoma através da terapia de captura de nêutrons pelo boro (BNCT). Inicialmente, o paciente foi diagnosticado com um tumor cerebral na tempora direita; o qual foi removido totalmente por ressecção cirúrgica, seguido por quimiorradioterapia 60 Gy em 30 frações. Um ano após a primeira ressecção cirúrgica, foi constatada a recorrência do tumor, através de imagens de ressonância magnética, o qual foi diagnosticado novamente com o glioblastoma. Primeiramente, o tumor recorrente foi tratado com ressecção cirúrgica parcial e, 5 dias após a cirurgia, o paciente foi irradiado com BNCT, utilizando o reator da universidade de Kyoto.

Para esse caso particular, o tratamento, aplicado através de uma craniotomia simples, foi modificado utilizando nêutrons epitérmicos ao invés de nêutrons térmicos, também foi utilizada a combinação dos compostos borados BSH (sodium borocapate) e BPA (boronophenylalanine). Essas modificações proporcionaram uma concentração de dose no tumor de 46,1 Gy e 3,73 Gy no tecido normal. 48 horas após a irradiação, imagens de ressonância magnética demonstraram uma redução de 70% da massa do tumor quando comparado com as imagens iniciais, antes do início do tratamento. Com o decorrer do

período de observação, foi contínua a redução da massa tumoral, de forma que 6 meses após a irradiação não foi notada sequelas e o paciente continuou saudável.

Para simplificar a simulação de um glioma em resposta à BNCT, a dose total utilizada é 46,1 Gy, como apresentado em [7]. Para este tipo de terapia Gonzáles et al. [39] trazem valores dos parâmetros da equação que calcula a probabilidade  $S$  de sobrevivência celular, cujos valores são: devido aos raios  $\gamma$ ,  $\alpha_\gamma = 0,2008 \text{ Gy}^{-1}$  e  $\beta_\gamma = 0,0078 \text{ Gy}^{-1}$ ; devido aos nêutrons,  $\alpha_n = 0,844 \text{ Gy}^{-1}$  e devido ao composto borado,  $\alpha_b = 0,8896 \text{ Gy}^{-2}$ . Porém os valores para os parâmetros do modelo de evolução do glioma são dados por [20], onde  $v = 0,0833 \text{ mm/dia}$  ou  $v = 30,4045 \text{ mm/ano}$ ,  $\rho = 0,012 \text{ /dia}$  e  $D = 0,13 \text{ mm}^2/\text{dia}$ . Esses valores condizem com um glioblastoma, pois a velocidade de crescimento entre 10 e 200  $\text{mm/ano}$ . Também foram utilizadas as mesmas condições de contorno e inicial para o caso da radioterapia, isto é,  $c(x, 0) = L^3 e^{-100((x-0.3)^2 + (y-0.3)^2)}$  e  $\hat{n} \cdot \nabla c = 0$ , respectivamente.

A fim de comparar os resultados deste trabalho com o caso clínico descrito por Kawabata et al. [7], os resultados serão apresentados em um gráfico de evolução do raio do tumor de forma que possa ser calculado o porcentual de redução desse raio.

### 4.3.1 Resultado - Método de Crank-Nicolson

Assim como os casos bidimensionais, a simulação para BNCT é feita utilizando o método de diferenças finitas, discretizando o domínio temporal através do método de Crank-Nicolson implícito. Pois este método proporciona resultados mais precisos e sem a presença de oscilações, observadas no cálculo da evolução do raio do tumor para o método de Euler.

Os resultados da evolução do tumor podem ser observados nos gráficos de concentração de células apresentados pela Figura 4.29, os quais nos mostram a concentração de células tumorais durante o período inicial, após a segunda cirurgia e os dias: 60, 80, 100, 120, 140, 160 e 180 após a BNCT.

A concentração de células no período inicial, dado pela condição inicial, e após a segunda ressecção cirúrgica parcial, Figura 4.29(a) e (b), demonstram a diminuição do raio do tumor decorrente dessa cirurgia parcial. A tentativa neste trabalho foi de reduzir parcialmente o tumor, assim como o raio, antes de ser aplicada a BNCT. Após a aplicação da terapia o tumor tende a diminuir, chegando a desaparecer das imagens por um período próximo à 80 dias, porém após esse período de tempo o tumor cresce de forma descontrolada, chegando a um raio maior do que 2  $\text{cm}$ .

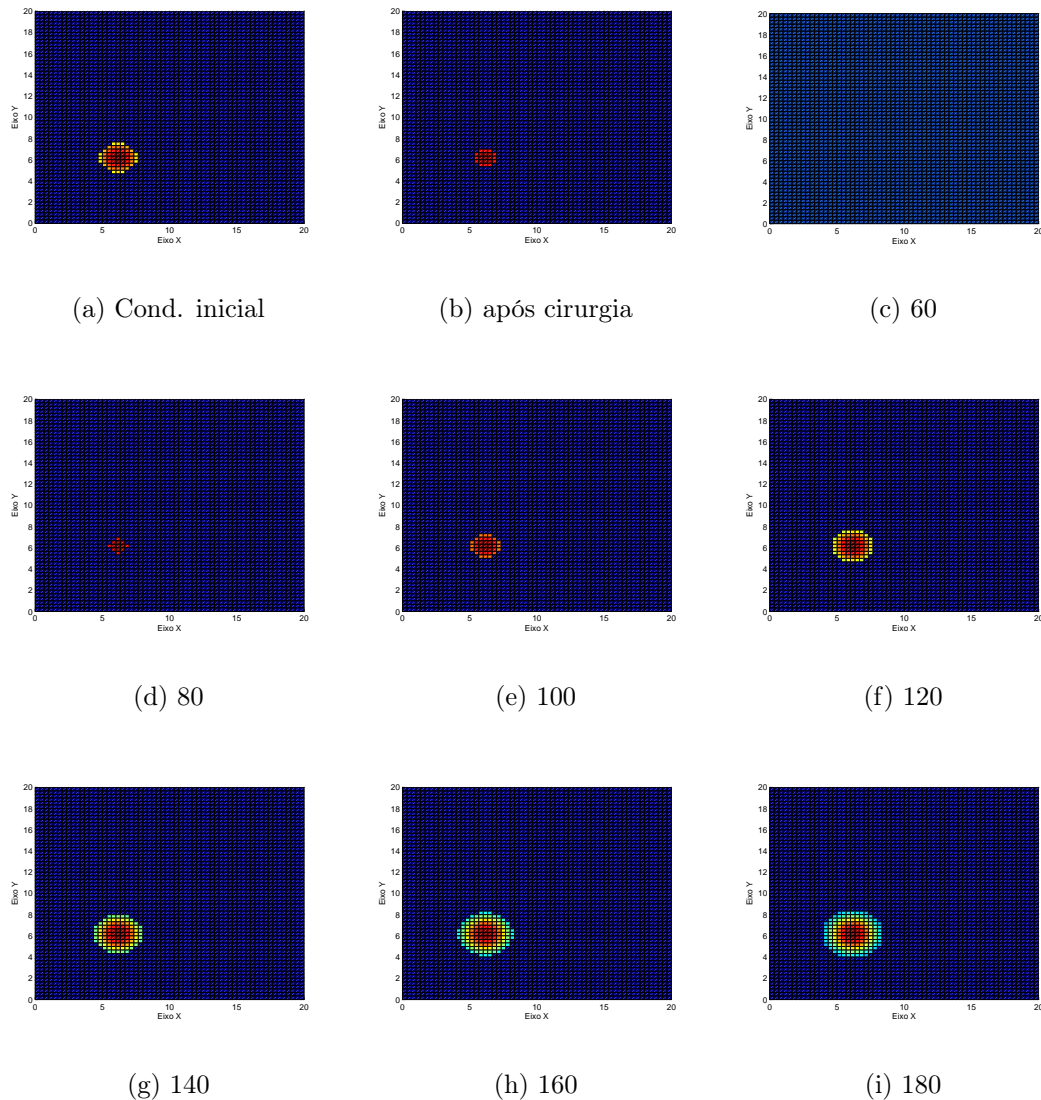


Figura 4.29: Concentração de células tumorais nos respectivos dias

Os resultados destas simulações podem ser melhor observados a partir do gráfico que relaciona o raio do tumor com o período em dias, Figura 4.30. O cálculo do raio é feito a partir do gráfico anterior, Figura 4.29, o qual foi admitido uma margem detectável do tumor como 61,26% da concentração inicial.

A partir dos resultados da evolução do raio do glioma, Figura 4.30, pode-se confirmar o que já foi descrito pela Figura 4.29, de que o raio do glioma decresce após a irradiação por BNCT, se mantém por um período de tempo próximo a zero e, após isso, cresce indefinidamente até o raio de aproximadamente 2,3 *cm*.

Os resultados destas simulações podem ser comparados com os resultados descritos por Kawabata [7], o qual obteve uma redução na massa do tumor de 70%, nas primeiras

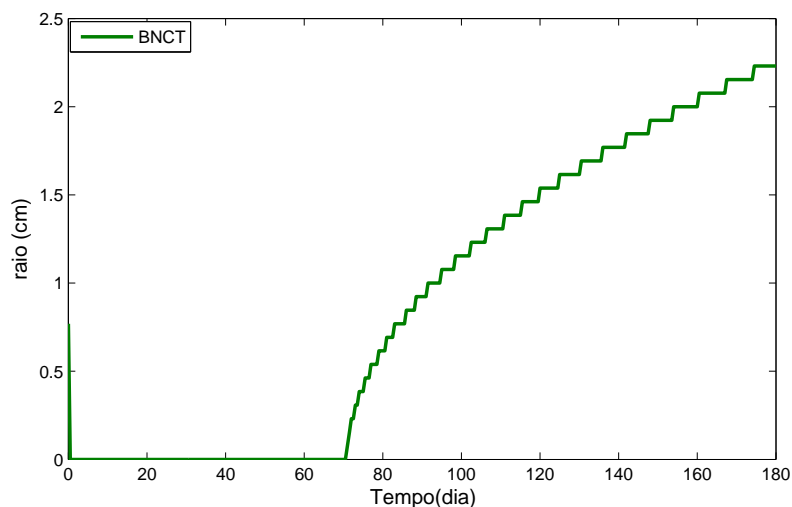


Figura 4.30: Evolução do raio do tumor para a Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro (BNCT)

48 horas, e reduções no decorrer do tempo por pelo menos 5 meses, sendo que até o sexto mês não foi notada sequelas e o paciente continuou saudável.

Pode ser notada algumas diferenças nesta comparação. Primeiro, há uma redução de aproximadamente 100% na massa do tumor, observada pela evolução do raio. Este decréscimo é motivado pelo cálculo da probabilidade de sobrevivência celular, que foi máximo, devido à alta dose no tumor, e no uso dos parâmetros  $D$  e  $\rho$  para representar a evolução de um glioma, visto que é administrada uma dose única e o comportamento do raio do tumor é o mesmo para outros valores na faixa de velocidade de um glioblastoma, apenas se diferenciando no período de eficácia da terapia, o qual o raio é aparentemente zero; por exemplo para os valores de  $D = 0,887 \text{ mm}^2/\text{dia}$  e  $\rho = 0,0877 \text{ /dia}$ , representa-se um glioblastoma com  $v = 203,67 \text{ mm/ano}$ , Figura 4.31. Segundo, não ocorre sucessivos decréscimos na massa do tumor, impulsionados pela terapia no decorrer dos 6 meses, contrário aos descritos por Kawabata [7].

Essas diferenças nos resultados estão diretamente ligadas ao termo que descreve a morte celular, podendo ser explicada por Barth et al. [40], o qual defendeu a hipótese, após experimentos, que o mecanismo de morte celular durante a BNCT é a apoptose, morte celular programada, também sustentada pelo trabalho de Kawabata et al. [7].

Neste trabalho, o termo que representa o efeito da terapia no crescimento do glioma faz uso do modelo linear quadrático, o qual descreve os efeitos causados pela administração de uma dose total ou fracionada no tumor, chegando a probabilidade destas células tumorais sobreviverem. Logo, a inserção deste termo no modelo produz a resposta do

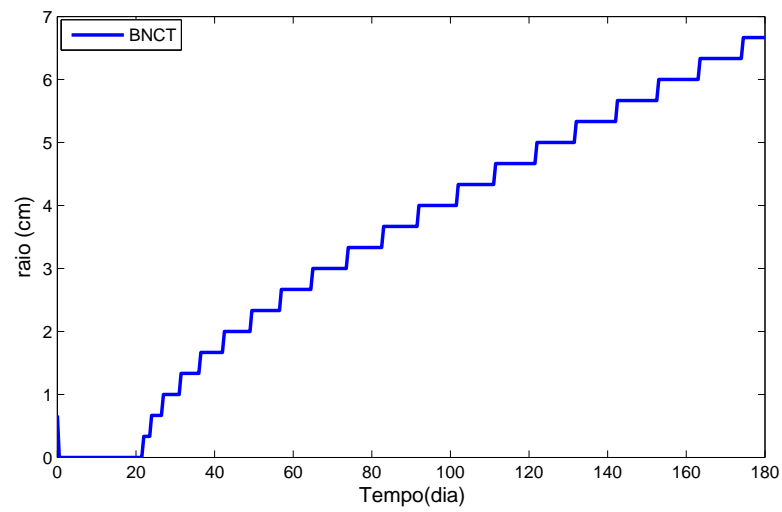


Figura 4.31: Evolução do raio do tumor para a Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro (BNCT)

tumor em relação à aplicação dessas doses, mas não há no modelo um termo que descreva o mecanismo de morte celular devido à apoptose.

# Capítulo 5

## Conclusões e Trabalhos Futuros

Neste trabalho foi apresentado um modelo descrito por uma equação diferencial do tipo reativa difusiva, o qual é possível estimar o crescimento de células tumorais em resposta à terapia de forma individual, a partir de dois parâmetros,  $D$  e  $\rho$ , calculados através de duas imagens de ressonância magnética, sem a intervenção de um tratamento.

Para obter a solução numérica, o modelo foi resolvido através do método numérico de diferenças finitas, discretizando o domínio temporal via Euler e Crank-Nicolson, e os códigos computacionais implementados no ambiente *MatLab*<sup>®</sup> *produto da MathWorks*. Por intermédio desses códigos, foi possível simular alguns esquemas de fracionamento de dose para a radioterapia e terapia de captura de nêutrons pelo boro (BNCT), além dos problemas analíticos com solução conhecida.

Foi mostrado, a partir da análise de estabilidade de von Neumann, que as metodologias empregadas neste trabalho são estáveis, caso satisfaçam as condições de estabilidade correspondente deste trabalho. Também foi observado que o não cumprimento dessas condições acarreta em soluções instáveis, com crescimento descontrolado do erro numérico, e para um caso particular, onde é negligenciado o termo reativo, as metodologias empregadas são incondicionalmente estáveis, isto é, independente das discretizações no domínio espacial e temporal o erro numérico não cresce de forma descontrolada.

Foram verificados os códigos computacionais a partir da simulação de um problema com solução analítica. Estas simulações demonstraram o efeito da discretização nos resultados numéricos e a implementação correta dos códigos numéricos.

Para verificar a metodologia foram simulados 5 esquemas de fracionamento de dose, certificando a eficácia da administração de doses fracionadas. Dos casos de fracionamento, o esquema de terapia “DOT = 5 dias” obteve uma maior eficácia, pois não apenas dimi-

nuiu o raio do tumor, mas o manteve constante, próximo de zero, por um período de tempo maior do que o observado para os outros casos de fracionamento. Permitindo um maior período para que possa ser aplicado um outro tipo de terapia, por exemplo, ressecção cirúrgica. Em relação à metodologia empregada, foram obtidas soluções com maior precisão pelo método de Crank-Nicolson, pois o mesmo é mais preciso do que o método de Euler implícito. Sendo uma razão para a escolha deste método na simulação dos casos bidimensionais.

A partir dessas simulações foi possível evidenciar a associação entre os parâmetros do modelo de evolução do glioma,  $D$  e  $\rho$ , e o grau de malignidade deste tumor. Onde a razão destes parâmetros,  $\rho/D$ , e a velocidade de crescimento do raio do tumor,  $v$ , determinam quão invasivo é o glioma. Também foi notado, a partir das simulações, que o parâmetro biológico  $\alpha$ , presente no termo do modelo referente à terapia, tem ligação com a resistência do tumor ao tratamento, pois valores altos de  $\alpha$  indicam baixa resistência à terapia e valores baixos de  $\alpha$  representam alta resistência à terapia.

Em relação à terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro foi possível simular um caso clínico de um paciente tratado com BNCT e comparar o percentual de redução do tumor. A partir dessa comparação foi possível verificar possíveis causas da diferença entre os resultados apresentados e notar a necessidade de ajustes no modelo de crescimento de células tumorais, mais especificamente no termo que se refere à terapia, para contemplar maior quantidade possível de causas da morte celular na aplicação desta terapia.

Como sugestões para trabalhos futuros, recomenda-se o uso deste modelo e o ferramental de códigos para simulações aprofundadas da terapia de captura do nêutrons pelo boro e a utilização de outros métodos numéricos, como por exemplo, Método de Elementos Finitos, a fim de obter uma geometria mais compatível com a do cérebro. Além disso, também fica com sugestão para trabalhos futuros, a inserção de um termo que possa descrever a apoptose, morte celular programada, devido à BNCT.

# Referências

- [1] Paul E Goss et al. Planning cancer control in latin america and the caribbean. *Lancet Oncol*, 14:391–436, 2013.
- [2] INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). World Wide Web, [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br). Acessado em 06/2014.
- [3] Nicola Bellomo, Mark Chaplain, and Elena De Angelis. *Selected Topics in Cancer Modeling: Genesis, Evolution, Immune Competition and Therapy*. Birkhäuser, 1 edition, 2008.
- [4] Gene H. Barnett. *High-Grade Gliomas: Diagnosis and Treatment*. Humana Press, 1 edition, 2006.
- [5] Tarcisio Passos Ribeiro Campos. Considerações sobre a terapia de captura de nêutrons pelo boro. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 46:282–293, 2000.
- [6] Tetsuya Yamamoto, Kei Nakai, and Akira Matsumura. Boron neutron capture therapy for glioblastoma. *Cancer Letters*, 262:143–152, 2008.
- [7] Shinji Kawabata, Shin-Ichi Miyatake, Yoshinaga Kajimoto, Yuzo Kuroda, Toshihiko Kuroiwa, Yoshio Imahori, Mitsunori Kirihata, Yoshinori Sakurai, Tohru Kobayashi, and Koji Ono. The early successful of glioblastoma patients with modified boron neutron capture therapy. *Journal of Neuro-Oncology*, 65:159–165, 2003.
- [8] Vanessa da Silva Garcia. *Estudos de Sensibilidade em BNCT Usando a Teoria de Perturbação Generalizada*. PhD thesis, Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, 2009.
- [9] Kristin R. Swanson, Ellsworth C. Alvord Jr., and J. D. Murray. Use of the linear-quadratic radiobiological model for quantifying kidney response in targeted radiotherapy. *Cell Proliferation*, 33:317–329, 2000.
- [10] R. Rockne, K. R. Swanson, E. C. Alvord Jr., and J. K. Rockhill. A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy. *Journal of Mathematical Biology*, 58:561–578, 2008.
- [11] Silvio da Costa Ferreira Junior. *Modelos de Reação Difusão para o Crescimento de Tumores*. PhD thesis, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, 2003.
- [12] Thomas S. Deisboeck, Zhihui Wang, Paul Macklin, and Vittorio Cristini. Multiscale cancer modeling. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 13:127–155, 2011.



- [13] J.E. Macías-Díaza, Siegfried Macías, and I.E. Medina-Ramírez. An efficient nonlinear finite-difference approach in the computational modeling of the dynamics of a nonlinear diffusion-reaction equation in microbial ecology. *Computational Biology and Chemistry*, 47:24–30, 2013.
- [14] Naoki Matsunaga, Go Sakai, Kengo Shimano, and Noboru Yamazoe. Formulation of gas diffusion dynamics for thin film semiconductor gas sensor based on simple reaction–diffusion equation. *Sensors and Actuators B*, 96:226–233, 2003.
- [15] Meyer Pesenson, William Roby, and Bruce McCollum. Multiscale astronomical image processing based on nonlinear partial differential equations. *The Astrophysical Journal*, 683:566–576, 2008.
- [16] Maria do Carmo Lopes. Um século de terapia com radiação. *Gazeta de Física*, 30:14–29, 2007.
- [17] A.C. Bruno-Machado, E.C.F.S. Fortes, and M.C. Tijero. A física da terapia da captura de nêutrons pelo boro. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, 32:4303–4307, 2010.
- [18] M. W. Retsky, D. E. Swartzendruber, R. H. Wardwell, and P. D. Bame. Is gompertzian or exponential kinetics a valid description of individual human cancer growth? *Medical Hypotheses*, 33:95–106, 1990.
- [19] Cecilia Suarez, Felipe Maglietti, Mario Colonna, Karina Breitburd, and Guillermo Marshall. Mathematical modeling of human glioma growth based on brain topological structures: Study of two clinical cases. *Plos One*, 7:1–11, 2012.
- [20] Kristin R. Swanson, Carly Bridge, J. D. Murray, and Ellsworth C. Alvord Jr. Virtual and real brain tumors: Using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. *Journal of the Neurological Sciences*, 216:1–10, 2003.
- [21] P. Tracqui, G. C. Cruywagen, D. E. Woodward, G. T. Bartoo, J. D. Murray, and E. C. Alvord Jr. A mathematical model of glioma growth: The effect of chemotherapy on spatio-temporal growth. *Cell Prolif.*, 28:17–31, 1995.
- [22] Kristin R. Swanson, Ellsworth C. Alvord Jr., and J. D. Murray. Quantifying efficacy of chemotherapy of brain tumors with homogeneous and heterogeneous drug delivery. *Acta Biotheoretica*, 50:223–237, 2002.
- [23] D. E. Woodward, J. Cook, P. Tracqui, G. C. Cruywagen, J. D. Murray, and E. C. Alvord Jr. A mathematical model of glioma growth: The effect of extent of surgical resection. *Cell Prolif.*, 29:269–288, 1996.
- [24] Haralampos Hatzikirou, Andreas Deutsch, Carlo Schaller, Matthias Simon, and Kristin Swanson. Mathematical modelling of glioblastoma tumour development: A review. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 15:1779–1794, 2005.
- [25] Jean Carlos Silveira. Modelagem matemática do crescimento do câncer de próstata com controle Ótimo do tratamento através da radioterapia. Master’s thesis, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul-Unijuí, Brasil, 2007.

- [26] Roger Dale. Use of the linear-quadratic radiobiological model for quantifying kidney response in targeted radiotherapy. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 19: 363–370, 2004.
- [27] R. Rockne, J. K. Rockhill, M. Mrugala, A. M. Spence, I. Kalet, K. Hendrickson, A. Lai, T. Cloughesy, E. C. Alvord Jr, and K. R. Swanson. Predicting the efficacy of radiotherapy in individual glioblastoma patients in vivo: A mathematical modeling approach. *Physics in Medicine and Biology*, 55:3271–3285, 2010.
- [28] J. J. Duderstadt and W. R. Martin. *Transport Theory*. John Wiley & Sons, 1 edition, 1976.
- [29] M. K. Marashi. Analysis of absorbed dose distribution in head phantom in boron neutron capture therapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, 440: 446–452, 2000.
- [30] Fábio Alencar Schneider. *Verificação de Soluções Numéricas em Problemas Difusivos e Advectivos com Malhas Não-Uniformes*. PhD thesis, Universidade Federal do Paraná- UFPA, 2007.
- [31] Randall J. Leveque. *Finite Difference Methods for Ordinary and Partial Differential Equations: Steady-State and Time-Dependent Problems*. Siam, 1 edition, 2007.
- [32] John C. Tannehill, Dale A. Anderson, and Richard H. Pletcher. *Computational Fluid Mechanics and Heat Transfer*. Taylor and Francis, 2 edition, 1997.
- [33] Won Young Yang, Wenwu Cao, Tae-Sang Chung, and John Morris. *Applied Numerical Methods Using MatLab*. Wiley, 1 edition, 2005.
- [34] Richard L. Burden and J. Douglas Faires. *Análise Numérica*. Cengage Learning, 8 edition, 2012.
- [35] Charles Hirsch. *Numerical Computational of Internal and External Flows: Fundamentals of Numerical Discretization*. Wiley, 2001.
- [36] J. I. Ramos. Modified equation techniques for reactive-diffusive systems. part 1: Explicit, implicit and quasilinear methods. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 64:195–219, 1987.
- [37] Clive A. J. Fletcher. *Computational Techniques for Fluid Dynamics 1: Fundamental and General Techniques*. Springer-Verlag, 2 edition, 1990.
- [38] Hana L. P. Harpold, Ellsworth C. Alvord, and Kristin R. Swanson. The evolution of mathematical modeling of glioma proliferation and invasion. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 66:1–9, 2007.
- [39] Sara J. González and Gustavo A. Santa Cruz. The photon-isoeffective dose in boron neutron capture therapy. *Radiation Research*, 178:609–621, 2012.
- [40] Rolf F Barth, Weilian Yang, Joan H Rotaru, Melvin L Moeschberger, Carl P Boesel, Albert H Soloway, Darrel D Joel, Marta M Nawrocky, Koji Ono, and Joseph H Goodman. Boron neutron capture therapy of brain tumors: Enhanced survival and

---

cure following blood–brain barrier disruption and intracarotid injection of sodium borocaptate and boronophenylalanine. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 47:209–218, 2000.