

Modelagem Matemática e Computacional da Técnica de Remediação Eletro-Cinética e o Crescimento de Gliomas

Gustavo Benitez Alvarez

PPG-Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia
Universidade Federal Fluminense

3o Simpósio de Matemática Aplicada e Computacional da
UFRRJ, 2019

Tópicos

- 1 Equação em Derivadas Parciais Modeladora
 - Conceitos Básicos
 - Modelagem Computacional via Diferenças Finitas
- 2 Primeiro Problema Modelado
 - Técnica de Remediação Eletro-Cinética
- 3 Segundo Problema Modelado
 - Crescimento de Gliomas
- 4 Trabalhos em Andamento

Tópicos

- 1 **Equação em Derivadas Parciais Modeladora**
 - **Conceitos Básicos**
 - Modelagem Computacional via Diferenças Finitas
- 2 Primeiro Problema Modelado
 - Técnica de Remediação Eletro-Cinética
- 3 Segundo Problema Modelado
 - Crescimento de Gliomas
- 4 Trabalhos em Andamento

Por Qué Modelos Matemáticos e/ou Computacionais?

Modelos Computacionais permitem:

- Simular vários cenários, que seriam muito mais caros pela via experimental.
- Insights sobre a dinâmica dos fenômenos envolvidos.
- Auxiliar no planejamento e otimização.
- Identificar e quantificar relações entre propriedades.
- Outros Insights.

Equações em Derivadas Parciais (EDPs)

$$\frac{\partial c_l}{\partial t} = \vec{\nabla} \cdot [D_l \vec{\nabla} c_l - c_l \vec{v}] + R_l c_l \quad \forall \vec{x} \in \Omega \subset \mathbb{R}^3 \quad \text{e} \quad t \in (0, \infty)$$

- $\vec{\nabla} = (\frac{\partial}{\partial x}, \frac{\partial}{\partial y}, \frac{\partial}{\partial z})$ operador gradiente, \cdot produto escalar e $l = (1, \dots, N_l)$.
- Problema Direto: $c_l(t, \vec{x})$ incognita e $D_l(\vec{x})$, $\vec{v}(\vec{x})$, $R_l(t, \vec{x})$ conhecidos.
- Coeficiente de difusão $D_l(\vec{x})$, velocidade da convecção $\vec{v}(\vec{x})$ e coeficiente da reação $R_l(t, \vec{x})$.
- N_l EDPs de segunda ordem em \vec{x} e primeira ordem em t .
- N_l EDPs lineares porque se \tilde{c}_l e \hat{c}_l são soluções da EDP l , então $\tilde{c}_l + \hat{c}_l$ é solução e $\lambda \tilde{c}_l$ é solução também.
- Estas EDPs podem ser classificadas como Elípticas, Parabólicas e Hiperbólicas.
- É necessário impor condições no contorno de Ω e em $t = 0$ para garantir uma única solução.

Condição Inicial e Condições de Contorno

- **Condição Inicial** $c_I(t = 0, \vec{x}) = \begin{cases} c_I^0(\vec{x}), & \forall \vec{x} \in \Omega \cup \partial\Omega \cup \Gamma_a \cup \Gamma_b \\ 0, & \forall \vec{x} \notin \Omega \cup \partial\Omega \cup \Gamma_a \cup \Gamma_b \end{cases}$

- **Exemplo de Condições de Contorno:**

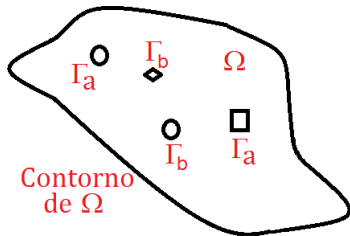
\hat{n} vetor normal unitário saindo de cada contorno

Contorno Externo

$$\hat{n} \cdot \vec{\nabla} c_I(t, \partial\Omega_1) = g_{1,I}(t), \quad c_I(t, \partial\Omega_2) = g_{2,I}(t) \quad \text{e} \quad \partial\Omega = \partial\Omega_1 \cup \partial\Omega_2$$

Contornos Internos

$$\hat{n} \cdot \vec{\nabla} c_I(t, \Gamma_{b,j}) = f_{I,b,j} \quad \text{e} \quad \hat{n} \cdot \vec{\nabla} c_I(t, \Gamma_{a,m}) = f_{I,a,m}$$



Contorno
de Ω

Domínio

Tópicos

- 1 **Equação em Derivadas Parciais Modeladora**
 - Conceitos Básicos
 - **Modelagem Computacional via Diferenças Finitas**
- 2 Primeiro Problema Modelado
 - Técnica de Remediação Eletro-Cinética
- 3 Segundo Problema Modelado
 - Crescimento de Gliomas
- 4 Trabalhos em Andamento

Aproximação pelo Método de Diferenças Finitas - I.

Derivadas Aproximadas por Diferenças Finitas em $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ para $\frac{\partial c_l}{\partial t} = F(c_l, \frac{\partial^2 c_l}{\partial x^2}, \frac{\partial^2 c_l}{\partial y^2})$:

- Derivada Temporal $\frac{\partial c_l}{\partial t} = \frac{C_{i,j}^{k+1} - C_{i,j}^k}{\Delta t}$, avançada no tempo com discretização Δt e índice k .
- Derivada Espacial Centrada de 2ª Ordem com discretização Δx , Δy e índice i, j
$$\frac{\partial c_l}{\partial x} = \frac{C_{i+1,j}^k - C_{i-1,j}^k}{2\Delta x}, \quad \frac{\partial c_l}{\partial y} = \frac{C_{i,j+1}^k - C_{i,j-1}^k}{2\Delta y}$$
- Derivada Espacial Centrada de 2ª Ordem com discretização Δx , Δy e índice i, j
$$\frac{\partial^2 c_l}{\partial x^2} = \frac{C_{i+1,j}^k - 2C_{i,j}^k + C_{i-1,j}^k}{\Delta x^2}, \quad \frac{\partial^2 c_l}{\partial y^2} = \frac{C_{i,j+1}^k - 2C_{i,j}^k + C_{i,j-1}^k}{\Delta y^2}$$

Aproximação pelo Método de Diferenças Finitas - III.

Métodos Implícitos Obtidos:

● Método de Euler Implícito

$$\frac{C_{i,j}^{k+1} - C_{i,j}^k}{\Delta t} = F(C_{i-1,j}^{k+1}, C_{i,j-1}^{k+1}, C_{i,j}^{k+1}, C_{i+1,j}^{k+1}, C_{i,j+1}^{k+1})$$

Resultando num Sistema Linear de Equações Algébricas na forma $\mathbf{A}C^{k+1} = C^k$, onde \mathbf{A} é uma matriz quadrada de ordem N pentadiagonal, e C^{k+1} é o vetor incognita.

● Método de Crank-Nicolson

$$\frac{C_{i,j}^{k+1} - C_{i,j}^k}{\Delta t} = \frac{1}{2} [F(C_{i-1,j}^{k+1}, C_{i,j-1}^{k+1}, C_{i,j}^{k+1}, C_{i+1,j}^{k+1}, C_{i,j+1}^{k+1}) + F(C_{i-1,j}^k, C_{i,j-1}^k, C_{i,j}^k, C_{i+1,j}^k, C_{i,j+1}^k)]$$

Resultando num Sistema Linear de Equações Algébricas na forma $\mathbf{B}C^{k+1} = \mathbf{D}C^k$, onde \mathbf{B} e \mathbf{D} são matrizes quadradas de ordem N pentadiagonais, e C^{k+1} é o vetor incognita.

Aproximação pelo Método de Diferenças Finitas - IV.

Estabilidade e Consistência garantem Convergência:

● Estabilidade

Caso Estacionário: Sejam C^h e c as soluções aproximada e exata. Seja $E_G = C^h - c$ o erro global e E_L o erro local em cada nó da malha. Se diz que o MDF é estável se a ordem de precisão do erro local e global é a mesma.

Caso Não Estacionário: Análise de von Neumann. Se diz que o MDF é estável se o fator de crescimento (G) do erro E_G é controlado na forma $|G| \leq 1$.

● Consistência

O MDF é consistente se $E_L \rightarrow 0$ quando o parâmetro da malha tende para zero ($h \rightarrow 0$). Isto implica que $E_G \rightarrow 0$ e $C^h \rightarrow c$ quando $h \rightarrow 0$.

● Convergência

O MDF é convergente se $\|E_G\| \rightarrow 0$ quando $h \rightarrow 0$, onde $\|\cdot\|$ denota uma norma.

Consistência é mais fácil de verificar que **Estabilidade**. Provar **Estabilidade** é um desafio quando queremos mostrar a **Convergência** dos MDF para novos problemas, sejam eles problemas lineares ou não lineares.

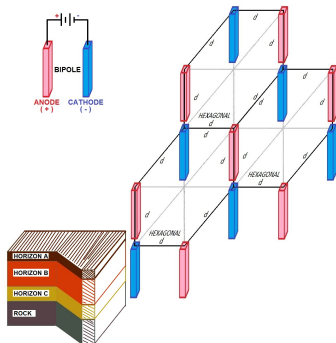
Tópicos

- 1 Equação em Derivadas Parciais Modeladora
 - Conceitos Básicos
 - Modelagem Computacional via Diferenças Finitas
- 2 Primeiro Problema Modelado
 - Técnica de Remediação Eletro-Cinética
- 3 Segundo Problema Modelado
 - Crescimento de Gliomas
- 4 Trabalhos em Andamento

Técnica de Remediação Eletrocinética.

Remediação Eletrocinética de Solo remove metais pesados e compostos orgânicos:

- Se aplica um campo elétrico externo (\vec{E}_{ext}) que transporta os íons pelo solo.
- \vec{E}_{ext} é criado por uma fonte de corrente conectada a um arranjo de eletrodos.
- Duas variantes: voltagem constante (V_{ext}), e densidade de corrente constante.



Esquema tridimensional da técnica com arranjo hexagonal

Influência do Arranjo de Eletrodos.

- A efetividade da técnica depende de:
 - Características Geoquímicas do Solo.
 - Propriedades Físico-Químicas dos Poluentes.
 - Configuração Experimental.
- Os principais fatores que afetam a técnica são:
 - Composição Eletrolítica.
 - pH,
 - Condutividade Elétrica.
 - Intensidade do Campo Elétrico,
 - Potencial Zeta,
 - Química do Solo,
 - Conteúdo da Água,
 - Estrutura do Solo,
 - **Natureza e Arranjo dos Eletrodos.**

Sources: Reddy K (2009) Technical challenges to in-situ remediation of polluted sites. Geotech Geol Eng 28:211–221, DOI 10.1007/s10706-008-9235-y

Reddy K, Cameselle C (2009) Electrochemical remediation technologies for polluted soils, sediments and groundwater. John Wiley & Sons Inc., United States of America.

O Campo Eletrostático é formado por $\vec{E}_r = \vec{E}_{ext} + \vec{E}_{int}$.

- O campo elétrico externo $\vec{E}_{ext} = -\vec{\nabla} V_{ext}$ não depende da distribuição de íons, nem das reações químicas.

$$\vec{\nabla} \cdot \epsilon \vec{E}_{ext} = -\vec{\nabla} \cdot \epsilon \vec{\nabla} V_{ext} = 0 \quad \text{em } \Omega_\infty$$

$$V_{ext}(\Gamma_{c,j}) = V_c, \quad V_{ext}(\Gamma_{a,m}) = V_a \quad \text{e} \quad V_{ext}(\Gamma_\infty) = 0$$

- As partículas com carga elétrica geram o campo elétrico interno $\vec{E}_{int} = -\vec{\nabla} V_{int}$.

$$\vec{\nabla} \cdot \epsilon \vec{E}_{int} = -\vec{\nabla} \cdot \epsilon \vec{\nabla} V_{int} = \rho = F \sum_{i=1}^{N_s} Z_i C_i \quad \text{em } \Omega_\infty$$

$$V_{int}(\Gamma_{c,j}) = 0, \quad V_{int}(\Gamma_{a,m}) = 0 \quad \text{e} \quad V_{int}(\Gamma_\infty) = 0$$

onde ϵ é a permitividade dielétrica do meio, $j \in \{1, \dots, N_c\}$ e $m \in \{1, \dots, N_a\}$, N_c e N_a são o número de catodos e anodos, V_c e V_a são a voltagem dos catodos e anodos, ρ é a densidade de carga elétrica, F é a constante de Faraday, N_s é o número de espécies iônicas, Z_i é a carga iônica, e C_i é a concentração molar. O domínio Ω_∞ é ilimitado e a condição de contorno no infinito é $V(\Gamma_\infty) = 0$.

O movimento dos íons da espécie I (C_I).

- O fluxo molar devido à eletromigração e eletroosmosis é dado por $J_I = -C_I u_I \vec{\nabla} V_r - C_I k_e \vec{\nabla} V_r$.
- A equação de Nernst–Planck ou equação da difusão–convecção–reação.

$$\frac{\partial C_I}{\partial t} = -\vec{\nabla} \cdot \left(J_I - \vec{D}_I \cdot \vec{\nabla} C_I + C_I \vec{v} \right) + R_I \quad \text{em } \Omega_\infty,$$

$$\hat{n} \cdot \vec{\nabla} C_I(t, \Gamma_{c,j}) = f_{c,j}, \quad \hat{n} \cdot \vec{\nabla} C_I(t, \Gamma_{a,m}) = f_{a,m}, \quad C_I(t, \Gamma_\infty) = 0,$$

$$C_I(t = 0, x, y) = \begin{cases} C_I^0(x, y), & \forall (x, y) \in \Omega_p \cup \Gamma_p \\ 0, & \forall (x, y) \notin \Omega_p \cup \Gamma_p \end{cases}.$$

onde u_I é a mobilidade iônica, k_e é a permeabilidade electro-osmótica, \vec{D}_I é o tensor de difusão, \vec{v} é a velocidade advetiva hidraulica, R_I é o termo da reação química, \hat{n} é o vetor unitário normal saindo do contorno de cada eletrodo, $f_{c,j}$, $f_{a,m}$ determina se existe um sistema de circulação para o catodo j e anodo m , e $C_I^0(x, y)$ é a concentração inicial em $(\Omega_p \cup \Gamma_p) \subset \Omega$.

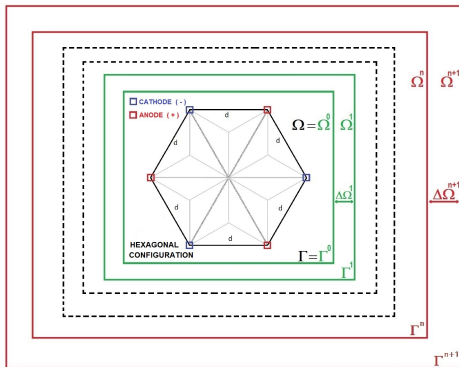
- A região contaminada é $\Omega_p \cup \Gamma_p$. Este modelo não impõe qualquer restrição em Γ_p , tais como contorno impermeável, não condutor ou sem reação.

Solução numérica do problema electrostático.

- O problema para \vec{E}_{ext} é resolvido pelo Método de Diferenças Finitas.
 - $\frac{\partial^2 V_{ext}}{\partial x^2}$ e $\frac{\partial^2 V_{ext}}{\partial y^2}$ aproximadas por formulas centradas de segunda ordem.
- A condição de contorno $V_{ext}(\Gamma_\infty) = 0$ é aproximada por um algoritmo iterativo.
 - **Passo 1.** $V_{ext}^0(x, y)$ a solução do problema eletrostático em $\Omega = \Omega^0$ com condição de contorno $V_{ext}(\Gamma^0) = 0$.
 - **Passo 2.** $V_{ext}^1(x, y)$ a solução do problema eletrostático em $\Omega = \Omega^1$ com condição de contorno $V_{ext}(\Gamma^1) = 0$, tal que $\Gamma^0 \subset \Omega^1 = \Omega^0 + \Delta\Omega$.
 - **Passo 3.** Se $|V_{ext}^1(x, y) - V_{ext}^0(x, y)| \leq \delta \forall (x, y) \in \Omega^0 \cup \Gamma^0$, onde δ é uma tolerância especificada, então o algoritmo é parado.
 - **Passo 4.** Caso contrário, o processo de expansão da região Ω é repetido n vezes até se verificar $|V_{ext}^{n+1}(x, y) - V_{ext}^n(x, y)| \leq \delta \forall (x, y) \in \Omega^n \cup \Gamma^n$.

Source: Alvarez GB, Bento NJS, Neves TA, dos Santos FS, Silva GC, de Sousa PAP (2017 - accepted) Numerical study of the influence of electrode arrangements in electrokinetic remediation technique. Environmental Science and Pollution Research. Manuscript Number: ESPR-D-17-02579R1. DOI: 10.1007/s11356-017-0017-z

Algoritmo iterativo para expandir a região $\Omega \cup \Gamma$.



- Step 1. Let $V_{ext}^{\Gamma^0}(x, y)$ be the solution of the electrostatic problem in $\Omega = \Omega^0$ with boundary conditions $V_{ext}(\Gamma^0) = 0$.
- Step 2. Let $V_{ext}^{\Gamma^1}(x, y)$ be the solution of the electrostatic problem in Ω^1 with boundary conditions $V_{ext}(\Gamma^1) = 0$, such that $\Gamma^0 \subset \Omega^1 = \Omega^0 + \Delta\Omega$.
- Step 3. If $|V_{ext}^{\Gamma^1}(x, y) - V_{ext}^{\Gamma^0}(x, y)| \leq \delta \forall (x, y) \in \Omega^0 \cup \Gamma^0$, where δ is a specified tolerance, then algorithm stops.
- Step 4. Otherwise, the process of expansion in the region Ω is repeated n times until verifying $|V_{ext}^{\Gamma^{n+1}}(x, y) - V_{ext}^{\Gamma^n}(x, y)| \leq \delta \forall (x, y) \in \Omega^n \cup \Gamma^n$.

A condição de contorno $V_{ext}(\Gamma_\infty) = 0$ é aproximada por este algoritmo iterativo.

Source: Alvarez GB, Bento NJS, Neves TA, dos Santos FS, Silva GC, de Sousa PAP (2017 - accepted) Numerical study of the influence of electrode arrangements in electrokinetic remediation technique. Environmental Science and Pollution Research. Manuscript Number: ESPR-D-17-02579R1. DOI: 10.1007/s11356-017-0017-z

Dois métodos iterativos para resolver o sistema linear.

- Para resolver $\mathbf{A}\vec{x} = \vec{b}$:

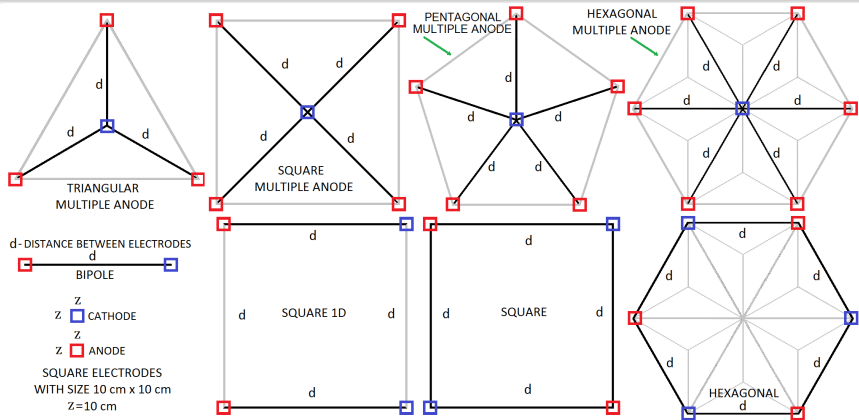
- Método de Gauss-Seidel $\vec{x}^{k+1} = [-(\mathbf{D} + \mathbf{L})^{-1}\mathbf{U}]\vec{x}^k + (\mathbf{D} + \mathbf{L})^{-1}\vec{b}$, onde \mathbf{D} é a matriz diagonal dos elementos diagonais de \mathbf{A} , \mathbf{L} e \mathbf{U} são a matriz triangular inferior e superior dos elementos de \mathbf{A} . **A matriz \mathbf{A} pode ser simétrica ou não-simétrica.** A convergência é monótona e muito lenta.

- Método do Gradiente Conjugado Quadrado.

- Passo 1. $\vec{r}^0 = \vec{b} - \mathbf{A}\vec{x}^0$ and $\vec{p}^0 = \vec{r}^0$ and $\vec{q}^0 = \vec{r}^0$
- Passo 2. $\alpha^{k+1} = (\vec{r}^0, \vec{r}^k) / (\vec{r}^0, \mathbf{A}\vec{p}^k)$
- Passo 3. $\vec{g}^{k+1} = \vec{q}^k - \alpha^{k+1}\mathbf{A}\vec{p}^k$
- Passo 4. $\vec{x}^{k+1} = \vec{x}^k + \alpha^{k+1}[\vec{q}^k + \vec{g}^{k+1}]$
- Passo 5. $\vec{r}^{k+1} = \vec{b} - \mathbf{A}\vec{x}^{k+1}$
- Passo 6. $\beta^{k+1} = (\vec{r}^0, \vec{r}^{k+1}) / (\vec{r}^0, \vec{r}^k)$
- Passo 7. $\vec{q}^{k+1} = \vec{r}^{k+1} + \beta^{k+1}\vec{g}^{k+1}$
- Passo 8. $\vec{p}^{k+1} = \vec{q}^{k+1} + \beta^{k+1}[\vec{g}^{k+1} + \beta^{k+1}\vec{p}^k]$
- Ciclo. Repeter os passos 2 a 8 até a tolerância ser satisfeita.

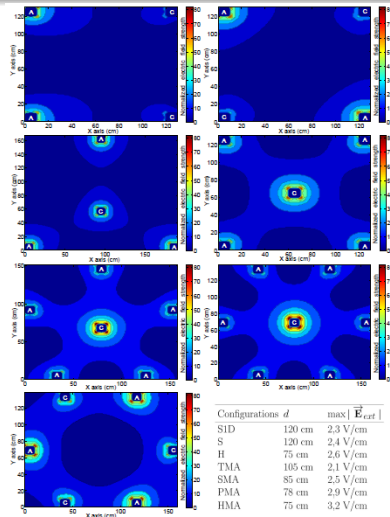
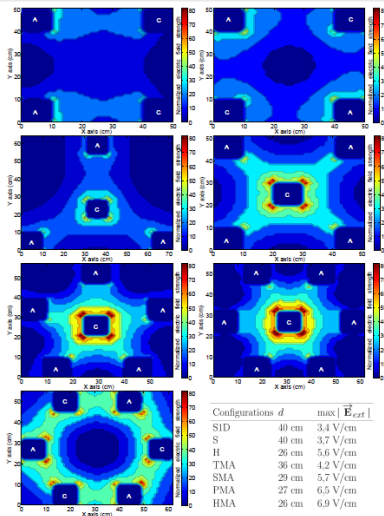
A matriz \mathbf{A} pode ser não-simétrica. A convergência não é monótona, porém mais rápida que Gauss-Seidel.

Sete configurações de eletrodos analisadas.

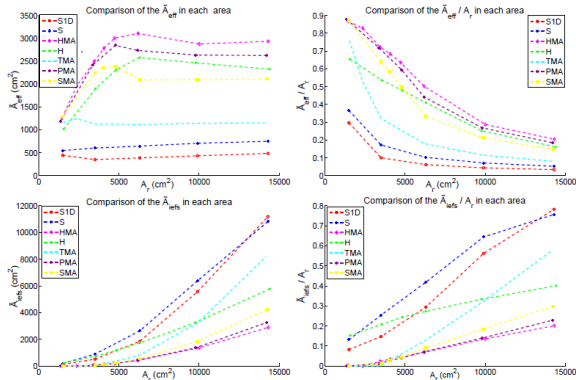


Triangular Multiple Anode (TMA), Square Multiple Anode (SMA), Pentagonal Multiple Anode (PMA), Hexagonal Multiple Anode (HMA), Square 1D (S1D), Square (S) and Hexagonal (H)

Intensidade do Campo Elétrico Normalizado e Área Fixada: $A_r = 1500 \text{ cm}^2$ e $A_r = 14300 \text{ cm}^2$.

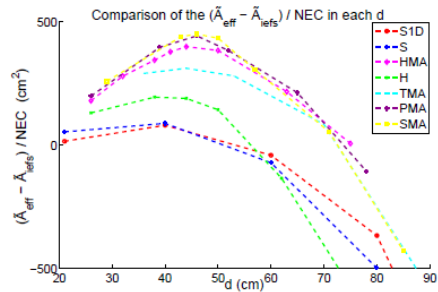
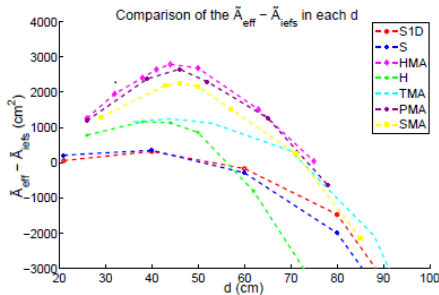


Área Efetiva \tilde{A}_{eff} e Área Inefetiva \tilde{A}_{iefs} .



- Existe um máximo para \tilde{A}_{eff} em cada configuração. Isto é, existe uma distancia ótima d entre os eletrodos que depende do tamanho e forma dos eletrodos e da diferença de voltagem entre eles.
- A configuração que gera a maior Área Efetiva depende da distancia entre os eletrodos: HMA e PMA apresentam o maior pico em termos de Área Efetiva Absoluta (left and top), mas PMA e SMA em termos relativos (right and top).

$$\tilde{A}_{eff} - \tilde{A}_{iefs} \quad e \quad (\tilde{A}_{eff} - \tilde{A}_{iefs}) / NEC.$$



- Qual é a melhor configuração de eletrodos? Aquela que tem máxima Área Efetiva e mínima Área Inefetiva?
- Para toda configuração de eletrodos existe um ponto de máximo. HMA apresenta o maior valor em termos absolutos (esquerda) e SMA em termos relativos ao número de eletrodos (direita).

Tópicos

- 1 Equação em Derivadas Parciais Modeladora
 - Conceitos Básicos
 - Modelagem Computacional via Diferenças Finitas
- 2 Primeiro Problema Modelado
 - Técnica de Remediação Eletro-Cinética
- 3 Segundo Problema Modelado
 - **Crescimento de Gliomas**
- 4 Trabalhos em Andamento

Gliomas, Modelos e Escalas - I.

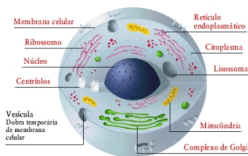
Gliomas são tumores cerebrais primários que raramente fazem metástase.

- **Modelos Discretos** utilizam quantidades discretas:
 - uteis para modelar "heterogeneidades" do tumor e o microambiente circundante próprio das células cancerosas (**escala sub-célular e celular**).
 - fácil uso de regras biológicas.
 - alto custo computacional (**poucas células, nível submilimétrico**).
- **Modelos Contínuos** utilizam quantidades contínuas:
 - captam uma escala maior da dinâmica do crescimento de tumor (**imagens clínicas, nível milimétrico**) com menor custo computacional.
 - fácil uso dos princípios da física.
 - pouco usado para "heterogeneidades".
- **Modelos Híbridos** utilizam quantidades discretas e contínuas:

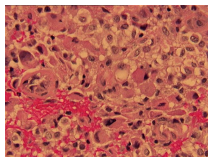
Desafio: Escolha apropriada das escalas biológicas (espacial e temporal). Genes e Proteínas => Células individuais => Tecidos => Órgão e Organismo. Existe dependência entre todas as escalas. Quanto mais escalas, maiores incertezas inerentes aos mecanismos biológicos de cada escala. Modelo difícil de validar e com alto custo computacional.

Gliomas, Modelos e Escalas - II.

- **Célula e interior (escala microscópica)**: modelos discretos.
- **Tecido celular (escala mesoscópica)**: modelos discretos, contínuos, híbridos e/ou multi-escalas.
- **Cérebro (escala macroscópica)**: modelos contínuos, híbridos e/ou multi-escalas.



Célula



Tecido Cerebral



Cérebro

Paciente com Glioblastoma

Fontes: **Célula**, <http://www.webciencia.com/11-03celula.htm> (24/12/2015).

Paciente com Glioblastoma, Department of Pathology - University of Pittsburgh School of Medicine
<http://path.upmc.edu/cases/case3/images/micro5.jpg> (24/12/2015).

Modelo Macroscópico Linear Difusivo - Reativo.

GLIOMAS: Proposto por Murray na década de 90.

- $c(x, t)$ concentração de células tumorais e \hat{n} vetor normal ao contorno $\partial\Omega$.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D(x)\nabla c) + \rho c - T(x, t)c \quad \text{em } \Omega \quad \Rightarrow \text{ Cérebro}$$

$$c(x, 0) = c_0(x) \quad \text{em } \Omega \quad \text{Cond. Inicial} \Rightarrow \text{ Tumor Inicial}$$

$$\hat{n} \cdot \nabla c = 0 \quad \text{em } \partial\Omega \quad \text{Cond. Contorno} \Rightarrow \text{ Sem Metástase}$$

- **Modelo invasivo via difusão $D(x)$** com **cérebro heterogêneo**. **Isotrópico**: matéria cinza D_C e branca D_B ($D_B \approx 5D_C$). Existe Atlas Neuro-Anatômico (BrainWeb database) com a distribuição espacial de matéria cinza e branca e resolução de 1 mm^3 . **Anisotrópico**: o coeficiente de difusão é um tensor. Existe migração preferencial ao longo de vasos sanguíneos e fibras na matéria branca.
- **Modelo proliferativo via reação ρ** .
- **Modelo das Terapias via reação $T(x, t)$** : Quimioterapia, Radioterapia e BNCT.
- Condição para diminuição do tumor $\rho - T(x, t) < 0$.
- **Tumor pode crescer indefinidamente**.

Fonte: H.L.P. Harpold, E.C. Alvord, Jr. and K.R. Swanson, The Evolution of Mathematical Modeling of Glioma Proliferation and Invasion. J Neuropathol Exp Neurol, Vol. 66, 2007, pp. 1-9.

Modelo Macroscópico Linear Difusivo - Reativo.

GLIOMAS: Calibração do Modelo.

- Aproximação de Fisher $v = 2\sqrt{D\rho}$ (v = velocidade da margem detectável do tumor), motivada pela observação de que uma população descrita por proliferação e difusão se expande com v constante para tempos grandes.
- Velocidade média v : gliomas de baixo grau 2 mm/ano e de alto grau entre [10,200] mm/ano.
- O modelo pode ser calibrado para um indivíduo se houver uma sequência de MRI (T1-Gd e T2).
 - A "borda histológica" do "tumor sólido" coincide aproximadamente com a circunferência do tumor visualizada por CT ou MRI (T1-Gd).
 - Células tumorais isoladas estariam preferencialmente na circunferência do tumor visualizada por MRI (T2).
 - Estimando v por MRI podemos determinar D e ρ .
 - D/ρ pode representar um indicador da invisibilidade do glioma.
- Desafio: encontrar dados reais e confiáveis de pacientes.

Fonte: H.L.P. Harpold, E.C. Alvord, Jr. and K.R. Swanson, The Evolution of Mathematical Modeling of Glioma Proliferation and Invasion. J Neuropathol Exp Neurol, Vol. 66, 2007, pp. 1-9.

Imagens por MRI e PET - Discrepâncias.

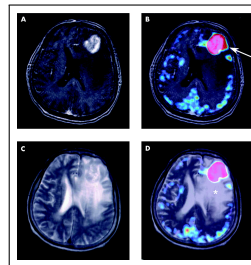
- **MRI** - Magnetic Resonance Imaging. **PET** - Positron Emission Tomography.
- **MET - PET** - ^{11}C Methyly Methionine PET.
- **Vermelho** em (B, D) => área do tumor por MET maior que por Gd. → em (B) ponto onde área por MET ultrapassa área por Gd. Em (D) área do tumor por T2 maior que por MET. * em (D) ponto por T2 existe e não por MET.

(A) Gd T1 MRI

(B) Gd T1 MRI co-registrada MET - PET

(C) T2 MRI

(D) T2 MRI co-registrada MET - PET



Fontes: K Miwa, J Shinoda, H Yano, A Okumura, T Iwama, T Nakashima, N Sakai, Discrepancy between lesion distributions on methionine PET and MR images in patients with glioblastoma multiforme- insight from a PET and MR fusion image study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1457-1462 doi: 10.1136 / jnnp.2003.028480 <http://www.qfmer.ch/selected-images-v2/> (25/12/2015).

Modelo Macroscópico Não Linear Difusivo - Reativo.

GLIOMAS: Melhorias no modelo.

- Modelo Macroscópico Linear Difusivo - Reativo permite **crescimento indefinido do glioma**.
- Sabe-se que o diâmetro médio letal é de ≈ 6 cm.
- Um **termo não linear de saturação** é introduzido com $c_{max} \approx 10^8$ células/cm³.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D(x)\nabla c) + \left(\rho - \frac{c}{c_{max}}\right)c - T(x, t)c \quad \text{em } \Omega$$

$$c(x, 0) = c_0(x) \quad \text{em } \Omega \quad \text{Condição Inicial}$$

$$\hat{n} \cdot \nabla c = 0 \quad \text{em } \partial\Omega \quad \text{Condição de Contorno}$$

Fonte: N. Bellomo, M. Chaplain, E. De Angelis. Selected Topics in Cancer Modeling: Genesis, Evolution, Immune Competition and Therapy. Birkhäuser, 2008.

Fracionamento de Dose para Radioterapia.

Cinco Esquemas de Fracionamento de Dose

Dose Máxima de 61,2 Gy + 5%: Centro Médico da Universidade de Washington
Não há tratamento nos finais de semana

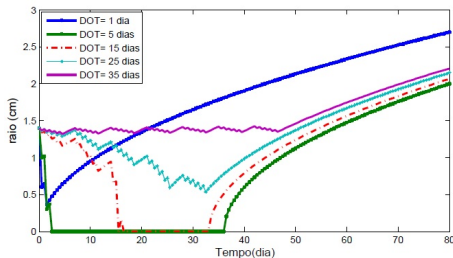
- 60 Gy em um **único dia** e 4,2 Gy de reforço no dia seguinte (**DOT = 1 dia**).
- **1 Semana de Tratamento**: 5 frações de 12,2 Gy diariamente e 3,2 Gy no sexto dia como reforço (**DOT = 5 dias**).
- **3 Semanas de Tratamento**: Semana 1 - doses diárias de 2,8 Gy, Semana 2 - doses diárias de 3,5 Gy, Semana 3 - doses diárias de 6,5 Gy (**DOT = 15 dias**).
- **5 Semanas de Tratamento**: Semana 1 - doses diárias de 2,0 Gy, Semana 2 e 3 - doses diárias de 2,9 Gy, Semana 4 - doses diárias de 3,0 Gy, Semana 5 - doses diárias de 2,0 Gy (**DOT = 25 dias**).
- **7 Semanas de Tratamento**: Administrando 1,8 Gy durante todos os cinco dias de cada semana (**DOT = 35 dias**).

Fonte: 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.

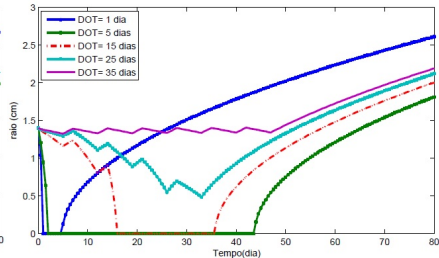
Solução do Modelo Linear Difusivo-Reativo.

(Dissertação) J.J. da Silva, G.B. Alvarez, D.C. Lobão e V.S. Garcia.

Método de Euler



Método de Crank-Nicolson

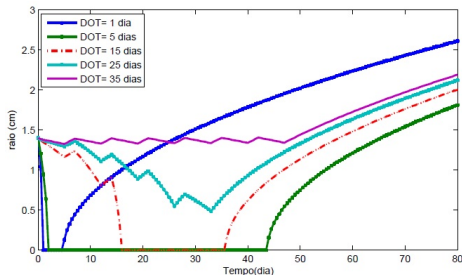


Evolução do raio do glioma durante 80 dias para todos os casos de Fracionamento de Dose (Problema 1D)

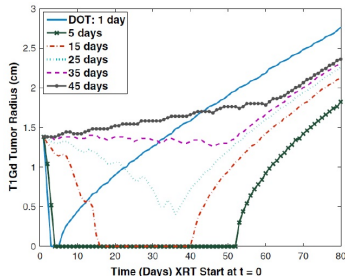
Comparação da Solução com outros Trabalhos.

(Dissertação) J.J. da Silva, G.B. Alvarez, D.C. Lobão e V.S. Garcia.

Método de Crank-Nicolson



Rockne et al. (Fonte)



Evolução do raio do glioma durante 80 dias para todos os casos de Fracionamento de Dose (Problema 1D)

Fonte: 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.

Outros Resultados Obtidos até o Presente.

- (Dissertação UFF 2014) J.J. da Silva, G.B. Alvarez, D.C. Lobão e V.S. Garcia.
 - [Análise de Estabilidade Numérica pelo Método de von Neumann](#) foi realizada para os métodos de Euler Implícito e Crank-Nicolson.
 - Foi simulado um tratamento com [BNCT- Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro](#) com base em estudos clínicos de Kawabata et al.
- (Dissertação UFF 2014) J.C. de Jesus, E.S. Christo, G.B. Alvarez e V.S. Garcia.
 - Modelagem do Crescimento de Glioma por Séries Temporais em Resposta à Radioterapia.
- (Dissertação UFF 2015) E.B. de Souza, T.A. Neves e G.B. Alvarez.
 - Otimização do Plano de Tratamento por Radioterapia em Paciente com Gliomas via Algoritmos Genéticos.
- (Dissertação UFF 2018) O.X. Barbosa, W.L.S. Assis, V.S. Garcia e G.B. Alvarez.
 - Simulação Computacional de Gliomas Via Métodos Estocásticos.
- (Dissertação UFF 2019) L.M. da Silva, G.B. Alvarez, E.S. Christo e V. S. Garcia.
 - Modelagem Computacional de Gliomas via Cadeias de Markov e Séries Temporais.




Trabalhos Futuros nos dois Problemas Modelados.

- Técnica de Remediação Eletro-Cinética.
 - Estudar para cada configuração de eletrodos a **influência do movimento dos íons** no campo elétrico interno \vec{E}_{int} .
 - V_{ext} não varia com o tempo e V_{int} pode ter grandes variações. Nos experimentos é medido $V_r = V_{ext} + V_{int}$ ou a corrente elétrica total, mas não por separado V_{ext} e V_{int} . Então é importante entender a **diferencias entre o campo elétrico dos eletrodos \vec{E}_{ext} e o campo elétrico gerado pelos íons do meio \vec{E}_{int} .**
- Modelagem do Crescimento de Glioma.
 - Acoplamento dos códigos que resolvem a Equação de Transporte de Nêutrons e Cálculo da Dose para BNCT com o código que modela o Crescimento de Glioma.

Comentários Finais

- Conhecemos **uma Equação em Derivadas Parciais** que pode modelar vários problemas da vida real.
- Conhecemos **um modelo matemático** para a técnica de remediação eletro-cinética.
- Conhecemos **um tipo de modelo matemático** de crescimento de gliomas.

Livros, Tese, Dissertações e Artigos para Leitura I

-  Nicola Bellomo, Mark Chaplain and Elena de Angelis.
Selected Topics in Cancer Modeling: Genesis, Evolution, Immune Competition and Therapy.
Birkhäuser, 2008.
-  Gene H. Barnett.
High-Grade Gliomas: Diagnosis and Treatment.
Humana Press, 2006.
-  Th.S. Deisboeck, G.S. Stamatakos.
Multiscale Cancer Modeling.
Chapman & Hall CRC Press: Mathematical & Computational Biology, 2011.

Livros, Tese, Dissertações e Artigos para Leitura II



V. S. Garcia.

Estudos de Sensibilidade em BNCT Usando a Teoria de Perturbação Generalizada.

Tese Doutorado UFRJ, 2009.



J.J. da Silva.

Modelagem Computacional Aplicada ao Tratamento do Câncer via Medicina Nuclear.

Dissertação UFF, 2014.






J.C. de Jesus.

Modelagem do Crescimento de Glioma por Séries Temporais em Resposta à Radioterapia.

Dissertação UFF, 2014.

Livros, Tese, Dissertações e Artigos para Leitura III

-  E.B. de Souza.
Otimização do Plano de Tratamento por Radioterapia em Paciente com Gliomas via Algoritmos Genéticos.
Dissertação UFF, 2015.
-  O.X. Barbosa.
Simulação Computacional de Gliomas Via Métodos Estocásticos.
Dissertação UFF, 2018.
-  L.M. da Silva.
Modelagem Computacional de Gliomas via Cadeias de Markov e Séries Temporais.
Dissertação UFF, 2019.

Livros, Tese, Dissertações e Artigos para Leitura IV



K. Reddy and C. Cameselle.

Electrochemical remediation technologies for polluted soils, sediments and groundwater.

John Wiley & Sons Inc., United States of America, 2009.



N.J. S. Bento.

A Técnica de Remediação Eletrocínética e a sua Modelagem Computacional.

Dissertação UFF, 2017.



T. Yamamoto, K. Nakai and A. Matsumura.

Boron neutron capture therapy for glioblastoma.

Cancer Letters, 262:143–152, 2008.

Livros, Tese, Dissertações e Artigos para Leitura V



H.L.P. Harpold, E.C. Alvord, Jr. and K.R. Swanson.
The Evolution of Mathematical Modeling of Glioma
Proliferation and Invasion.

J Neuropathol Exp Neurol, 66:1–9, 2007.



K Miwa, J Shinoda, H Yano, A Okumura, T Iwama, T
Nakashima, N Sakai.

Discrepancy between lesion distributions on methionine
PET and MR images in patients with glioblastoma
multiforme- insight from a PET and MR fusion image study.

J Neurol Neurosurg Psychiatry, 75:1457–1462, 2004.

Livros, Tese, Dissertações e Artigos para Leitura VI



J.C. de Jesus, E.S. Christo, V.S. Garcia and G.B. Alvarez.
Time Series Analysis For Modeling Of Glioma Growth In
Response To Radiotherapy.
Revista IEEE América Latina, 14:1532–1537, 2016.



K. Reddy.
Technical challenges to in-situ remediation of polluted sites.
Geotech Geol Eng, 28:211–221, 2009.

Livros, Tese, Dissertações e Artigos para Leitura VII



G.B. Alvarez, N.J.S. Bento, T.A. Neves, F.S. dos Santos,
G.C. Silva and P.A.P. de Sousa.

Numerical study of the influence of electrode arrangements
in electrokinetic remediation technique.

Environmental Science and Pollution Research,
24:26424–26435, 2017.