

Universidade Federal Fluminense

BRUNO DA SILVA MACHADO

Estudo e Análise Numérica de Modelos  
Reativo-Advectivo-Difusivo para o  
Crescimento de Gliomas Tratados com  
Radioterapia

Volta Redonda

2023

BRUNO DA SILVA MACHADO

# Estudo e Análise Numérica de Modelos Reativo-Advectivo-Difusivo para o Crescimento de Gliomas Tratados com Radioterapia

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

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

Volta Redonda

2023

Ficha catalográfica automática - SDC/BEM  
Gerada com informações fornecidas pelo autor

M149e Machado, Bruno da Silva  
Estudo e Análise Numérica de Modelos Reativo-Adectivo-  
Difusivo para o Crescimento de Gliomas Tratados com  
Radioterapia / Bruno da Silva Machado. - 2023.  
108 f. : il.  
  
Orientador: Gustavo Benitez Alvarez.  
Coorientador: Diomar Cesar Lobão.  
Dissertação (mestrado)-Universidade Federal Fluminense,  
Escola de Engenharia Industrial e Metalúrgica de Volta  
Redonda, Volta Redonda, 2023.  
  
1. Modelagem Computacional. 2. Métodos Numéricos. 3.  
Diferenças finitas. 4. Gliomas. 5. Produção intelectual. I.  
Benitez Alvarez, Gustavo, orientador. II. Cesar Lobão,  
Diomar, coorientador. III. Universidade Federal Fluminense.  
Escola de Engenharia Industrial e Metalúrgica de Volta  
Redonda. IV. Título.

CDD - XXX

Bibliotecário responsável: Debora do Nascimento - CRB7/6368

Estudo e Análise Numérica de Modelos Reativo-Advectivo-Difusivo para o  
Crescimento de Gliomas Tratados com Radioterapia


Bruno Da Silva Machado

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. Wagner Rambaldi Telles, D.Sc. / MCCT-UFF



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



Prof. Cleyton Senior Stampa, D.Sc. / MCCT-UFF




Prof. Welton Alves De Menezes, D.Sc. / MCCT-UFF



Profª. Vanessa da Silva Garcia, D.Sc. / MCCT-UFF



Prof. Diego Samuel Rodrigues, D.Sc. / UNICAMP



Profª. Mirta Bárbara Torres Berdeguez, D.Sc. / DOSIMAGEM

Volta Redonda, 15 de Fevereiro de 2023.

*Para minha Família e amigos.  
Em memória de Profº Diomar Cesar Lobão.*

# Agradecimentos

Para Deus, pela saúde e pela ajuda que mais ninguém pode dar. A minha família pelo apoio e incentivo. A todos os demais que contribuíram para a realização deste trabalho.

# Resumo

Os gliomas são tumores cancerígenos malignos no cérebro e responsáveis por 50% dos casos de câncer primário no cérebro humano. Possuindo uma combinação de rápido crescimento e invasibilidade, o glioblastoma possui altas taxas de fatalidade com o tempo médio de sobrevida de um ano. Os mecanismos que governam a invasão são mal compreendidos, além disso, a agressividade do tumor com a incapacidade das terapias convencionais de obterem melhora significativa no tempo de vida dos pacientes torna esta categoria de tumor conveniente a novas abordagens terapêuticas e novos meios de se obter um melhor planejamento do tratamento. Fazendo o uso de um modelo matemático contínuo que descreve os comportamentos dispersivos da invasão celular, o objetivo deste trabalho é através de simulações computacionais avaliar o crescimento do glioma em resposta a radioterapia, usando o clássico modelo radiobiológico linear-quadrático, fracionando a dose em partes iguais e ministradas com intervalos de tempo iguais.

Baseado nos modelos de Stein (2007), para invasão e migração de células, e Rockne (2008), para radioterapia, o modelo é uma equação diferencial parcial do tipo Reativa-Advectiva-Difusiva (RAD). Nessa equação foram aplicadas diversas inovações como migração de células tumorais por advecção, termo reativo não linear e aplicação de doses terapêuticas diferentes em regiões específicas do tumor. Além disso, a equação foi testada para condições iniciais diferentes. Através dos métodos de diferença finita foi feito simulações computacionais para equação RAD. Foi empregado o método de Crank-Nicolson para difusão, e o esquema *upwind* foi empregado para advecção, e uma diferença direta de primeira ordem foi utilizada para a proliferação e invasão das células.

Por fim, os melhores resultados relacionados a concentração de células tumorais, diâmetro do tumor e concentração máxima de células tumorais, após 80 dias, foram para o esquema de fracionamento de dose DOT 5 dias e suas variações, e os piores resultados foram para o esquema de fracionamento de dose DOT 35 dias e suas variações.

# Abstract

Gliomas are malignant brain cancer tumors and account for 50% of primary human brain cancer cases. Possessing a combination of rapid growth and invasiveness, glioblastoma has high fatality rates with a median survival time of one year. The mechanisms governing invasion are poorly understood, furthermore, the aggressiveness of the tumor with the inability of conventional therapies to achieve significant improvement in patient lifespan makes this category of tumor convenient to new therapeutic approaches and new means of achieving better treatment planning. Making use of a continuous mathematical model that describes the dispersive behaviors of cell invasion, the aim of this work is through computer simulations to evaluate glioma growth in response to radiotherapy, using the classical linear-quadratic radiobiological model, fractionating the dose into equal parts and delivered at equal time intervals. Based on the models by Stein (2007) for cell invasion and migration, and Rockne (2008) for radiotherapy, the model is a partial differential equation of the Reactive-Advective-Diffusive (RAD) type. Several innovations such as advection migration of tumor cells, non-linear reactive term, and application of different therapeutic doses to specific regions of the tumor were applied in this equation. Furthermore, the equation was tested for different initial conditions. Using finite difference methods, computer simulations were performed for the RAD equation. The Crank-Nicolson method was employed for diffusion, and the *upwind* scheme was employed for advection, and a first-order direct difference was used for cell proliferation and invasion.

Finally, the best results related to tumor cell concentration, tumor diameter, and maximum tumor cell concentration after 80 days were for the DOT 5 days dose fractionation scheme and its variations, and the worst results were for the DOT 35 days dose fractionation scheme and its variations.



# Palavras-chave

1. Modelagem Computacional
2. Métodos Numéricos
3. Diferenças finitas
4. Gliomas
5. Radioterapia

# Glossário

ADN	:	Ácido Dexorribonucleico
CFL	:	Courant-Friedrichs-Lewy
DIT	:	Dias em terapia
DOT	:	Dias de tratamento
EDF	:	Equação de Diferença Finita
EDM	:	Equação Diferencial Modificada
EDP	:	Equação Diferencial Parcial
L-Q	:	Modelo Linear Quadrático
RAD	:	Reativo-Advectivo-Difusivo
RD	:	Reativo-Difusivo
TLE	:	Transferência Linear de Energia

# Sumário

<b>Lista de Figuras</b>	<b>xi</b>
<b>1 Introdução</b>	<b>14</b>
1.1 Gliomas . . . . .	14
1.2 Objetivos . . . . .	15
1.2.1 Objetivos específicos . . . . .	15
1.3 Estrutura da dissertação . . . . .	16
<b>2 Fundamentação Teórica</b>	<b>17</b>
2.1 Uma breve história sobre a modelagem matemática do crescimento de tumores	17
2.2 Uma breve história sobre a Radioterapia . . . . .	18
2.3 Modelo de crescimento de células tumorais . . . . .	19
2.3.1 Modelo adimensional . . . . .	22
2.4 Deposição e distribuição de doses de radiação . . . . .	23
<b>3 Metodologia</b>	<b>24</b>
3.1 Deduzindo a aproximação por Diferenças Finitas . . . . .	24
3.2 Resolução da equação Reação-Advecção-Difusão (RAD) . . . . .	26
3.2.1 Solução do termo difusivo-reativo através do método de Crank-Nicolson	27
3.2.1.1 Contorno . . . . .	29
3.2.2 Adição do termo advectivo através da diferenciação <i>upwind</i> . . . . .	31
3.3 Análise de estabilidade . . . . .	33
3.3.1 Consistência . . . . .	38

---

3.4	Simulação do crescimento do glioma em resposta à radioterapia . . . . .	41
3.4.1	Simulação dos modelos unidimensionais (1D) . . . . .	42
<b>4</b>	<b>Resultados</b>	<b>45</b>
4.1	Resultados - concentração das células tumorais . . . . .	45
4.2	Resultados - evolução do diâmetro do tumor . . . . .	55
4.3	Resultados - concentração máxima do tumor . . . . .	70
4.4	Comparativo entre os esquemas de fracionamento . . . . .	76
4.4.1	Comparativo - concentração final das células tumorais . . . . .	77
4.4.2	Comparativo - evolução do diâmetro do tumor . . . . .	80
4.4.3	Comparativo - concentração máxima das células tumorais . . . . .	83
<b>5</b>	<b>Conclusões e Trabalhos Futuros</b>	<b>84</b>
	<b>Referências</b>	<b>87</b>
	<b>Apêndice A – Códigos computacionais em MATLAB®</b>	<b>91</b>

# Lista de Figuras

3.1	Fator de crescimento 1D . . . . .	38
3.2	Condições iniciais com a margem detectável do tumor. . . . .	43
3.3	Dose por regiões . . . . .	44
4.1	Concentração de células tumorais ( $u_1(x, 0)$ ). Caso sem terapia. . . . .	46
4.2	Concentração de células tumorais ( $u_2(x, 0)$ ). Caso sem terapia. . . . .	46
4.3	Concentração de células tumorais ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 1 dia. . . . .	47
4.4	Concentração de células tumorais ( $u_2(x, 0)$ ). Caso DOT = 1 dia. . . . .	47
4.5	Concentração de células tumorais ( $u_1(x, 0)$ ) em $x = 10$ cm. Caso DOT = 1 dia. . . . .	48
4.6	Concentração de células tumorais ( $u_1(x, 0)$ ) em $x = 20$ cm. Caso DOT = 1 dia. . . . .	48
4.7	Concentração de células tumorais ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 3 dias. . . . .	49
4.8	Concentração de células tumorais ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 5 dias. . . . .	49
4.9	Concentração de células tumorais ( $u_1(x, 0)$ ) em $x = 10$ cm. Caso DOT = 5 dias. . . . .	50
4.10	Concentração de células tumorais ( $u_1(x, 0)$ ) em $x = 20$ cm. Caso DOT = 5 dias. . . . .	50
4.11	Concentração de células tumorais ( $u_2(x, 0)$ ). Caso DOT = 5 dias. . . . .	51
4.12	Concentração de células tumorais ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 10 dias. . . . .	51
4.13	Concentração de células tumorais ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 15 dias. . . . .	52
4.14	Concentração de células tumorais ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 25 dias. . . . .	52
4.15	Concentração de células tumorais ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 35 dias. . . . .	53
4.16	Concentração de células tumorais ( $u_2(x, 0)$ ). Caso DOT = 35 dias. . . . .	53
4.17	Concentração de células tumorais ( $u_1(x, 0)$ ) em $x = 10$ cm. Caso DOT = 35 dias. . . . .	54
4.18	Concentração de células tumorais ( $u_1(x, 0)$ ) em $x = 20$ cm. Caso DOT = 35 dias. . . . .	54
4.19	Evolução do diâmetro do tumor ( $u_1(x, 0)$ ). Caso sem terapia. . . . .	56

4.20	Evolução do diâmetro do tumor ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 1 dia. . . . .	56
4.21	Evolução do diâmetro do tumor. Caso DOT = 1 dia. . . . .	57
4.22	Evolução do diâmetro do tumor com $\kappa = 0,4$ e $\iota = 0,2$ . Caso DOT = 1 dia. . .	58
4.23	Evolução do diâmetro do tumor com $\kappa = 0,4$ e $\iota = 0,5$ . Caso DOT = 1 dia. . .	58
4.24	Evolução do diâmetro do tumor com $\kappa = 0,8$ e $\iota = 0,2$ . Caso DOT = 1 dia. . .	58
4.25	Evolução do diâmetro do tumor com $\kappa = 0,8$ e $\iota = 0,5$ . Caso DOT = 1 dia. . .	59
4.26	Evolução do diâmetro do tumor ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 3 dias. . . . .	59
4.27	Evolução do diâmetro do tumor em 80 dias. Caso DOT = 5 dias. . . . .	60
4.28	Evolução do diâmetro do tumor em 80 dias. Caso DOT = 5 dias. . . . .	61
4.29	Evolução do diâmetro do tumor com $\kappa = 0,4$ e $\iota = 0,2$ . Caso DOT = 5 dias. . .	61
4.30	Evolução do diâmetro do tumor com $\kappa = 0,4$ e $\iota = 0,5$ . Caso DOT = 5 dias. . .	62
4.31	Evolução do diâmetro do tumor com $\kappa = 0,8$ e $\iota = 0,2$ . Caso DOT = 5 dias. . .	62
4.32	Evolução do diâmetro do tumor com $\kappa = 0,8$ e $\iota = 0,5$ . Caso DOT = 5 dias. . .	62
4.33	Evolução do diâmetro do tumor ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 10 dias. . . . .	63
4.34	Evolução do diâmetro do tumor ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 15 dias. . . . .	64
4.35	Evolução do diâmetro do tumor com $\kappa = 0,4$ e $\iota = 0,2$ . Caso DOT = 15 dias. .	64
4.36	Evolução do diâmetro do tumor com $\kappa = 0,4$ e $\iota = 0,5$ . Caso DOT = 15 dias. .	65
4.37	Evolução do diâmetro do tumor com $\kappa = 0,8$ e $\iota = 0,2$ . Caso DOT = 15 dias. .	65
4.38	Evolução do diâmetro do tumor com $\kappa = 0,8$ e $\iota = 0,5$ . Caso DOT = 15 dias. .	65
4.39	Evolução do diâmetro do tumor ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 25 dias. . . . .	66
4.40	Evolução do diâmetro do tumor ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 35 dias. . . . .	66
4.41	Evolução do diâmetro do tumor ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 35 dias. . . . .	67
4.42	Evolução do diâmetro do tumor com $\kappa = 0,4$ e $\iota = 0,2$ . Caso DOT = 35 dias. .	68
4.43	Evolução do diâmetro do tumor com $\kappa = 0,4$ e $\iota = 0,5$ . Caso DOT = 35 dias. .	68
4.44	Evolução do diâmetro do tumor com $\kappa = 0,8$ e $\iota = 0,2$ . Caso DOT = 35 dias. .	69
4.45	Evolução do diâmetro do tumor com $\kappa = 0,8$ e $\iota = 0,5$ . Caso DOT = 35 dias. .	69

4.46	Concentração celular máxima do tumor. Caso sem terapia. . . . .	71
4.47	Concentração celular máxima do tumor. Caso DOT = 1 dia. . . . .	71
4.48	Concentração celular máxima ( $u_1(x, 0)$ ) em $x = 10$ cm. Caso DOT = 1 dia. . .	72
4.49	Concentração celular máxima do tumor ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 3 dias. . . . .	72
4.50	Concentração celular máxima do tumor. Caso DOT = 5 dia. . . . .	73
4.51	Concentração celular máxima ( $u_1(x, 0)$ ) em $x = 10$ cm. Caso DOT = 5 dias. . .	73
4.52	Concentração celular máxima do tumor ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 10 dias. . . . .	74
4.53	Concentração celular máxima do tumor ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 15 dias. . . . .	74
4.54	Concentração celular máxima do tumor ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 25 dias. . . . .	75
4.55	Concentração celular máxima do tumor. Caso DOT = 35 dia. . . . .	75
4.56	Concentração celular máxima ( $u_1(x, 0)$ ) em $x = 10$ cm. Caso DOT = 35 dias. .	76
4.57	Concentração de células tumorais em 80 dias. $\kappa = 1$ e $\iota = 0$ . . . . .	77
4.58	Concentração de células tumorais $\kappa = 0,4$ e $\iota = 0,2$ . . . . .	78
4.59	Concentração de células tumorais $\kappa = 0,4$ e $\iota = 0,5$ . . . . .	78
4.60	Concentração de células tumorais $\kappa = 0,8$ e $\iota = 0,2$ . . . . .	79
4.61	Concentração de células tumorais $\kappa = 0,8$ e $\iota = 0,5$ . . . . .	79
4.62	Evolução do diâmetro do tumor $\kappa = 0,4$ e $\iota = 0,2$ . . . . .	80
4.63	Evolução do diâmetro do tumor $\kappa = 0,4$ e $\iota = 0,2$ . . . . .	81
4.64	Evolução do diâmetro do tumor $\kappa = 0,4$ e $\iota = 0,5$ . . . . .	81
4.65	Evolução do diâmetro do tumor $\kappa = 0,8$ e $\iota = 0,2$ . . . . .	82
4.66	Evolução do diâmetro do tumor $\kappa = 0,8$ e $\iota = 0,5$ . . . . .	82
4.67	Diâmetro do tumor em função do percentual da margem de segurança e do percentual da dose fracionada. . . . .	82
4.68	Variação da concentração celular máxima do tumor. . . . .	83
A.1	Diagrama de blocos do código computacional . . . . .	107

# Capítulo 1

## Introdução

Câncer é um termo que abrange diversos tipos de doenças malignas com a comum característica de crescimento celular desordenado, que podem invadir tecidos adjacentes ou órgãos a distância [1].

Além disso, o câncer pode ocorrer em qualquer região do corpo humano. Sendo que, alguns órgãos são mais suscetíveis do que outros; e cada órgão, pode ser acometido por diferentes tipos de tumor, podendo a agressividade ser alta ou baixa [2]. As variedades de tipos de câncer correspondem aos diversos tipos de células corporais. Denomina-se de carcinomas os tipos de câncer que começam em tecidos epiteliais, como pele ou mucosas. E chama-se de sarcomas os tipos que o ponto de partida são os tecidos conjuntivos, como ossos, músculos ou cartilagem.

Demais características que distinguem os diversos tipos de câncer entre si são a taxa de proliferação (velocidade de multiplicação celular) e a capacidade de invadir tecidos e órgãos vizinhos ou distantes, denominada como metástase [1].

### 1.1 Gliomas

Os gliomas são tumores cerebrais difusos e altamente invasivos que representam cerca de 50% de todos os tumores cerebrais primários [3]. Dentro desta porcentagem, 23% são a forma mais maligna do tumor, o Glioblastoma Multiforme [4]. O diagnóstico para pacientes com gliomas depende de diversos fatores, incluindo o tipo histológico e o grau de malignidade, a idade e o nível de neurológico funcional do paciente. Entretanto, o grau de malignidade inclui ao menos dois fatores: taxa de proliferação e a invasibilidade, que são estimados histologicamente, porém, praticamente nunca definidos com precisão.



Diferentemente dos tumores sólidos, nos quais, uma simples expansão exponencial ou geométrica representa a expansão de volume (equivalente ao número de células do tumor), gliomas consistem em células móveis que podem, além de proliferar, também migrar [3]. De fato, a invasibilidade dificulta a definição da taxa de crescimento clássico como a duplicação de volume no tempo, mesmo no caso ideal, onde pelo menos duas varreduras (Tomografia Computadorizada, Ressonância Magnética) são analisadas em diversas vezes sem que o tratamento intervenha. A fronteira entre tumor e tecido sadio não é aguçada e o número de células no tecido sadio é difícil determinar. Certamente novas formulações matemáticas são necessárias para gliomas, já que é impraticável medir a taxa de crescimento ou determinar a infiltração espaço-temporal dos gliomas necessário para aplicar os resultados de décadas de investigações de formulações matemáticas de outros cânceres [3].

Assumindo que o tempo médio de sobrevivência de um glioma não tratado de grau elevado varia de 6 meses a 1 ano (Swanson et al.[3]), e que mesmo os gliomas de crescimento lento raramente podem ser curados por ressecção radical, é evidente que os gliomas são de fato biologicamente malignos. Em geral, não estão encapsulados, e mesmo os ependimomas aparentemente encapsulados não são tratáveis por ressecção simples [5]. Estas observações encaixam com o fato das células individuais de glioma serem altamente móveis, com a capacidade de invadir a maioria do eixo neural de ratos em menos de uma semana após a implantação, sendo viáveis mesmo a longas distâncias da lesão em massa nos seres humanos [6]. Além disso, os gliomas podem apresentar uma proliferação a taxas muito elevadas com tempos de duplicação que variam até 1 semana *in vivo*.

## 1.2 Objetivos

O objetivo geral deste trabalho é, aplicando-se o método de diferenças finitas sobre o modelo Reativo-Advectivo-Difusivo baseado no modelo de Stein et al.[4] para invasão e migração de células, junto com o termo que descreve o efeito da terapia no glioma, descrito por Swanson et al.[7], analisar o crescimento do tumor glioma em resposta ao tratamento via radioterapia usando o clássico modelo radiobiológico linear-quadrático, fracionando a dose em partes iguais e ministradas com intervalos de tempo regular.

### 1.2.1 Objetivos específicos

Através dos objetivos gerais previamente expostos, seguem neste presente trabalho os seguintes objetivos específicos:

- Discretizar a equação de Reação-Advecção-Difusão (RAD) para simular o crescimento tumoral utilizando o método de diferenças finitas;
- Analisar a estabilidade do método numérico por meio da análise de von Neumann;
- Analisar a consistência do método numérico;
- Implementar código computacional para obter a solução numérica da equação RAD;
- Verificar a metodologia proposta a partir da simulação do crescimento do glioma em resposta à radioterapia, e compará-la com os resultados de Stein et al.[4] e Swanson et al.[7].

### 1.3 Estrutura da dissertação

O restante deste trabalho está organizado da seguinte maneira: no Capítulo 2 é feita uma breve fundamentação teórica sobre a história da modelagem matemática do crescimento de tumores, sobre radioterapia e sobre o modelo de crescimento de células tumorais a ser empregado. Já no Capítulo 3 é exposta uma discussão a respeito de algumas abordagens para o problema. Foi feita uma descrição detalhada do método das diferenças finitas e desenvolvido a resolução da equação do crescimento tumoral sobre a influência da radioterapia, primeiramente com o método de Crank-Nicolson no termo reativo-difusivo e método *upwind* no termo advectivo. No Capítulo 4 são apresentados os resultados obtidos, bem como uma análise dos mesmos, e no Capítulo 5 encontram-se as conclusões do trabalho e algumas propostas para trabalhos futuros.

# Capítulo 2

## Fundamentação Teórica

Esse capítulo é estruturado em duas partes, na primeira será apresentado uma breve história sobre modelagem do crescimento tumoral e sobre a radioterapia, na segunda parte será abordado o modelo de crescimento de células tumorais desenvolvido nesse trabalho.

### 2.1 Uma breve história sobre a modelagem matemática do crescimento de tumores

Pesquisas sobre câncer são um terreno fértil para formulação de modelos matemáticos, começando por um conceito simples de crescimento exponencial de um tumor sólido que duplica de tamanho a uma taxa constante. De acordo com Swanson et al.[3], este conceito foi empregado por Collins, Loeffler e Tivey[8], que aplicou em tumores malignos em humanos, especificamente na metástase estudada por uma simples técnica de radiografia em série do tórax. Kusama et al.[9] então correlacionou o tempo de sobrevivência após ressecção radical de câncer de mama com a taxa de crescimento exponencial. A introdução do crescimento logístico permitiu a desaceleração em estágios posteriores como as células tumorais superaram seu suprimento de sangue, produzindo necrose central. A simplificação definitiva deste padrão se torna matematicamente linear com a fina superfície das células tumorais viáveis ao redor do núcleo necrosado que cresceu essencialmente em duas dimensões. Isto também foi aplicável a cistos epidermóides simples [10].

Segundo Swanson et al.[3], reconhecendo que as células tumorais podem se espalhar fora da massa grosseiramente visível, invadindo localmente e/ou metástase à distância, e que células tumorais não são imortais, o conceito matemático necessariamente se torna mais complexo do que originalmente provido de um simples modelo de tumor sólido.

Deisboeck et al.[11], sugeriram que os tumores cerebrais se comportam como complexos biosistemas dinâmicos e auto-organizados e usaram visualizações e simulações de computadores envolvendo técnicas de modelagem e processamento de imagens baseadas em agentes. Esse trabalho tem algumas aplicações em culturas celulares, mas ainda não pode ser adaptado para gliomas reais encontrados em pacientes.

Assim, os estudos experimentais e análises teóricas voltaram-se para cinética celular, na qual a fração de crescimento e o ciclo celular cinético figuram extensivamente (especialmente para fase-S da síntese de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) e a taxa de incorporação de timidina tritiada e posteriormente bromodeoxiuridina). Swanson et al.[3] também cita o trabalho pioneiro de Steel[12], que levou a muitas mudanças na análise de citometria de fluxo. Steel[12] formulou alguns conceitos nas suas equações como potencial e real duplicação volumétrica no tempo, ciclo celular e tempo de síntese de ADN, mitótica e índices de rotulagem, perda de células e fração de crescimento. Com estes estudos, rapidamente tornou-se evidente que havia uma ordem de magnitude diferente entre os tempos envolvidos nas definições de células e a cinética bruta: entre horas a alguns dias para células individuais e muitos dias até meses para tumores brutos.

## 2.2 Uma breve história sobre a Radioterapia

A radioterapia surgiu no final do século XIX após as descobertas dos raios-X, por Roentgen em 1895 na Alemanha, e do rádio, por Marie e Pierre Curie em 1898 [13], posteriormente, Henri Becquerel, professor da escola Politécnica de Paris, descobriu a radioatividade natural. Após isso, houve a produção de elementos radioativos artificiais que, juntamente com aprofundados conhecimentos de estrutura atômica e nuclear determinaram a evolução da radioterapia ao longo do século XX [14].

A radioterapia foi um dos primeiros tipos de tratamento contra o câncer, tendo sido realizado o primeiro tratamento com sucesso em 1898. Nessa época utilizavam-se doses elevadas em um único tratamento, o que resultava em complicações [13].

Estudos clínicos realizados entre 1920 e 1940 procuraram avaliar os efeitos da radiação nos tecidos. Assim, iniciou-se o fracionamento de dose. Em 1952, o primeiro tratamento com uma unidade de cobalto-60 foi realizado, e em meados dos anos 50 foi desenvolvido aceleradores lineares para tratamento dos tecidos mais profundos e menos dispersão de radiação para os tecidos normais.

Segundo Sousa[15], na radioterapia, a utilização dos conceitos da radiobiologia permitiu

desenvolver planos otimizados para os tratamentos oncológicos no que diz respeito: dose total, número de frações, tempo total do tratamento, probabilidade de controle tumoral (*Tumour Control Probability - TCP*) e probabilidade de complicações no tecido normal (*Normal Tissue Complication Probability - NTCP*).

## 2.3 Modelo de crescimento de células tumorais

Os modelos contínuos dependem de equações diferenciais para expressar a dinâmica de crescimento em taxas de variação de várias quantidades de interesse. Para explicar os diferentes comportamentos do tumor de geometria esferoidal (adotada por simplicidade) e das células invasoras, Stein et al.[4] propôs modelar o núcleo do tumor como uma esfera que aumenta em raio a uma taxa constante,  $v_c$ , e libera células invasivas a uma taxa,  $s$ , e proliferação  $g$ . O embasamento desta proposta é que para tumores com raio menor que 0,5 mm o crescimento é linear e para raios maiores o crescimento é exponencial e, por fim, o tumor para de crescer. Portanto, células em proliferação e/ou invasivas precisam ser modeladas separadamente, pois exibem comportamentos drasticamente diferentes.

O comportamento das células invasivas,  $u(r, t)$ , segundo Stein et al.[4]:

$$\frac{\partial u(r, t)}{\partial t} = \underbrace{D \nabla^2 u}_{\text{Difusão}} + \underbrace{gu \left(1 - \frac{u}{u_{max}}\right)}_{\text{crescimento logístico}} - \underbrace{v \nabla_r u}_{\text{células deixando o tumor}} + \underbrace{s \delta(r - R(t))}_{\text{células do núcleo}} \quad (2.1)$$

onde  $R(t) = R_o + v_c t$ .

- $R(t)$  = raio de crescimento das células proliferante no tempo  $t$ .
- $r$  = coordenada radial do tumor (cm).
- $R_o$  = raio inicial (cm).
- $v_c$  = taxa de crescimento radial do núcleo do tumor (cm/h).
- $D$  = taxa de difusão constante (coeficiente de difusão) em (cm<sup>2</sup>/dia).
- $g$  = taxa de crescimento intrínseco (coeficiente de proliferação) em (1/dia).
- $v$  = taxa na qual as células migratórias se afastam do núcleo do tumor (cm/dia).
- $s$  = taxa de liberação de células invasivas pelo núcleo (células/(cm<sup>2</sup> dia)).
- $u_{max}$  = concentração máxima de células tumorais (células/cm<sup>3</sup>)

Para estimar  $u_{max}$ , assumi-se que o volume de uma célula típica é de  $1200 \text{ mm}^3$ , como é para células tumorais EMT6/Ro. Assumindo que metade do volume do esferoide é composto de células tumorais, a concentração máxima é  $u_{max} = 4,2 \times 10^8 \text{ células/cm}^3$  [4].

Apesar da relevância do modelo de Stein et al.[4] para descrever os diferentes comportamentos das células proliferantes e invasoras, o modelo só é suficiente para descrever o crescimento do glioma sem tratamento. Assim adota-se uma progressão natural e lógica de estender o modelo de modo a incluir os efeitos da radioterapia como tratamento para este tipo de tumor.

Propõem-se com a radioterapia introduzir um novo termo a equação (2.1) modificando o modelo de Stein et al.[4], e por questões de simplicidade foi feito  $s = 0$  ignorando os efeitos do termo fonte da equação (2.1). Portanto, para o caso unidimensional tem-se,

$$\underbrace{\frac{\partial u}{\partial t}}_{\text{Taxa de variação da concentração celular}} = \underbrace{D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}}_{\text{Difusão celular}} - \underbrace{v \frac{\partial u}{\partial x}}_{\text{Migração celular}} + \underbrace{gu - g \frac{u^2}{u_{max}}}_{\text{Proliferação celular}} - \underbrace{A(x, t)u}_{\text{Perda de células para terapia}} \quad (2.2)$$

onde  $A(x, t)$  representa o efeito da radioterapia no local  $x$  no instante  $t$ . Será utilizado o modelo linear-quadrático (L-Q) por ser amplamente conhecido e aceito [16, 17].

Embora a radioterapia possa ocorrer de várias formas, o mecanismo fundamental para morte celular é a transferência linear de energia (TLE) [16]. Partículas altamente energizadas são emitidas a partir de uma fonte radioativa que ioniza os átomos que compõem o ADN, causando danos, manifestados como ruptura da dupla fita do ADN. A lesão do ADN torna a célula incapaz de se reproduzir, uma vez que a transcrição será impossível.

Visto que, TLE se baseia numa colisão entre uma partícula de radiação energizada e a cadeia de ADN de uma célula, existe uma incerteza inerente na medição do efeito da radiação, presumindo a morte da célula. Embora o modelo linear-quadrático possa ser derivado de várias maneiras, foi utilizado a derivação proposta por Sachs, Hlatky e Hahnfeldt[18], em que mostra que para uma população celular clonogénica  $N$ , a fração sobrevivente  $N/N_0$  pode ser expressa como uma soma de contribuições lineares e quadráticas para o logaritmo da fração sobrevivente conforme mostrado na equação (2.3).

$$\ln \left( \frac{N}{N_0} \right) = -\alpha D - \beta D^2 \quad (2.3)$$

onde  $D$  é a dose total administrativa,  $N_0$  e  $N$  são populações celulares antes e depois da terapia, respectivamente, e  $\alpha$  e  $\beta$  são parâmetros a serem medidos. Permitindo-se

expressar a fração  $S$  de células cancerígenas sobreviventes após a radioterapia como

$$S = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (2.4)$$

O modelo L-Q, relaciona a dose física em unidades de Gray (Gy) que é a absorção de um joule (J) de energia de radiação por um quilograma de matéria, para uma dose efetiva (sem unidade) através da seguinte relação [7, 17]:

$$\text{dose efetiva} = \alpha D + \beta D^2.$$

A fim de evitar efeitos tóxicos no tecido normal, a dose total é fracionada em  $d = d(x, t)$  implicitamente definida espacial e temporalmente, durante todo o tempo tem-se a proporção  $\alpha/\beta$  constante. Assim defini-se a fração sobrevivente,  $S$ , das células-alvo após uma dose por fração  $d$  como a seguinte quantidade:

$$S(\alpha, d(x, t)) = \exp(-\alpha d - \beta d^2) \quad (2.5)$$

- $S$  = é a probabilidade de sobrevivência das células cancerígenas.
- $d(x, t)$  = representa a dose fracionada definida no espaço e tempo.
- $\alpha$  = um parâmetro de sensibilidade, proporcional à dose utilizada ( $\text{Gy}^{-1}$ ).
- $\beta$  = proporcional ao quadrado desta dose ( $\text{Gy}^{-2}$ ).
- $\alpha/\beta$  = sensibilidade do tecido ao fracionamento da dose.

Um alto valor de  $\alpha$  implica em elevada suscetibilidade à terapia, enquanto um baixo valor de  $\alpha$  implica em baixa suscetibilidade.

Segundo Swanson et al.[7], estabelecido a probabilidade de sobrevivência,  $S$ , em função do parâmetro de sensibilidade à radiação  $\alpha$  e a distribuição de dose fracionada  $d(x, t)$ , a probabilidade de morte celular representa-se por  $(1 - S)$  e pode-se incorporar os efeitos de qualquer protocolo de tratamento de radiação no modelo como segue:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - v \frac{\partial u}{\partial x} + gu - g \frac{u^2}{u_{max}} - A(\alpha, d(x, t))u \quad (2.6)$$

onde:

$$A(\alpha, d(x, t)) = \begin{cases} 0 & t \notin \text{terapia} \\ 1 - S(\alpha, d(x, t)) & t \in \text{terapia} \end{cases} \quad (2.7)$$

Dessa forma, o termo que se refere a radioterapia é descrito na equação (2.7). Sendo assim, portanto, o termo  $A(\alpha, d(x, t))$  é zero quando não há terapia, pois, existe probabilidade das células tumorais serem mortas, por outro lado,  $A(\alpha, d(x, t))$  é  $1 - S(\alpha, d(x, t))$  quando há terapia, por ser a probabilidade das células não sobreviverem. Realçamos que o termo terapia expresso na equação (2.7) pode ser descrito como o conjuntos de dias em que ocorre tratamento por radioterapia.

### 2.3.1 Modelo adimensional

No caso unidimensional o domínio espacial é dado por  $x \in [0, L]$ , onde  $L$  é o comprimento deste domínio. Seja a equação do crescimento tumoral (2.6) escrevemos em sua forma adimensional introduzindo as variáveis adimensionais  $\bar{x} = x/L$ ,  $\bar{t} = tg$ ,  $\bar{u} = u/u_{max}$ . Desta forma, tem-se como domínio espacial,  $\bar{x} \in [0, 1]$ ; como domínio temporal,  $\bar{t} \in [0, gt_f]$ , e cada termo da equação (2.6) é transformado em:

**Transformação temporal:**

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{\partial u}{\partial \bar{t}} \frac{\partial \bar{t}}{\partial t} = g \frac{\partial u}{\partial \bar{t}} = u_{max} g \frac{\partial \bar{u}}{\partial \bar{t}} \quad (2.8)$$

**Transformações espaciais:**

$$\frac{\partial u}{\partial x} = \frac{\partial u}{\partial \bar{x}} \frac{\partial \bar{x}}{\partial x} = \frac{1}{L} \frac{\partial u}{\partial \bar{x}} = \frac{u_{max}}{L} \frac{\partial \bar{u}}{\partial \bar{x}} \quad (2.9)$$

$$\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} = \frac{\partial^2 u}{\partial \bar{x}^2} \frac{\partial^2 \bar{x}}{\partial x^2} = \frac{1}{L^2} \frac{\partial^2 u}{\partial \bar{x}^2} = \frac{u_{max}}{L^2} \frac{\partial^2 \bar{u}}{\partial \bar{x}^2} \quad (2.10)$$

Portanto, aplicando as transformações (2.8),(2.9) e (2.10) na equação (2.6) obtém-se:

$$u_{max} g \frac{\partial \bar{u}}{\partial \bar{t}} = \frac{u_{max} D}{L^2} \frac{\partial^2 \bar{u}}{\partial \bar{x}^2} - \frac{u_{max} v}{L} \frac{\partial \bar{u}}{\partial \bar{x}} + u_{max} g \bar{u} - u_{max} g \bar{u}^2 - u_{max} \bar{u} A(\alpha, d(\bar{x}, \bar{t})) \quad (2.11)$$

Assim,

$$\frac{\partial \bar{u}}{\partial \bar{t}} = \frac{D}{gL^2} \frac{\partial^2 \bar{u}}{\partial \bar{x}^2} - \frac{v}{gL} \frac{\partial \bar{u}}{\partial \bar{x}} + \bar{u} \left( 1 - \frac{A(\alpha, d(\bar{x}, \bar{t}))}{g} - \bar{u} \right) \quad (2.12)$$

Finalmente, chamando  $D^* = \frac{D}{gL^2}$ ,  $v^* = \frac{v}{gL}$  e

$$A^*(\alpha, d(\bar{x}, \bar{t})) = \begin{cases} 1 & t \notin \text{terapia} \\ 1 - \frac{1 - S(\alpha, d(\bar{x}, \bar{t}))}{g} & t \in \text{terapia} \end{cases}$$

obtem-se a equação adimensionalizada para concentração por unidade de comprimento



das células tumorais, sem a notação barra para facilitar o uso:

$$\boxed{\frac{\partial u}{\partial t} = D^* \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - v^* \frac{\partial u}{\partial x} + u (A^*(\alpha, d(x, t)) - u)} \quad (2.13)$$

## 2.4 Deposição e distribuição de doses de radiação

Como o modelo proposto e desenvolvido nesta pesquisa trabalha com tratamento via radioterapia deve-se definir um padrão de tratamento e distribuição de doses. Para fins de comparação escolhe-se o mesmo padrão de tratamento definido por Swanson et al.[7], o atual protocolo de radiação do Centro Médico da Universidade de Washington.

Segundo Swanson et al.[7], o protocolo determina 7 semanas de tratamento usando uma programação de 5 dias com terapia e 2 dias sem terapia. Além de uma região e tempo de reforço para os dias finais, com uma dose máxima total de 61,2 Gy no leito do tumor. Para simplificar, assume-se que todas as simulações de tratamento começam segunda-feira para que os 5 dias consecutivos de terapia possam ser aplicados antes de ser implementado o período de repouso de 2 dias. A adição do tempo e região de reforço faz a distribuição de dose ser uma função de tempo e espaço.

Seguindo a convenção de Swanson et al.[7] defini-se o regime terapêutico como os dias em terapia (DIT), enquanto o número de dias em que a radioterapia foi efetivamente aplicada são os dias de tratamento (DOT). Assim, por exemplo, DIT 35 dias implica em DOT 25 dias. No caso de DIT não ser divisível por 7, o DOT é arredondado para o número inteiro mais significativo. DIT foi considerado como eventos individuais, independentes e instantâneos, cada um ocorrendo no dia de tratamento. Entretanto, na realidade, o tratamento dura vários minutos por dia. É feita esta suposição, pois é coerente com as muitas derivações do modelo L-Q, e não apresenta abstração extraordinária dos mecanismos modelados [7].

# Capítulo 3

## Metodologia

Nessa seção apresenta-se a metodologia empregada no trabalho. Inicialmente, deduz que o método das diferenças finitas, o qual visa encontrar aproximações das equações diferenciais que satisfaça a relação entre várias derivadas em uma região do espaço e/ou tempo, com as condições de contorno deste domínio [19].

Em seguida é feita a discretização da equação RAD da seguinte maneira: o método de Crank-Nicolson é usado para difusão e a diferenciação *upwind* é utilizado para advecção. Com auxílio das diferenças finitas de segunda ordem são discretizado as condições de contorno, e por fim, é construído e solucionado um sistema de equações lineares através do software MATLAB®.

### 3.1 Deduzindo a aproximação por Diferenças Finitas

Suponha que se deve deduzir uma aproximação para  $u'(\bar{x})$  baseado apenas em valores de  $u$  e um número finito de pontos próximos de  $\bar{x}$ . Um modo de deduzir as fórmulas utilizadas nos métodos de diferenças finitas é através das séries de Taylor e, utilizando-se o método dos coeficientes indeterminados [19].

#### **Teorema de Taylor:**

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

$$P_n(x) = f(x_0) + f'(x_0)(x - x_0) + \frac{f''(x_0)}{2!}(x - x_0)^2 + \dots + \frac{f^{(n)}(x_0)}{n!}(x - x_0)^n \quad (3.1)$$

$$P_n(x) = \sum_{k=0}^n \frac{f^{(k)}(x_0)}{k!}(x - x_0)^k \quad (3.2)$$

e

$$R_n(x) = \frac{f^{n+1}(\xi(x))}{(n+1)!}(x-x_0)^{n+1} \quad (3.3)$$

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  $P_n(x)$  [20].

Suponha um domínio onde os contornos possuem o fluxo zero, ou seja,  $\frac{\partial u}{\partial x} = 0$  para o primeiro e último nó do caso unidimensional.

As derivadas no contorno podem ser aproximadas a partir do conhecimento de apenas três pontos da função. Suponha-se uma aproximação unidimensional para  $u'(x)$  baseado em  $u(\bar{x}), u(\bar{x} + \Delta x), u(\bar{x} + 2\Delta x)$ . Logo, a derivada pode ser aproximada da seguinte maneira:

$$\frac{\partial u}{\partial x} \approx a_1 u(\bar{x}) + a_2 u(\bar{x} + \Delta x) + a_3 u(\bar{x} + 2\Delta x) \quad (3.4)$$

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

$$u(\bar{x} + \Delta x) = u(\bar{x}) + \Delta x u'(\bar{x}) + \frac{1}{2} \Delta x^2 u''(\bar{x}) + \frac{1}{6} \Delta x^3 u'''(\bar{x}) + O(\Delta x^4) \quad (3.5)$$

e

$$u(\bar{x} + 2\Delta x) = u(\bar{x}) + 2\Delta x u'(\bar{x}) + \frac{4}{2} \Delta x^2 u''(\bar{x}) + \frac{8}{6} \Delta x^3 u'''(\bar{x}) + O(\Delta x^4). \quad (3.6)$$

Ao substituir as equações (3.5) e (3.6) na equação (3.4) tem-se:

$$\frac{\partial u}{\partial x} \approx (a_1 + a_2 + a_3)u(\bar{x}) + (a_2 + 2a_3)\Delta x u'(\bar{x}) + \frac{(a_2 + 4a_3)\Delta x^2}{2} u''(\bar{x}) + \frac{(a_2 + 8a_3)\Delta x^3}{6} u'''(\bar{x}) \quad (3.7)$$

Avaliando-se os três primeiros pontos, deve haver três restrições para os coeficientes indeterminados. Além disso, para obter precisão de segunda ordem na derivada primeira deve-se fazer 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:

$$\begin{cases} a_1 + a_2 + a_3 = 0 \\ a_2 + 2a_3 = 1/\Delta x \\ a_2 + 4a_3 = 0 \end{cases} \quad (3.8)$$

Deve-se exigir que para ordens superiores os coeficientes sejam zero, entretanto como existem apenas três incógnitas  $a_1$ ,  $a_2$  e  $a_3$ , não se pode, em geral, esperar satisfazer mais

do que três condições. Portanto a solução do sistema linear é:

$$a_1 = -\frac{3}{2\Delta x}; \quad a_2 = \frac{2}{\Delta x}; \quad a_3 = -\frac{1}{2\Delta x} \quad (3.9)$$

Ao substituir a solução (3.9) em (3.4), a aproximação de diferenças finitas para a derivada primeira, com segunda ordem de precisão é dado por:

$$\frac{\partial u}{\partial x} \approx \frac{1}{2\Delta x} [-3u(\bar{x}) + 4u(\bar{x} + \Delta x) - u(\bar{x} + 2\Delta x)] \quad (3.10)$$

em notação indicial:

$$\frac{\partial u}{\partial x} \approx \frac{1}{2\Delta x} [-3U_i + 4U_{i+1} - U_{i+2}] \quad (3.11)$$

Desse modo, para outras ordens, tem-se as seguintes diferenças finitas:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{U_i^{k+1} - U_i^k}{\Delta t} \quad \text{Avançada no tempo,} \quad (3.12)$$

$$\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} = \frac{U_{i+1} - 2U_i + U_{i-1}}{\Delta x^2} \quad \text{Centrada 2ª ordem,} \quad (3.13)$$

$$\frac{\partial u}{\partial x} = \frac{-3U_i + 4U_{i+1} - U_{i+2}}{2\Delta x} \quad \text{Avançada 2ª ordem,} \quad (3.14)$$

$$\frac{\partial u}{\partial x} = \frac{3U_i - 4U_{i-1} + U_{i-2}}{2\Delta x} \quad \text{Atrasada 2ª ordem.} \quad (3.15)$$

## 3.2 Resolução da equação Reação-Advecção-Difusão (RAD)

Seja

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = D^* \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - v^* \frac{\partial u}{\partial x} + u(A^*(\alpha, d(x, t)) - u) & x \in \Omega \\ u(x, 0) = U_0; \quad \hat{n} \frac{\partial u}{\partial x} = 0 & x \in \partial\Omega \end{cases} \quad (3.16)$$

uma equação de Reação-Advecção-Difusão (RAD) que representa a concentração por unidade de comprimento das células tumorais que se soluciona através dos métodos numéricos. Para isso é considerado um termo da equação por vez.

Considera-se que no momento  $t = 0$ , há células invasivas presentes, e a concentração inicial é  $u(x, 0) = U_0$ .

Os métodos de diferenças finitas utilizados na equação (2.13) são: o método de Crank-Nicolson que é usado para difusão, e a diferenciação *upwind* é utilizada para advecção, e uma diferença direta de primeira ordem é usada para a proliferação e invasão das células.

O domínio é discretizado em uma malha regular, em intervalos de  $\Delta x$  e  $\Delta t$  para o espaço e tempo, respectivamente. Representa-se o número de pontos na malha numérica pela variável espacial  $M$  e temporal  $T$ . A ordem da matriz  $U_i^k$  é igual a  $M + 1$ , portanto, a malha numérica possui o total de  $(M + 1) \times T$  pontos.

Defini-se o passo espacial  $\Delta x$  adimensionalizado como

$$\Delta x = \frac{1}{M}$$

E o passo temporal  $\Delta t$  adimensionalizado como

$$\Delta t = \frac{g}{T}.$$

Ainda, na definição das variáveis, para criar as coordenadas dos nós da malha, são definidos dois vetores  $x$  e  $t$ , com valores regularmente espaçados do intervalo  $\Delta x$  e  $\Delta t$  respectivamente, previamente calculado. Assim, para pontos  $(x_i, t_i)$  tem-se a seguinte malha:

$$\begin{aligned} x_i &= i\Delta x & i &= 1, 2, \dots, M + 1, \\ t_k &= k\Delta t & k &= 1, 2, \dots, T \end{aligned} \tag{3.17}$$

### 3.2.1 Solução do termo difusivo-reativo através do método de Crank-Nicolson

Na análise numérica, o método de Crank-Nicolson é usado para resolver numericamente as equações diferenciais parciais parabólicas. O método é de segunda ordem no espaço e implícito no tempo. Além disso, utilizando-se das diferenças centradas no espaço, e a regra trapezoidal no tempo. Por fim o método de Crank-Nicolson é numericamente estável e frequentemente aplicado a problemas de difusão ou similares.

Seja a parte difusiva reativa (não linear) da equação (3.16) dado por

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D^* \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + u(A^* - u) \tag{3.18}$$

onde

$$A^*(\alpha, d(x, t)) = \begin{cases} 1 & t \notin \text{terapia} \\ 1 - \frac{1-S(\alpha, d(x, t))}{g} & t \in \text{terapia} \end{cases} \quad (3.19)$$

A equação (3.18) é do tipo difusão-reação, é justamente o modelo de Swanson et al.[7] para o crescimento tumoral em resposta a radioterapia.

Segundo Aggarwal[21], chamando o termo não linear de  $S(u) = u(A^* - u)$  pode-se usar o **método implícito de linearização no tempo** que, em vez de linearizar  $S$  no espaço iterativo, uma expansão em série de Taylor sobre o nível do tempo conhecido é empregada.

$$\begin{aligned} S(u^{(k+1)}) &= S(u^{(k)}) + \left(\frac{\partial S}{\partial u}\right)^{(k)} \left(\frac{\partial u}{\partial t}\right)^{(k)} \Delta t \\ S(u^{(k+1)}) &= S(u^{(k)}) + \left(\frac{\partial S}{\partial u}\right)^{(k)} (u^{(k+1)} - u^{(k)}) \\ S(u^{(k+1)}) &= u^{(k)}(A^* - u^{(k)}) + (A^* - 2u^{(k)}) (u^{(k+1)} - u^{(k)}) \\ S(u^{(k+1)}) &= A^*u^{(k+1)} - 2u^{(k)}u^{(k+1)} + (u^{(k)})^2 \end{aligned} \quad (3.20)$$

onde o índice  $k$  é o passo no tempo.

De acordo com a metodologia de Aggarwal[21], aplica-se o método de Crank-Nicolson com primeira ordem no tempo e segunda ordem no espaço da seguinte forma:

$$\frac{U_i^{k+1} - U_i^k}{\Delta t} = \frac{D^*}{2\Delta x^2} \left( (U_{i+1}^k - 2U_i^k + U_{i-1}^k) + (U_{i+1}^{k+1} - 2U_i^{k+1} + U_{i-1}^{k+1}) \right) + \frac{1}{2} (S(U_i^{k+1}) + S(U_i^k)) \quad (3.21)$$

$$\begin{aligned} U_i^{k+1} - U_i^k &= \frac{D^* \Delta t}{2\Delta x^2} (U_{i+1}^k - 2U_i^k + U_{i-1}^k + U_{i+1}^{k+1} - 2U_i^{k+1} + U_{i-1}^{k+1}) + \\ &\quad \frac{\Delta t}{2} (U_i^k A^* - (U_i^k)^2 + U_i^{k+1} A^* - 2U_i^k U_i^{k+1} + (U_i^k)^2) \\ U_i^{k+1} - U_i^k &= \frac{D^* \Delta t}{2\Delta x^2} (U_{i+1}^k - 2U_i^k + U_{i-1}^k + U_{i+1}^{k+1} - 2U_i^{k+1} + U_{i-1}^{k+1}) + \\ &\quad \frac{\Delta t}{2} (U_i^k A^* + U_i^{k+1} A^* - 2U_i^k U_i^{k+1}) \end{aligned} \quad (3.22)$$

Chamando  $\lambda = \frac{D^* \Delta t}{2\Delta x^2}$  e  $\tau = \frac{\Delta t}{2}$  tem-se

$$\begin{aligned} U_i^{k+1} - U_i^k &= \lambda (U_{i+1}^k - 2U_i^k + U_{i-1}^k + U_{i+1}^{k+1} - 2U_i^{k+1} + U_{i-1}^{k+1}) + \\ &\quad \tau (U_i^k A^* + U_i^{k+1} A^* - 2U_i^k U_i^{k+1}) \end{aligned} \quad (3.23)$$

$$\begin{aligned}
U_i^{k+1} - U_i^k &= \lambda U_{i+1}^k - 2\lambda U_i^k + \lambda U_{i-1}^k + \lambda U_{i+1}^{k+1} - 2\lambda U_i^{k+1} + \lambda U_{i-1}^{k+1} + \tau A^* U_i^k + \tau A^* U_i^{k+1} - 2\tau U_i^k U_i^{k+1} \\
U_i^{k+1} - \lambda U_{i+1}^{k+1} + 2\lambda U_i^{k+1} - \lambda U_{i-1}^{k+1} - \tau A^* U_i^{k+1} + 2\tau U_i^k U_i^{k+1} &= U_i^k + \lambda U_{i+1}^k - 2\lambda U_i^k + \lambda U_{i-1}^k + \tau A^* U_i^k \\
&\quad - \lambda U_{i-1}^{k+1} + (1 + 2\lambda - \tau A^* + 2\tau U_i^k) U_i^{k+1} - \lambda U_{i+1}^{k+1} = \lambda U_{i-1}^k + (1 - 2\lambda + \tau A^*) U_i^k + \lambda U_{i+1}^k
\end{aligned}$$

$$\boxed{-\lambda U_{i-1}^{k+1} + P(U_i^k) U_i^{k+1} - \lambda U_{i+1}^{k+1} = \lambda U_{i-1}^k + Q U_i^k + \lambda U_{i+1}^k} \quad (3.24)$$

onde  $P(U_i^k) = 1 + 2\lambda - \tau A^* + 2\tau U_i^k$  e  $Q = 1 - 2\lambda + \tau A^*$ .

### 3.2.1.1 Contorno

Fazendo o uso das aproximações avançada (3.14) e atrasada (3.15), respectivamente tem-se:

**Primeiro nó:**

$$\begin{aligned}
\frac{1}{2} \left[ \frac{-3U_1^{k+1} + 4U_2^{k+1} - U_3^{k+1}}{2\Delta x} + \frac{-3U_1^k + 4U_2^k - U_3^k}{2\Delta x} \right] &= 0 \\
\frac{-3U_1^{k+1} + 4U_2^{k+1} - U_3^{k+1}}{4\Delta x} + \frac{-3U_1^k + 4U_2^k - U_3^k}{4\Delta x} &= 0 \\
\frac{-3U_1^{k+1} + 4U_2^{k+1} - U_3^{k+1}}{4\Delta x} &= -\frac{(-3U_1^k + 4U_2^k - U_3^k)}{4\Delta x} \\
\boxed{-3U_1^{k+1} + 4U_2^{k+1} - U_3^{k+1} = 3U_1^k - 4U_2^k + U_3^k} &\quad (3.25)
\end{aligned}$$

**Último nó:**

$$\begin{aligned}
\frac{1}{2} \left[ \frac{-3U_{M+1}^{k+1} + 4U_M^{k+1} - U_{M-1}^{k+1}}{2\Delta x} + \frac{-3U_{M+1}^k + 4U_M^k - U_{M-1}^k}{2\Delta x} \right] &= 0 \\
\frac{-3U_{M+1}^{k+1} + 4U_M^{k+1} - U_{M-1}^{k+1}}{4\Delta x} + \frac{-3U_{M+1}^k + 4U_M^k - U_{M-1}^k}{4\Delta x} &= 0 \\
\frac{-3U_{M+1}^{k+1} + 4U_M^{k+1} - U_{M-1}^{k+1}}{4\Delta x} &= -\frac{(-3U_{M+1}^k + 4U_M^k - U_{M-1}^k)}{4\Delta x} \\
\boxed{-3U_{M+1}^{k+1} + 4U_M^{k+1} - U_{M-1}^{k+1} = 3U_{M+1}^k - 4U_M^k + U_{M-1}^k} &\quad (3.26)
\end{aligned}$$

O vetor com as incógnitas a cada passo de tempo é dado por

$$\mathbf{U}^k = \begin{bmatrix} U_1^k \\ U_2^k \\ U_3^k \\ \vdots \\ U_M^k \\ U_{M+1}^k \end{bmatrix} \quad \mathbf{U}^{k+1} = \begin{bmatrix} U_1^{k+1} \\ U_2^{k+1} \\ U_3^{k+1} \\ \vdots \\ U_M^{k+1} \\ U_{M+1}^{k+1} \end{bmatrix} \quad (3.27)$$

A equação (3.18) foi simplificada para uma forma linear através do método implícito de linearização no tempo. Portanto, obtém-se da discretização pelo método de Crank-Nicolson um sistema linear formado pelas equações (3.24), (3.25) e (3.26) de cada nó do problema unidimensional em cada passo de tempo, podendo ser solucionado diretamente. Conhecida uma aproximação  $\mathbf{U}^k$ , o método define  $\mathbf{U}^{k+1}$  como sendo a solução do sistema linear da equação matricial definida da seguinte forma:

$$\mathbf{A}\mathbf{U}^{k+1} = \mathbf{b}^k \text{ onde } \mathbf{b}^k = \mathbf{E}\mathbf{U}^k \quad (3.28)$$

com  $\mathbf{A}$  e  $\mathbf{E}$  matrizes tri-diagonais:

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} -3 & 4 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\lambda & P(U_2^k) & -\lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\lambda & P(U_3^k) & -\lambda & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & -\lambda & P(U_{M-1}^k) & -\lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\lambda & P(U_M^k) & -\lambda \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -4 & 3 \end{bmatrix} \quad (3.29)$$

e

$$\mathbf{E} = \begin{bmatrix} 3 & -4 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \lambda & Q & \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & Q & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \lambda & Q & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda & Q & \lambda \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 4 & -3 \end{bmatrix} \quad (3.30)$$

Na equação (3.28) deve-se compreender que primeiro se realiza a multiplicação da



matriz dos coeficientes  $\mathbf{E}$  com o vetor solução  $\mathbf{U}^k$  e depois se soluciona o sistema linear através do software MATLAB®.

### 3.2.2 Adição do termo advectivo através da diferenciação *upwind*

A equação a ser solucionada nesse trabalho é do tipo Reação-Advecção-Difusão, conforme mostrado na equação (2.13). Na Seção 3.2.1 solucionam-se os termos reativos e difusivos dessa equação, agora só falta o último termo advectivo.

Seja

$$F(u) = F_D(u) + F_A(u) \quad (3.31)$$

onde  $F(u)$  é a equação de Reação-Advecção-Difusão,  $F_D(u)$  é a parte reativa difusiva já solucionado pelo método de Crank-Nicolson, equação (3.18) e  $F_A(u) = \frac{\partial u}{\partial t} + v^* \frac{\partial u}{\partial x}$  o termo advectivo a ser solucionado por diferenças finitas.

Para isso, utiliza-se o esquema *upwind* que se refere a uma classe de métodos numéricos de discretização para a resolução de problemas que envolve equações diferenciais parciais hiperbólicas. Ao empregar o esquema foi feito o uso das variáveis “contra a corrente” para calcular as derivadas em um campo de fluxo, ou seja, aproxima-se as derivadas utilizando um conjunto de pontos que tendem a ser contrários à direção do fluxo.

Seja

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -v^* \frac{\partial u}{\partial x}$$

tem-se

$$\begin{aligned} \frac{U_i^{k+1} - U_i^k}{\Delta t} &= -v^* \frac{U_i^k - U_{i-1}^k}{\Delta x}, & v^* &\geq 0 \\ \frac{U_i^{k+1} - U_i^k}{\Delta t} &= -v^* \frac{U_{i+1}^k - U_i^k}{\Delta x}, & v^* &< 0 \end{aligned}$$

Utiliza-se a aproximação com ponto espacial  $i - 1$  quando a velocidade  $v^*$  tem sinal positivo, logo, a solução se propaga para a direita do ponto  $i$ , sendo assim,  $i - 1$  é o ponto “contra a corrente”. Quando a velocidade tem sinal negativo, a solução se propaga para esquerda, logo, o ponto espacial  $i + 1$  é o ponto “contra a corrente”. Pode-se elaborar uma forma compacta ao esquema *upwind* definindo dois operadores:

$$v^+ = \max(v^*, 0) \quad \text{e} \quad v^- = \min(v^*, 0). \quad (3.32)$$

Combinado os operadores definidos na equação (3.32) obtém-se uma forma compacta

para o esquema *upwind*.

$$\frac{U_i^{k+1} - U_i^k}{\Delta t} = -v^+ \left( \frac{U_i^k - U_{i-1}^k}{\Delta x} \right) - v^- \left( \frac{U_{i+1}^k - U_i^k}{\Delta x} \right) \quad (3.33)$$

A estabilidade do esquema é garantida quando a condição de Courant-Friedrichs-Lewy (CFL) é satisfeita, ou seja:

$$\left| \frac{v^* \Delta t}{\Delta x} \right| \leq 1$$

A escolha do método é devido a sua estabilidade e simplicidade de uso, e também pelo fato que aproximações centradas de segunda ordem podem apresentar oscilações espúrias para equações convectivas. O uso do esquema *upwind* resulta em cálculos numéricos com menos oscilações nos arredores da descontinuidade. Entretanto, o método tem algumas desvantagens. A precisão de primeira ordem é altamente difusiva. Isso significa que, em uma função no tempo, a descontinuidade original no instante  $t = 0$  é estendida, além disso, resultados numéricos mostram uma variação monótona (sem oscilações) e indesejável [22].

Com a devida aproximação para  $F_A(u)$ , através do esquema *upwind*, obtém-se  $F(u)$  da justaposição de  $F_D(u)$  e  $F_A(u)$ .

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D^* \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - v^* \frac{\partial u}{\partial x} + u(A^* - u)$$

Fazendo-se uma combinação linear dos resultados obtidos nas equações (3.21) e (3.33), obtém-se:

$$\begin{aligned} \frac{U_i^{k+1} - U_i^k}{\Delta t} &= \frac{D^*}{2\Delta x^2} \left( (U_{i+1}^k - 2U_i^k + U_{i-1}^k) + (U_{i+1}^{k+1} - 2U_i^{k+1} + U_{i-1}^{k+1}) \right) \\ &+ \frac{1}{2} \left( U_i^k A^* + U_{i+1}^{k+1} A^* - 2U_i^k U_i^{k+1} \right) - \frac{v^+}{\Delta x} \left( U_i^k - U_{i-1}^k \right) - \frac{v^-}{\Delta x} \left( U_{i+1}^k - U_i^k \right) \end{aligned} \quad (3.34)$$

$$\begin{aligned} U_i^{k+1} - U_i^k &= \lambda \left( (U_{i+1}^k - 2U_i^k + U_{i-1}^k) + (U_{i+1}^{k+1} - 2U_i^{k+1} + U_{i-1}^{k+1}) \right) \\ &+ \tau \left( U_i^k A^* + U_{i+1}^{k+1} A^* - 2U_i^k U_i^{k+1} \right) + \nu^+ U_{i-1}^k + (\nu^- - \nu^+) U_i^k - \nu^- U_{i+1}^k \end{aligned}$$

Fazendo  $\lambda = \frac{D^* \Delta t}{2\Delta x^2}$ ,  $\tau = \frac{\Delta t}{2}$ ,  $\nu^+ = \frac{v^+ \Delta t}{\Delta x}$  e  $\nu^- = \frac{v^- \Delta t}{\Delta x}$ , tem-se:

$$\begin{aligned} U_i^{k+1} - U_i^k &= \lambda U_{i+1}^k - 2\lambda U_i^k + \lambda U_{i-1}^k + \lambda U_{i+1}^{k+1} - 2\lambda U_i^{k+1} + \lambda U_{i-1}^{k+1} \\ &+ \tau A^* U_i^k + \tau A^* U_{i+1}^{k+1} - 2\tau U_i^k U_i^{k+1} + \nu^+ U_{i-1}^k + (\nu^- - \nu^+) U_i^k - \nu^- U_{i+1}^k \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& U_i^{k+1} - \lambda U_{i+1}^{k+1} + 2\lambda U_i^{k+1} - \lambda U_{i-1}^{k+1} - \tau A^* U_i^{k+1} + 2\tau U_i^k U_i^{k+1} = \\
& U_i^k + \lambda U_{i+1}^k - 2\lambda U_i^k + \lambda U_{i-1}^k + \tau A^* U_i^k + \nu^+ U_{i-1}^k + (\nu^- - \nu^+) U_i^k - \nu^- U_{i+1}^k \\
& - \lambda U_{i-1}^{k+1} + (1 + 2\lambda - \tau A^* + 2\tau U_i^k) U_i^{k+1} - \lambda U_{i+1}^{k+1} = \\
& (\lambda + \nu^+) U_{i-1}^k + (1 - 2\lambda + \tau A^* - \nu^+ + \nu^-) U_i^k + (\lambda - \nu^-) U_{i+1}^k \\
& \boxed{-\lambda U_{i-1}^{k+1} + P(U_i^k) U_i^{k+1} - \lambda U_{i+1}^{k+1} = S^+ U_{i-1}^k + R U_i^k + S^- U_{i+1}^k} \quad (3.35)
\end{aligned}$$

onde  $P(U_i^k) = 1 + 2\lambda - \tau A^* + 2\tau U_i^k$ ,  $R = 1 - 2\lambda + \tau A^* - \nu^+ + \nu^-$ ,  $S^+ = \lambda + \nu^+$  e  $S^- = \lambda - \nu^-$ .

Por fim, vale ressaltar que as condições de contorno se mantiveram as mesmas da Seção 3.2.1.1. A partir das discretizações mostradas nas equações (3.25), (3.26) e (3.35) forma-se um sistema linear com as equações de cada nó do problema unidimensional:

$$\mathbf{A} \mathbf{U}^{k+1} = \mathbf{b}^k \quad \text{onde } \mathbf{b}^k = \mathbf{E} \mathbf{U}^k \quad (3.36)$$

com  $\mathbf{A}$  sendo a matriz dada na equação (3.29) recursiva, a qual depende dos valores  $\mathbf{U}^k$ , e  $\mathbf{E}$  matriz de coeficientes constantes conforme a equação (3.37), ambas são matrizes tri-diagonal.

$$\mathbf{E} = \begin{bmatrix} 3 & -4 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ S^+ & R & S^- & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & S^+ & R & S^- & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & S^+ & R & S^- & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & S^+ & R & S^- \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 4 & -3 \end{bmatrix} \quad (3.37)$$

Na equação (3.36), primeiramente determinam-se os valores da matriz  $\mathbf{A}$  que dependem de  $\mathbf{U}^k$ , em seguida, soluciona-se o lado direito da equação a determinar os valores do vetor  $\mathbf{b}$  e, finalmente, soluciona-se o sistema para encontrar os valores de  $\mathbf{U}^{k+1}$ .

### 3.3 Análise de estabilidade

Ao tratar de problemas transientes, ou seja, dependentes do tempo, faz-se necessário que erros oriundos das aproximações e discretizações estejam controlados, de forma a não influenciar a solução numérica [23].

Para analisar o crescimento do erro numérico e se obter as condições pelas quais serão atenuados utiliza-se o método de análise de estabilidade de von Neumann, comumente utilizado para analisar a estabilidade de problemas lineares em que as condições de contorno podem ser omissas ou negligenciadas [23].

Considere o modelo RAD, equação (3.16), segundo Fontana[24], a diferença entre a solução exata da equação diferencial parcial ( $\mathbf{U}_e$ ) e a solução numérica ( $\mathbf{U}_n$ ) pode ser escrito como:

$$\epsilon = \mathbf{U}_n - \mathbf{U}_e \quad (3.38)$$

essa variável representa o erro de discretização da equação RAD.

Antes de prosseguir com o método de estabilidade de von Neumann, deve-se analisar a equação discretizada (3.35), nela observa-se que o lado esquerdo da equação possui uma dependência implícita com  $U_i^k$  devido à presença do termo  $P(U_i^k)$ . Deve-se recordar que o método de von Neumann analisa a estabilidade de equações lineares, o que deixa de ser verdade para a equação discretizada em relação ao tempo. Para contornar este problema utiliza-se a seguinte aproximação linear, para o termo dependente  $P(U_i^k) \cong P(U_i^0) = P_0$ . Assim, portanto, “congelando”  $P(U_i^k)$  no tempo, esta técnica é denominada de método do coeficiente congelado [25, 26, 27]. Dessa forma, reescreve-se a equação (3.35) como:

$$-\lambda U_{i-1}^{k+1} + P_0 U_i^{k+1} - \lambda U_{i+1}^{k+1} = S^+ U_{i-1}^k + R U_i^k + S^- U_{i+1}^k \quad (3.39)$$

agora, substitui-se a equação (3.38) na solução numérica discretizada na equação (3.39):

$$\begin{aligned} -\lambda (U_{e,i-1}^{k+1} + \epsilon_{i-1}^{k+1}) + P_0 (U_{e,i}^{k+1} + \epsilon_i^{k+1}) - \lambda (U_{e,i+1}^{k+1} + \epsilon_{i+1}^{k+1}) = \\ S^+ (U_{e,i-1}^k + \epsilon_{i-1}^k) + R (U_{e,i}^k + \epsilon_i^k) + S^- (U_{e,i+1}^k + \epsilon_{i+1}^k) \end{aligned}$$

Admitindo que a discretização seja consistente, a solução exata deve satisfazer a equação discretizada. Portanto, simplifica-se a equação como segue:

$$-\lambda \epsilon_{i-1}^{k+1} + P_0 \epsilon_i^{k+1} - \lambda \epsilon_{i+1}^{k+1} = S^+ \epsilon_{i-1}^k + R \epsilon_i^k + S^- \epsilon_{i+1}^k \quad (3.40)$$

Segundo Fontana[24], a equação (3.40) pode ser utilizada para estimar o erro em cada ponto. O método de von Neumann considera que o erro pode ser expresso como uma decomposição em série de Fourier assumindo uma dependência exponencial com o tempo:

$$\epsilon(x, t) = \sum_{m=1}^{M+1} e^{at} e^{ikx}$$

onde  $a$  é uma constante arbitrária,  $k = \frac{\pi m}{L}$   $m = 1, 2, 3 \dots M + 1$  é o número de onda e  $M = L/\Delta x$ , sendo  $L$  o comprimento total em  $x$ .

Como a equação do erro (3.40) é linear, pode-se substituir qualquer um dos termos da série de Fourier, uma vez que o erro é uma combinação linear dos termos da série. Isto significa que o comportamento de cada termo da série é o mesmo que da série como um todo, ou seja, todos os elementos vão ou divergir ou convergir [24]. Assim considere um único elemento

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

relacionando com a forma discretizada da equação:

$$\epsilon_i^k = e^{at} e^{ikx} \quad \epsilon_{i-1}^k = e^{at} e^{ik(x-\Delta x)} \quad \epsilon_{i+1}^k = e^{at} e^{ik(x+\Delta x)} \quad (3.41)$$

$$\epsilon_i^{k+1} = e^{a(t+\Delta t)} e^{ikx} \quad \epsilon_{i-1}^{k+1} = e^{a(t+\Delta t)} e^{ik(x-\Delta x)} \quad \epsilon_{i+1}^{k+1} = e^{a(t+\Delta t)} e^{ik(x+\Delta x)} \quad (3.42)$$

Substituindo a equação (3.41) em, (3.40) se obtém:

$$\begin{aligned} -\lambda e^{a(t+\Delta t)} e^{ik(x-\Delta x)} + P_0 e^{a(t+\Delta t)} e^{ikx} - \lambda e^{a(t+\Delta t)} e^{ik(x+\Delta x)} &= S^+ e^{at} e^{ik(x-\Delta x)} + R e^{at} e^{ikx} + S^- e^{at} e^{ik(x+\Delta x)} \\ -\lambda \left( e^{a(t+\Delta t)} e^{ik(x-\Delta x)} + e^{a(t+\Delta t)} e^{ik(x+\Delta x)} \right) + P_0 e^{a(t+\Delta t)} e^{ikx} &= \\ e^{at} \left( S^+ e^{ik(x-\Delta x)} + S^- e^{ik(x+\Delta x)} \right) + R e^{at} e^{ikx}. \\ -\lambda e^{a\Delta t} e^{at} e^{ikx} \left( e^{-ik\Delta x} + e^{ik\Delta x} \right) + P_0 e^{at} e^{a\Delta t} e^{ikx} &= e^{at} e^{ikx} \left( S^+ e^{-ik\Delta x} + S^- e^{ik\Delta x} \right) + R e^{at} e^{ikx} \end{aligned}$$

Simplifica-se a equação dividindo ambos os lados da igualdade pelo fator  $e^{at} e^{ikx}$ , assim obtém-se,

$$-\lambda e^{a\Delta t} \left( e^{-ik\Delta x} + e^{ik\Delta x} \right) + P_0 e^{a\Delta t} = S^+ e^{-ik\Delta x} + S^- e^{ik\Delta x} + R$$

usando a relação  $2 \cos(\theta) = (e^{ik\Delta x} + e^{-ik\Delta x})$  onde  $\theta = k\Delta x$ , tem-se:

$$-\lambda e^{a\Delta t} (2 \cos(\theta)) + P_0 e^{a\Delta t} = S^+ e^{-ik\Delta x} + S^- e^{ik\Delta x} + R$$

$$e^{a\Delta t} (P_0 - 2\lambda \cos(\theta)) = R + S^+ e^{-ik\Delta x} + S^- e^{ik\Delta x}$$

$$G = e^{a\Delta t} = \frac{R + S^+ e^{-ik\Delta x} + S^- e^{ik\Delta x}}{P_0 - 2\lambda \cos(\theta)} \quad (3.43)$$

lembrando que  $R = 1 - 2\lambda + A^*(\alpha, d(x, t))\tau - \nu^+ + \nu^-$ ,  $P_0 = 1 + 2\lambda - A^*\tau + 2\tau U^0$ ,  $S^+ = \lambda + \nu^+$  e  $S^- = \lambda - \nu^-$ , tem-se:

$$G = \frac{R + (\lambda + \nu^+) e^{-ik\Delta x} + (\lambda - \nu^-) e^{ik\Delta x}}{P_0 - 2\lambda \cos(\theta)}$$

$$\begin{aligned}
G &= \frac{R + \lambda e^{-ik\Delta x} + \nu^+ e^{-ik\Delta x} + \lambda e^{ik\Delta x} - \nu^- e^{ik\Delta x}}{P_0 - 2\lambda \cos(\theta)} \\
G &= \frac{R + 2\lambda \cos(\theta) + \nu^+ e^{-ik\Delta x} - \nu^- e^{ik\Delta x}}{P_0 - 2\lambda \cos(\theta)} \\
G &= \frac{1 - 2\lambda + A^*\tau - \nu^+ + \nu^- + 2\lambda \cos(\theta) + \nu^+ e^{-i\theta} + \nu^- e^{i\theta}}{1 + 2\lambda - A^*\tau + 2\tau U^0 - 2\lambda \cos(\theta)} \\
G &= \frac{1 - (2\lambda - A^*\tau - 2\lambda \cos(\theta)) - \nu^+ + \nu^- + \nu^+ e^{-i\theta} + \nu^- e^{i\theta}}{1 + (2\lambda - A^*\tau - 2\lambda \cos(\theta)) + 2\tau U^0} \\
G &= \frac{1 - (2\lambda(1 - \cos(\theta)) - A^*\tau) + (1 - e^{i\theta})\nu^- - (1 - e^{-i\theta})\nu^+}{1 + (2\lambda(1 - \cos(\theta)) - A^*\tau) + 2\tau U^0} \\
\boxed{G = \frac{1 - F(\theta) + H(\theta)}{1 + F(\theta) + U^*}} & \tag{3.44}
\end{aligned}$$

onde  $F(\theta) = 2\lambda(1 - \cos(\theta)) - A^*(\alpha, d(x, t))\tau$ ,  $U^* = 2\tau U^0$ ,  $H(\theta) = (1 - e^{i\theta})\nu^- - (1 - e^{-i\theta})\nu^+$ .

Para que a solução numérica seja estável ao longo dos passos de tempo, é necessário que o erro numérico de solução diminua a cada passo, ou seja,

$$\text{Valor absoluto de } G = \left| \frac{\epsilon_i^{k+1}}{\epsilon_i^k} \right| \leq 1$$

onde  $G$  é chamado de fator de amplificação do erro. Utilizando a definição (3.41) em termos da série de Fourier tem-se:

$$G = \frac{e^{a(t+\Delta t)} e^{ikx}}{e^{at} e^{ikx}} = e^{a\Delta t}$$

Portanto, ao utilizar a expressão (3.44) obtida para  $e^{a\Delta t}$ :

$$\begin{aligned}
\left| \frac{1 - F(\theta) + H(\theta)}{1 + F(\theta) + U^*} \right| &\leq 1 \\
|1 - F(\theta) + H(\theta)| &\leq |1 + F(\theta) + U^*| \tag{3.45}
\end{aligned}$$

A partir da equação (3.45), tem-se, primeiramente,  $U^* > 0$ , ou seja, sempre há concentração de células, e segundo, o maior valor de  $A^*(\alpha, d(x, t)) = 1$ . Agora deve-se analisar  $H(\theta)$  e  $F(\theta)$  para determinar quando a função é maior ou igual a zero dentro do intervalo de 0 até  $2\pi$ .

Para  $H(\theta)$  tem-se,

$$H(\theta) \geq 0$$

$$(1 - e^{i\theta})\nu^- - (1 - e^{-i\theta})\nu^+ \geq 0$$

Caso  $v^* \geq 0$ , então  $\nu^- = 0$

$$-(1 - e^{-i\theta})v^* \geq 0$$

$$-v^* + v^*e^{-i\theta} \geq 0$$

$$v^*e^{-i\theta} \geq v^*$$

$$e^{-i\theta} \geq 1,$$

mas  $e^{-i\theta} = -i\text{sen}(\theta) + \cos(\theta)$  então

$$-i\text{sen}(\theta) + \cos(\theta) \geq 1$$

considerando apenas a parte real temos,

$$\cos(\theta) \geq 1$$

$$\theta \geq \arccos(1)$$

$$\theta \geq 2n\pi \quad n = 0, 1, 2, 3, \dots$$

Caso  $v^* \leq 0$ , então  $\nu^+ = 0$

$$(1 - e^{i\theta})v^* \geq 0$$

$$v^* - v^*e^{-i\theta} \geq 0$$

$$-v^*e^{-i\theta} \geq -v^*$$

$$e^{-i\theta} \leq 1,$$

mas  $e^{i\theta} = i\text{sen}(\theta) + \cos(\theta)$  então

$$i\text{sen}(\theta) + \cos(\theta) \geq 1$$

considerando apenas a parte real temos,

$$\cos(\theta) \leq 1$$

$$\theta \leq \arccos(1)$$

$$\theta \leq \pi(2n + 1) \quad n = 0, 1, 2, 3, \dots$$

Para  $F(\theta)$  tem-se

$$F(\theta) \geq 0$$

$$2\lambda(1 - \cos(\theta)) - \tau \geq 0$$

$$2\lambda(1 - \cos(\theta)) \geq \tau$$

$$1 - \cos(\theta) \geq \frac{\tau}{2\lambda}$$

$$\cos(\theta) \leq 1 - \frac{\tau}{2\lambda}$$

$$\theta \leq \arccos\left(1 - \frac{\tau}{2\lambda}\right)$$

Portanto, para valores de  $\theta \leq \arccos\left(1 - \frac{\tau}{2\lambda}\right)$  é garantido que a inequação (3.45) é sempre positiva.

Na Figura 3.1 mostra-se o gráfico do fator de crescimento (3.45) para o modelo reativo-advectivo-difusivo.

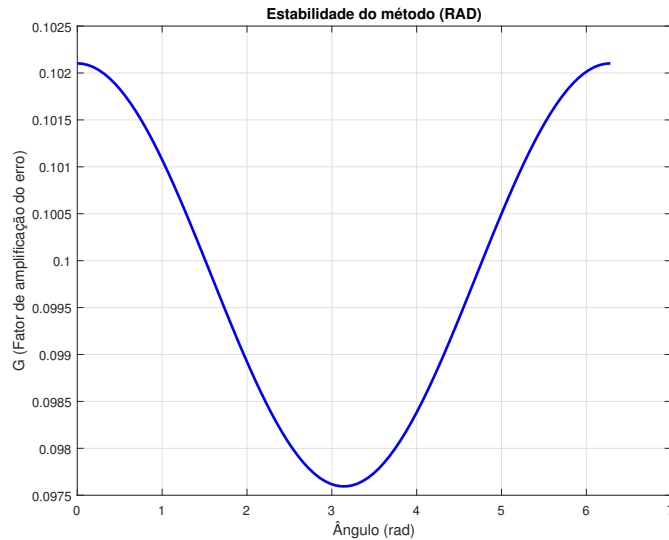


Figura 3.1: Fator de crescimento do erro  $|G|$  para equação RAD 1D.

### 3.3.1 Consistência

Ao avaliar a estabilidade do método de diferenças finitas também é importante verificar a sua consistência. De acordo com Neto, Valda e Lopes[28], uma equação de diferença finita (EDF) é dita consistente com uma equação diferencial parcial (EDP), se a diferença entre a EDF e a EDP, ou seja, o erro de truncamento desaparece conforme o espaçamento  $\Delta x$  da rede tende a zero, ou seja, refinamento da rede nodal.



A técnica para avaliar a consistência envolve uma equação diferencial parcial que é resolvida por diferenças finitas. A equação obtida é chamada de equação diferencial modificada (EDM). Segundo Neto, Valda e Lopes[28], a EDM é determinada expressando cada termo da equação de diferenças finitas em uma série Taylor. Tendendo os espaçamentos a zero, por consequência, a EDF será transformada em uma EDP.

Para analisar a consistência da equação de diferenças finitas dada por

$$-\lambda U_{i-1}^{k+1} + P(U_i^k)U_i^{k+1} - \lambda U_{i+1}^{k+1} = S^+ U_{i-1}^k + R U_i^k + S^- U_{i+1}^k \quad (3.46)$$

onde  $P(U_i^k) = 1 + 2\lambda - \tau A^*(\alpha, d(x, t)) + 2\tau U_i^k$ ,  $R = 1 - 2\lambda + \tau A^*(\alpha, d(x, t)) - \nu^+ + \nu^-$ ,  $S^+ = \lambda + \nu^+$ ,  $S^- = \lambda - \nu^-$ ,  $\lambda = \frac{D^* \Delta t}{2\Delta x^2}$  e  $\nu^\pm = \frac{v^\pm \Delta t}{\Delta x}$  é necessário fazer as seguintes expansões por série de Taylor, como segue:

$$\left\{ \begin{array}{l} U_{i+1}^k = u(x_{i+1}, t_k) = u(x_i, t_k) + \Delta x \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\Delta x^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + O(\Delta x^3) \\ U_{i-1}^k = u(x_{i-1}, t_k) = u(x_i, t_k) - \Delta x \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\Delta x^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + O(\Delta x^3) \\ U_i^k = u(x_i, t_k) = u(x_i, t_k) + \Delta t \frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\Delta t^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} + O(\Delta t^3) \\ U_{i+1}^{k+1} = u(x_{i+1}, t_{k+1}) = u(x_i, t_k) + \Delta t \frac{\partial u}{\partial t} + \Delta x \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\Delta t^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} + \\ \quad + \frac{\Delta x^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + O(\Delta t^3) + O(\Delta x^3) \\ U_{i-1}^{k+1} = u(x_{i-1}, t_{k+1}) = u(x_i, t_k) + \Delta t \frac{\partial u}{\partial t} - \Delta x \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\Delta t^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} + \\ \quad + \frac{\Delta x^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + O(\Delta t^3) + O(\Delta x^3) \end{array} \right. \quad (3.47)$$

Substituindo a equação (3.47) em (3.46), obtém-se

$$\begin{aligned} & -\lambda \left( u(x_i, t_k) + \Delta t \frac{\partial u}{\partial t} - \Delta x \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\Delta t^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} + \frac{\Delta x^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + O(\Delta t^3) + O(\Delta x^3) \right) + \\ & \quad + P(U_i^k) \left( u(x_i, t_k) + \Delta t \frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\Delta t^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} + O(\Delta t^3) \right) + \\ & -\lambda \left( u(x_i, t_k) + \Delta t \frac{\partial u}{\partial t} + \Delta x \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\Delta t^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} + \frac{\Delta x^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + O(\Delta t^3) + O(\Delta x^3) \right) = \quad (3.48) \\ & \quad S^+ \left( u(x_i, t_k) - \Delta x \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\Delta x^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + O(\Delta x^3) \right) + R u(x_i, t_k) + \\ & \quad + S^- \left( u(x_i, t_k) + \Delta x \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\Delta x^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + O(\Delta x^3) \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& -\lambda \left( u(x_i, t_k) + \Delta t \frac{\partial u}{\partial t} - \Delta x \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\Delta t^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} + \frac{\Delta x^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + O(\Delta t^3) + O(\Delta x^3) \right) + \\
& + (1 + 2\lambda - \tau A^* + 2\tau u(x_i, t_k)) \left( u(x_i, t_k) + \Delta t \frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\Delta t^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} + O(\Delta t^3) \right) + \\
& -\lambda \left( u(x_i, t_k) + \Delta t \frac{\partial u}{\partial t} + \Delta x \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\Delta t^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} + \frac{\Delta x^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + O(\Delta t^3) + O(\Delta x^3) \right) = \\
& (\lambda + \nu^+) \left( u(x_i, t_k) - \Delta x \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\Delta x^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + O(\Delta x^3) \right) + \\
& + (1 - 2\lambda + \tau A^* - \nu^+ + \nu^-) u(x_i, t_k) + \\
& + (\lambda - \nu^-) \left( u(x_i, t_k) + \Delta x \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\Delta x^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + O(\Delta x^3) \right)
\end{aligned} \tag{3.49}$$

Para resolver a equação (3.49), primeiro deve-se expandir os termos  $P(U_i^k)$ ,  $R$ ,  $S^+$  e  $S^-$  da equação (3.48), segundo, agrupar cada termo que dependa de  $\lambda$ ,  $\nu^+$  e  $\nu^-$ , depois, simplificar os elementos provenientes da série de Taylor e, por fim, substituir os valores de  $\lambda$ ,  $\nu^+$  e  $\nu^-$ , e simplificar cada termo. Assim, obtém-se:

$$\begin{aligned}
& D^* \left( \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + O(\Delta x^2) \right) - v^- \left( \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\Delta x^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + O(\Delta x^2) \right) + \\
& + v^+ \left( -\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\Delta x^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + O(\Delta x^2) \right) + u(x_i, t_k) A(\alpha, d(x, t)) - \frac{\partial u}{\partial t} - \frac{\Delta t^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} - O(\Delta t^2) + \\
& - u(x_i, t_k) \left( u(x_i, t_k) + \Delta t \frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\Delta t^2}{2!} \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} + O(\Delta t^3) \right) = 0
\end{aligned} \tag{3.50}$$

Para  $\Delta x \rightarrow 0$  e  $\Delta t \rightarrow 0$ , têm-se:

$$\begin{aligned}
& D^* \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - v^- \frac{\partial u}{\partial x} - v^+ \frac{\partial u}{\partial x} + u(x, t) A(\alpha, d(x, t)) - \frac{\partial u}{\partial t} - u^2 = 0 \\
& \frac{\partial u}{\partial t} = D^* \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - (v^- + v^+) \frac{\partial u}{\partial x} + u(x, t) A(\alpha, d(x, t)) - u^2
\end{aligned}$$

mas  $(v^- + v^+) = v^*$ , assim,

$$\boxed{\frac{\partial u}{\partial t} = D^* \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - v^* \frac{\partial u}{\partial x} + u(A(\alpha, d(x, t)) - u)}$$

que é justamente a equação difusiva-advectiva-reativa (3.16). Portanto, conclui-se que, se a EDF (3.46) é consistente e estável, portanto o método é convergente.

### 3.4 Simulação do crescimento do glioma em resposta à radioterapia

Foi simulado o crescimento e tratamento de um tumor virtual com uma variedade de horários de tratamento e distribuições de doses, bem como se investigou as diferenças na resposta utilizando métricas diferentes. A simulação é baseada nos resultados prescritos por Swanson et al.[7] e Silva et al.[20]. Os parâmetros computacionais durante a simulação são: o numero de nós na malha  $M = 1400$ , o passo espacial  $\Delta x = Lx/M = 0,014$  e o passo temporal  $\Delta t = 0,0011$ . Os seguintes parâmetros do modelo de crescimento do glioma foram utilizados:

- Raio inicial,  $R_0 = 1,41$  cm;
- Taxa de difusão constante,  $D = 3,9 \times 10^{-5}$  cm<sup>2</sup>/dia
- Taxa de proliferação,  $g = 0,0453$ /dia;
- Parâmetro de sensibilidade a dose,  $\alpha = 0,0305$  Gy<sup>-1</sup>;
- Parâmetro de sensibilidade do tecido ao fracionamento da dose  $\alpha/\beta = 10$ ;
- Limite de concentração celular,  $u_{max} = 4,2 \times 10^8$  células/cm<sup>3</sup>;
- Taxa de migração celular,  $v = 0,01$  cm/dias.

Além disso, foram considerados 5 cenários possíveis para a probabilidade de sobrevivência das células cancerígenas, equação (3.54). O primeiro caso (padrão) a região ( $\iota = 0$  e  $\kappa = 1$ ), o segundo caso ( $\iota = 0,2$  e  $\kappa = 0,4$ ), o terceiro ( $\iota = 0,2$  e  $\kappa = 0,8$ ), o quarto ( $\iota = 0,5$  e  $\kappa = 0,4$ ) e o quinto ( $\iota = 0,5$  e  $\kappa = 0,8$ ). Cabe realçar que  $\iota$  e  $\kappa$  são valores percentuais da margem de segurança e dose fracionária, respectivamente.

Nas simulações em resposta à radioterapia, deste trabalho, obtém-se três resultados relevantes que são a distribuição da concentração, o crescimento do diâmetro, a concentração máxima do tumor temporalmente. Com base na Seção 2.4, durante a simulação são considerados os esquemas de fracionamento conforme os trabalhos de Swanson et al.[7] e Silva et al.[20], pois há resultados para serem comparados e são úteis para validação do modelo descrito na Seção 3.2.2.

#### Esquema de fracionamento:

- DOT = 0 dia – Não há tratamento.

- DOT = 1 dia —Dose de 60 Gy aplicado em um único dia e 4,2 Gy de reforço administrada no dia seguinte.
- DOT = 3 dias —Dose de 20 Gy aplicada em 3 frações diárias sem reforço.
- DOT = 5 dias —Dose de 12,2 Gy aplicada em 5 frações diárias e 3,2 Gy de reforço administrada no sexto dia.
- DOT = 10 dias (2 semanas de tratamento) —Dose de 6 Gy aplicada em 5 frações diárias a cada semana, sem dose de reforço.
- DOT = 15 dias (3 semanas de tratamento) —Dose de 2,8 Gy aplicadas diariamente na primeira semana; Dose de 3,5 Gy administrada diariamente na segunda semana; Dose de 6,5 Gy aplicadas diariamente na terceira semana; sem dose de reforço.
- DOT = 25 dias (5 semanas de tratamento) —Dose de 2,0 Gy aplicadas diariamente na primeira semana; Dose de 2,9 Gy administrada diariamente na segunda e terceira semana; Dose de 3,0 Gy aplicadas diariamente na quarta semana e doses de 2,0 Gy na quinta semana; sem dose de reforço.
- DOT = 35 dias (7 semanas de tratamento) —Dose de 1,8 Gy aplicados diariamente durante todos os cinco dias de cada semana; sem dose de reforço.

Foi considerado nestas simulações as prescrições de doses únicas e diárias, mencionadas na Seção 2.4, ou seja, dose máxima no total de 61,2 Gy + 5% administrada durante 5 dias da semana, com os fins de semana livre.

### 3.4.1 Simulação dos modelos unidimensionais (1D)

Nesta simulação são utilizados os modelos adimensionais e unidimensionais apresentados nas equações (3.16) e (3.18) assumindo as seguintes condições iniciais:

Primeiramente, uma distribuição normal das células tumorais

$$u_1(x, 0) = L^3 e^{-100(x/L)^2}, \quad L = 20 \text{ cm} \quad (3.51)$$

onde  $L$  é o comprimento do domínio.

Esta condição inicial é a mesma utilizada por Swanson et al.[7] e Silva et al.[20].

Segundo, é uma condição inicial proposta neste trabalho, consistindo em uma função linear por partes. A ideia é avaliar o comportamento do modelo para uma condição inicial

diferente de uma distribuição.

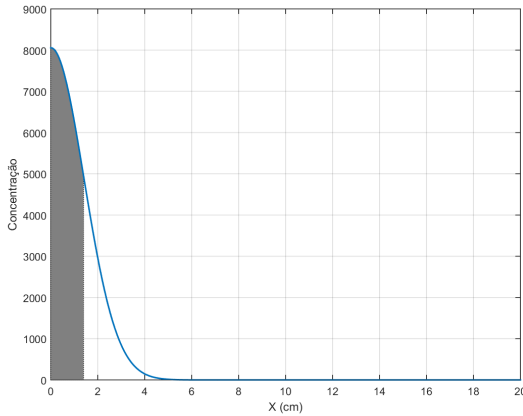
$$u_2(x, 0) = \begin{cases} U_0 & \text{se } 0 \leq x \leq x_m \\ \left(\frac{U_0 - Limiar}{x_m - x_l}\right)(x - x_m) + U_0 & \text{se } x_m < x \leq x_l \\ \left(\frac{Limiar - U_z}{x_l - x_z}\right)(x - x_l) + Limiar & \text{se } x_l < x \leq x_z \\ 0 & \text{se } x > x_z \end{cases} \quad \begin{matrix} (3.52a) \\ (3.52b) \\ (3.52c) \\ (3.52d) \end{matrix}$$

onde, para as concentrações tem-se  $Limiar = 0,6126 \times L^3$ ,  $U_0 = Limiar \times e^{100(1.41/L)^2}$ ,  $U_z = 0$ , enquanto para as posições, são  $x_m = 0,6$  cm,  $x_l = 1,41$  cm e  $x_z = 2$  cm. A condição de contorno para  $x = [0, L]$  é  $\hat{n} \frac{\partial u}{\partial x} = 0$ , por não haver metástase [7].

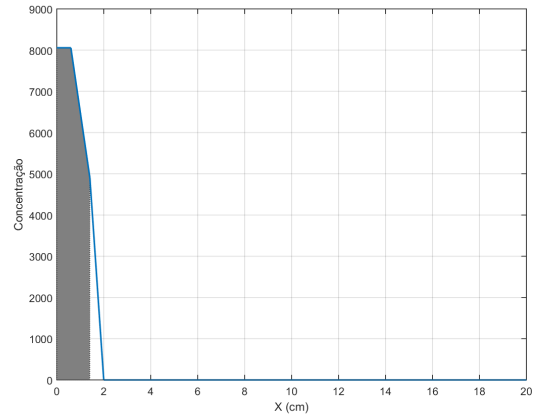
Foi empregado  $u_2(x, 0)$  com o intuito de avaliar os seguintes esquemas de fracionamento de dose DOT = 0 dia (sem terapia), DOT = 1 dia, DOT = 5 dias e DOT = 35 dias em  $x = 0$ . Com a condição  $u_2(x, 0)$  pode-se verificar como o modelo deforma a condição inicial. Note que se têm quatro partes, a primeira é uma constante,  $U_0$ , a segunda e terceira são linhas retas, mas com inclinações diferentes, a quarta parte não tem células cancerosas.

Figura 3.2 mostra as duas condições iniciais definidas pelas equações (3.51) e (3.52), além do raio inicial do tumor que corresponde à região hachurada. Esta região é determinada pela margem detectável do tumor. Em outras palavras, para concentrações menores que a margem detectável ( $Limiar$ ) o raio do tumor é considerado zero. Em cada instante de tempo o raio do tumor é calculado como

$$R(t^k) = \begin{cases} \max_i \{x_i\}, & \text{se } U_i^k \geq Limiar \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (3.53)$$



(a) Concentração inicial  $u_1(x, 0)$ .



(b) Concentração inicial  $u_2(x, 0)$ .

Figura 3.2: Condições iniciais com a margem detectável do tumor.

Para resultados mais completos foram realizados as simulações para o tumor nas seguintes posições do domínio  $x = 0$  cm, localizado à esquerda,  $x = 10$  cm (centro) e  $x = 20$  cm (direita) usando os esquemas de fracionamento e parâmetros já definidos em seções anteriores.

Além disso, para ter melhor controle das doses fracionárias, o domínio cerebral,  $x$ , foi particionado em 3 regiões  $\Omega$ :

- $\Omega_1$  = toda região detectável do tumor, ou seja, toda concentração celular com valor maior que o valor da margem de detecção.
- $\Omega_2$  = margem de segurança, é a região entre a concentração de células tumorais não assistidas pela margem de detecção e as células saudas. Definida com um percentual da margem de detecção,  $\iota \cdot Limiar$ , onde  $0 \leq \iota \leq 1$ .
- $\Omega_3$  = toda região sadia do cérebro.

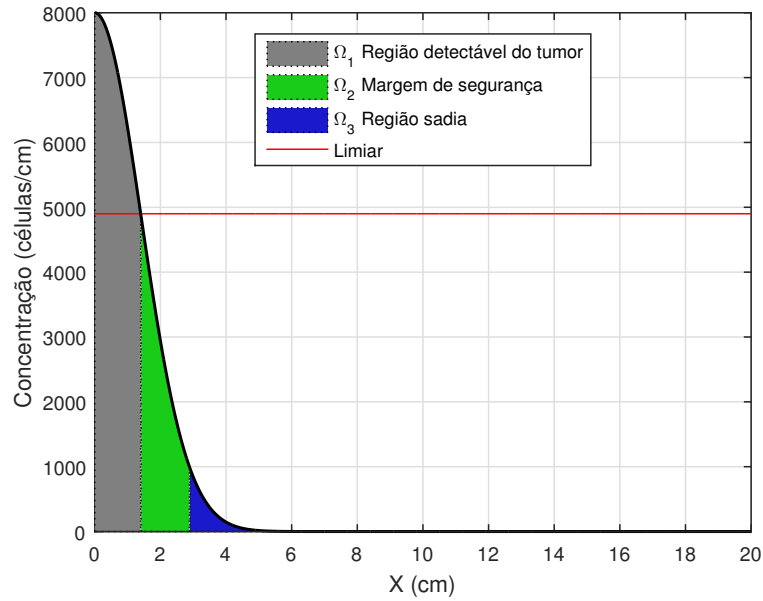


Figura 3.3: Dose por regiões

Portanto a região  $\Omega_1$  deve receber uma dose fracionária “cheia/completa” ( $d(x, t)$ ) durante o tratamento, visto que é a região onde se concentra o tumor, enquanto que, a região  $\Omega_2$  deve receber uma dose fracionada “parcial”,  $\kappa \cdot d(x, t)$ , onde  $0 \leq \kappa \leq 1$ , durante o tratamento e por fim a região  $\Omega_3$  não recebe dose alguma durante o tratamento. Sendo assim, portanto, a probabilidade de sobrevivência  $S$  pode ser reescrita da seguinte maneira

$$S(\alpha, d(x, t)) = \sum_{i=1}^3 \Omega_i e^{-(\alpha \kappa_i \cdot d + \beta d^2)}. \quad (3.54)$$

# Capítulo 4

## Resultados

Neste capítulo são apresentados os resultados obtido para simulação do crescimento do glioma em resposta à radioterapia utilizando os esquemas numéricos desenvolvidos nas Seções 3.2.1 e 3.2.2. O objetivo é comparar os resultados dos modelos com e sem advecção e avaliar como o limiar de concentração das células tumoral e como a advecção influenciou cada um dos modelos, além de observar a evolução do diâmetro do tumor em relação à variação dos parâmetros do modelo.

Nas Seções 4.1, 4.2 e 4.3 apresentam-se um comparativo entre os modelos desenvolvidos nas seções 3.2.1 e 3.2.2, sendo o primeiro a equação (3.16) reativo-advectivo-difusivo (RAD) e a segunda a equação (3.18) reativo-difusivo (RD). Ambos os modelos foram simulados com os esquemas de fracionamento da Seção 3.4. Foram feitas observações das simulações do tratamento para um período de 80 dias.

Para facilitar o entendimento dos resultados foram gerados gráficos comparativos entre os modelos, primeiramente comparando concentração final das células do tumor, depois são comparados o diâmetro e, por fim, a concentração máxima por dia do tumor.

### 4.1 Resultados - concentração das células tumorais

#### **DOT = 0 dia (sem terapia):**

Nas Figuras 4.1 e 4.2 é apresentada a concentração final das células do tumor, para o esquema de fracionamento DOT = 0 dia (sem terapia), para as condições iniciais  $u_1(x, 0)$  e  $u_2(x, 0)$ , respectivamente. É notável que, tanto o pico quanto a base no modelo RAD para o Figura 4.1b é maior que na Figura 4.1a. A justificativa para essa diferença se dá pelo fato que o modelo RAD ser bem mais dispersivo devido ao termo de migração celular

presente no mesmo, o qual colabora em uma maior expansão do tumor se comparado com o modelo RD.

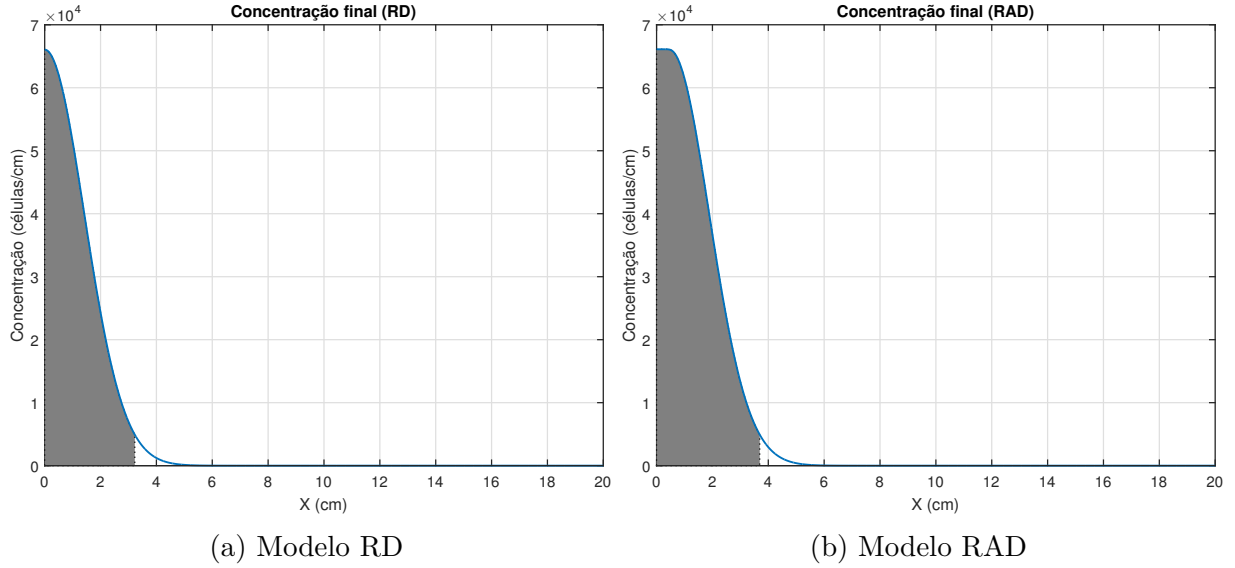


Figura 4.1: Concentração de células tumorais ( $u_1(x, 0)$ ). Caso sem terapia.

Observa-se também que na condição inicial dada na Figura 3.2b, há pontos de descontinuidade a cada região para a derivada  $u_2(x, 0)$ , entretanto, no instante final (após 80 dias) as descontinuidades suavizam-se em ambos os modelos.

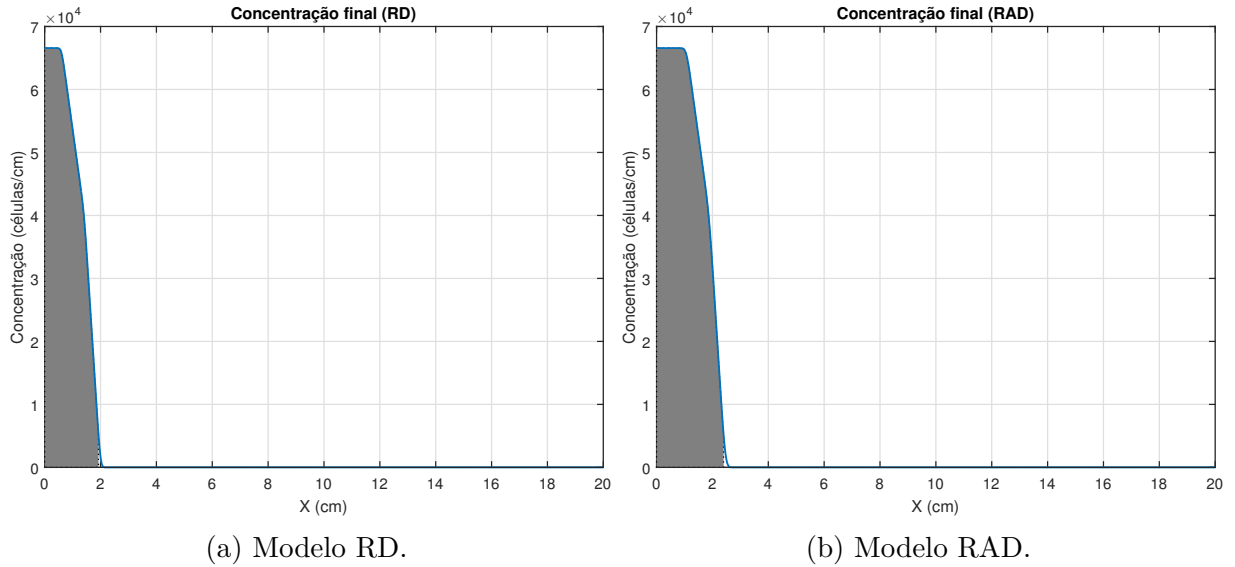


Figura 4.2: Concentração de células tumorais ( $u_2(x, 0)$ ). Caso sem terapia.

**DOT = 1 dia:**

Para o esquema de tratamento DOT = 1 dia, os gráficos de concentração de células tumorais ao passo de 80 dias, condição inicial  $u_1(x, 0)$ , são exibidos na Figura 4.3.



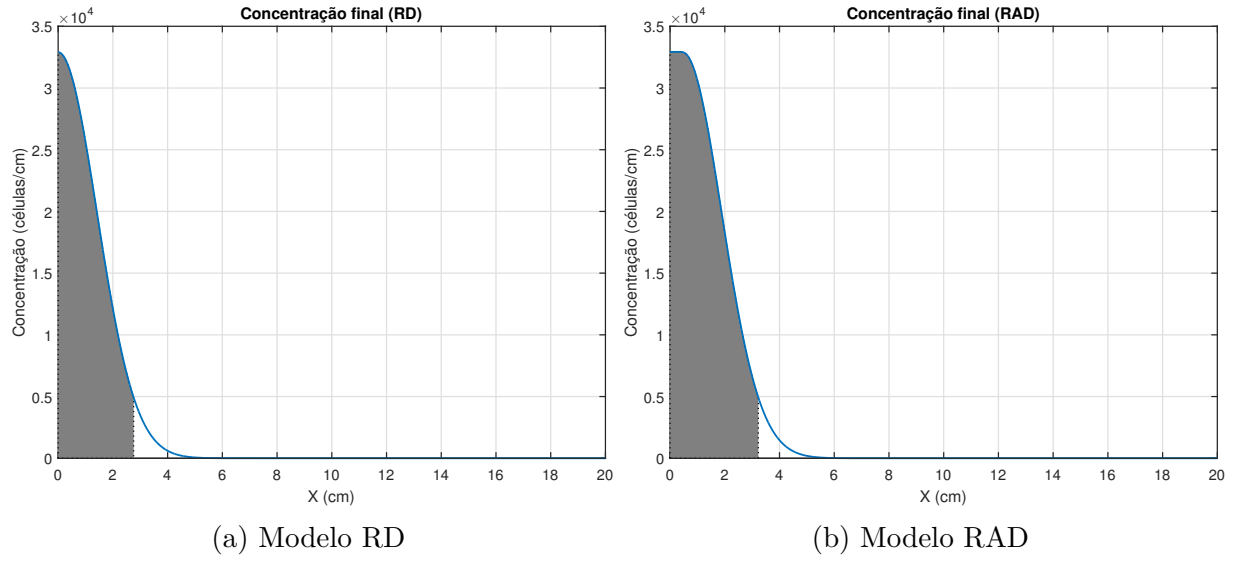


Figura 4.3: Concentração de células tumorais ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 1 dia.

Ao comparar as Figuras 4.1 e 4.2 com as Figuras 4.3 e 4.4 observa-se não só uma diminuição da concentração celular entre DOT = 1 dia e o caso sem terapia, visto que aplicado o tratamento, mas também a manutenção do formato da curva, ou seja, para a Figura 4.3a o topo é estreito, enquanto na Figura 4.3b o topo é achatado. Também manteve-se a mesma ordem de grandeza. Este comportamento era esperado, visto que o tratamento com dose única tem pouca eficiência se comparado com os demais. Além disso, comparando-se as bases de ambos os gráficos podem-se observar que a área hachurada pouco mudou.

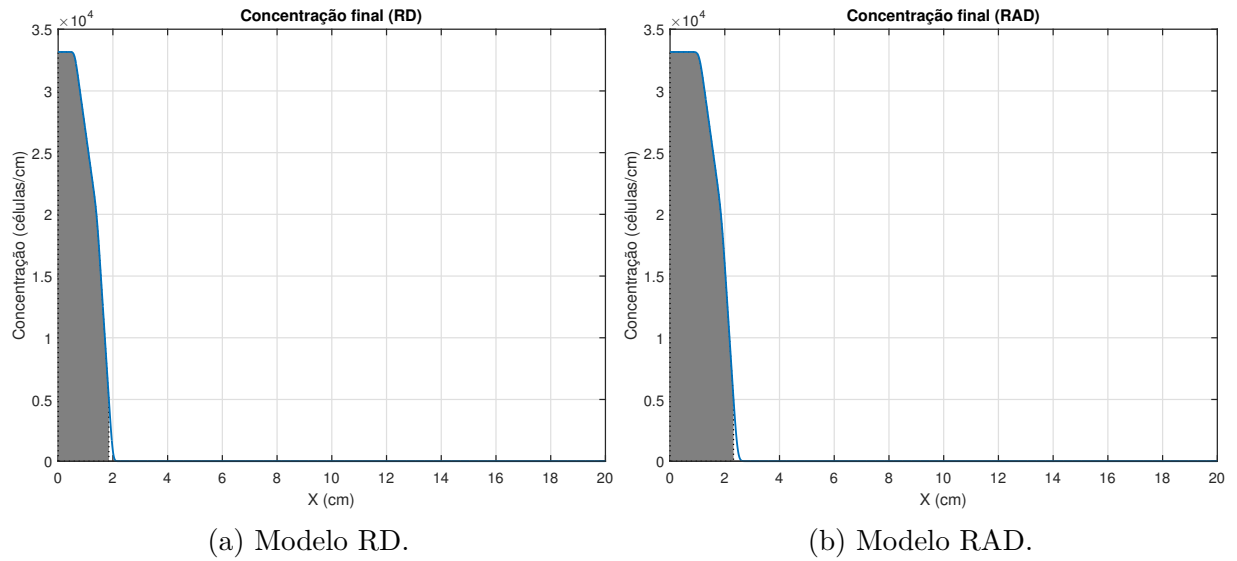


Figura 4.4: Concentração de células tumorais ( $u_2(x, 0)$ ). Caso DOT = 1 dia.

Pode-se observar nas Figuras 4.5a e 4.5b que as concentrações celulares são as mesmas

apresentadas na Figura 4.3, o que era esperado, visto que, a concentração não depende da posição do tumor no cérebro.

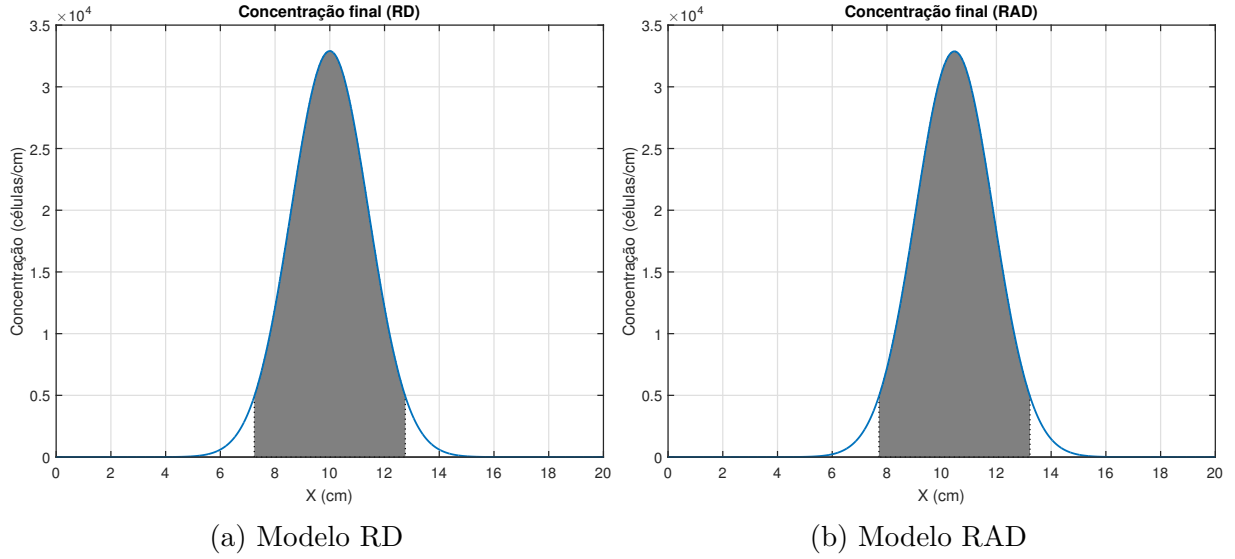


Figura 4.5: Concentração de células tumorais ( $u_1(x, 0)$ ) em  $x = 10$  cm. Caso DOT = 1 dia.

Diferente da Figura 4.3, as curvas na Figura 4.5 possuem o mesmo formato, porém, não estão na mesma posição, a Figura 4.5b está deslocado à direita do centro  $x = 10$  cm. Assim supõem-se que a taxa de migração celular  $v$  é a responsável por não só deformar a curva de concentração, mas também deslocá-la para uma direção preferencial de crescimento. Na Figura 4.6 apresenta-se a concentração final do tumor localizado em  $x = 20$  cm.

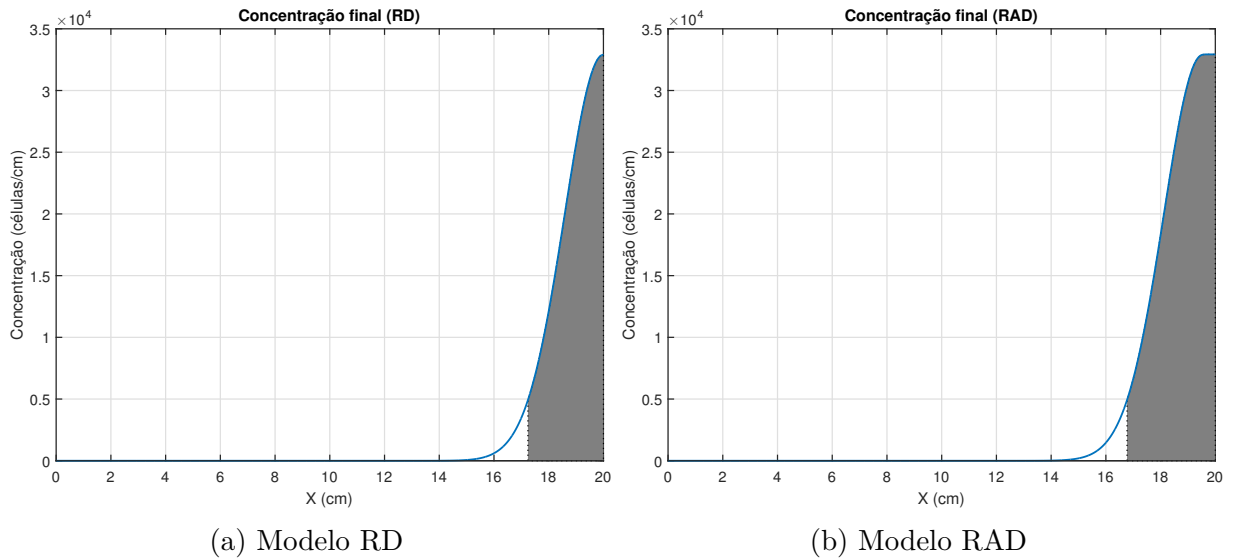


Figura 4.6: Concentração de células tumorais ( $u_1(x, 0)$ ) em  $x = 20$  cm. Caso DOT = 1 dia.

**DOT = 3 dias:**

No esquema de tratamento DOT = 3 dias os gráficos de concentração de células

tumorais são exibidos na Figura 4.7, sendo este uma terapia sem reforço. Fazendo-se uma comparação entre as Figuras 4.7 e 4.3 observa-se uma diminuição do valor da concentração celular, principalmente na ordem de grandeza. Observa-se também a manutenção do formato da curva de ambos os modelos.

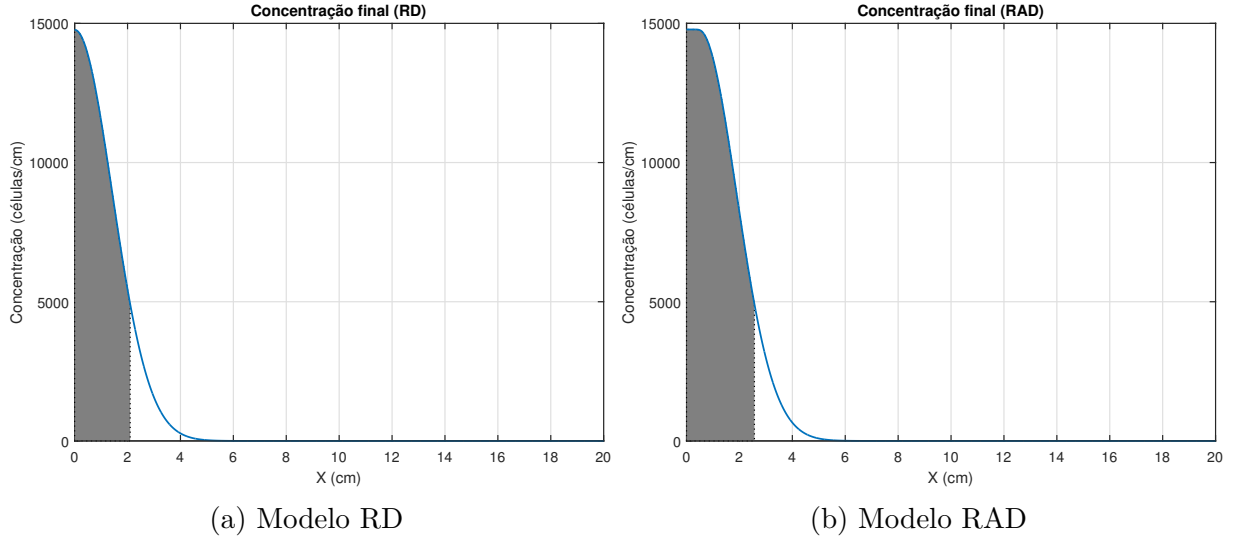


Figura 4.7: Concentração de células tumorais ( $u_1(x,0)$ ). Caso DOT = 3 dias.

**DOT = 5 dias:**

No esquema de tratamento DOT = 5 dias os gráficos de concentração de células tumorais no passo de tempo de 80 dias são exibidos na Figura 4.8.

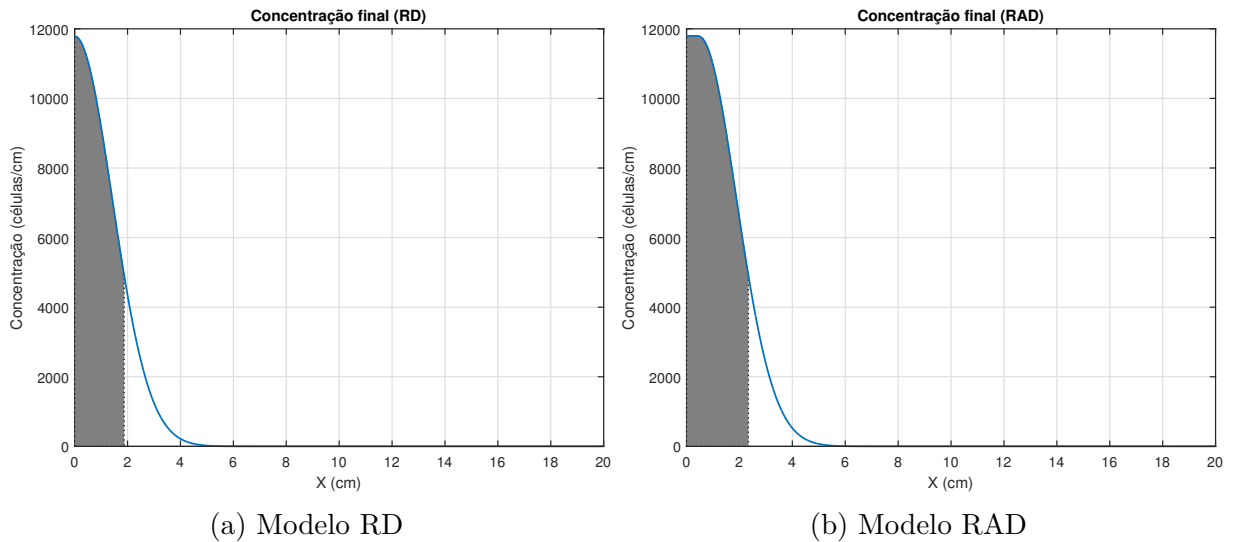


Figura 4.8: Concentração de células tumorais ( $u_1(x,0)$ ). Caso DOT = 5 dias.

Fazendo-se uma comparação entre as Figuras 4.8 e 4.3 observa-se não só uma diminuição drástica da concentração celular, devido ao tratamento mais extenso, mas também a

manutenção do formato da curva de ambos os modelos. Na Figura 4.9 apresenta-se o resultado da concentração celular para DOT = 5 dias em  $x = 10$  cm.

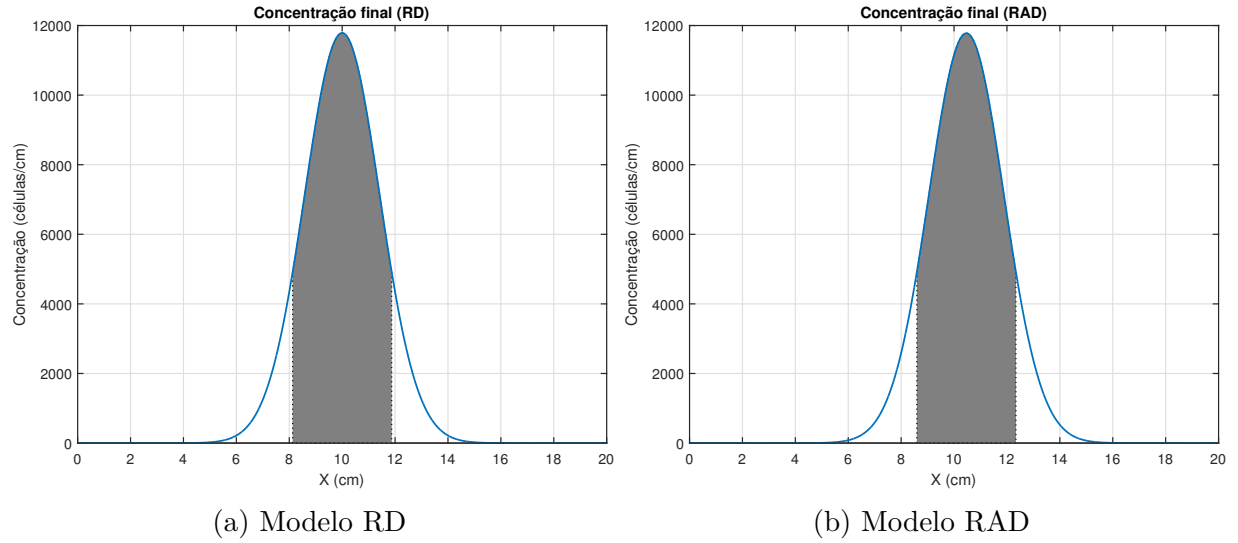


Figura 4.9: Concentração de células tumorais ( $u_1(x,0)$ ) em  $x = 10$  cm. Caso DOT = 5 dias.

Na Figura 4.10 tem-se a concentração final do tumor em  $x = 20$  cm, ou seja, à direita. Ao comparar com a Figura 4.8 tem-se que a concentração e a área hachurada possuem os mesmos valores, devido à isometria do modelo.

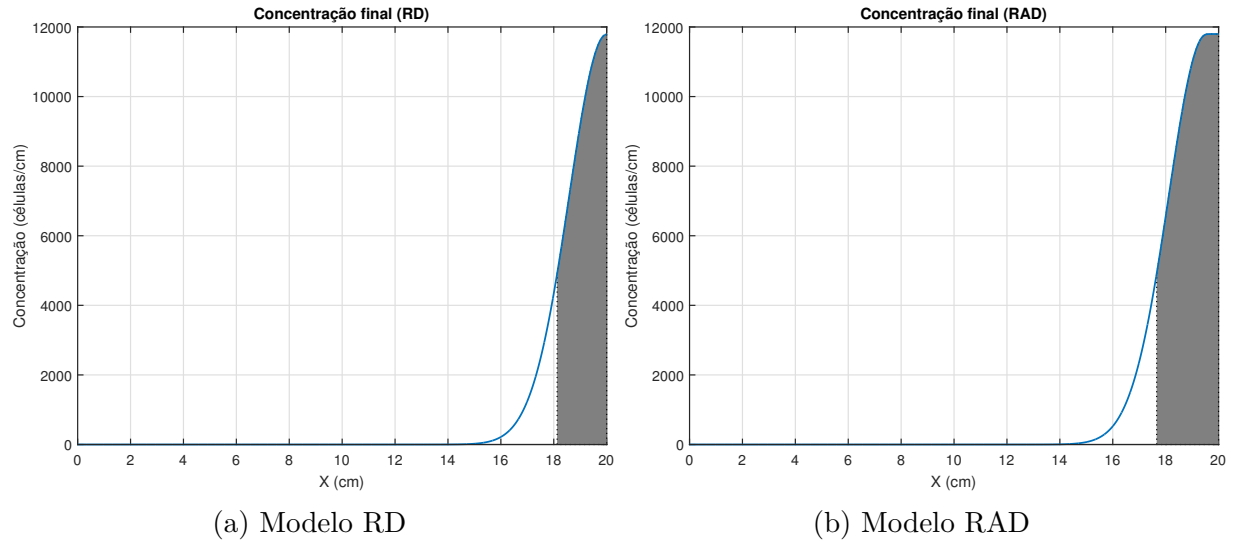


Figura 4.10: Concentração de células tumorais ( $u_1(x,0)$ ) em  $x = 20$  cm. Caso DOT = 5 dias.

Nas Figuras 4.11a e 4.11b verificam-se que a concentração celular em DOT = 5 dias são consideravelmente menores que o caso sem terapia. Confirma-se que, para esquema de fracionamento de dose DOT = 5 dias, obtêm-se os melhores resultados, ou seja, as menores concentrações celulares.

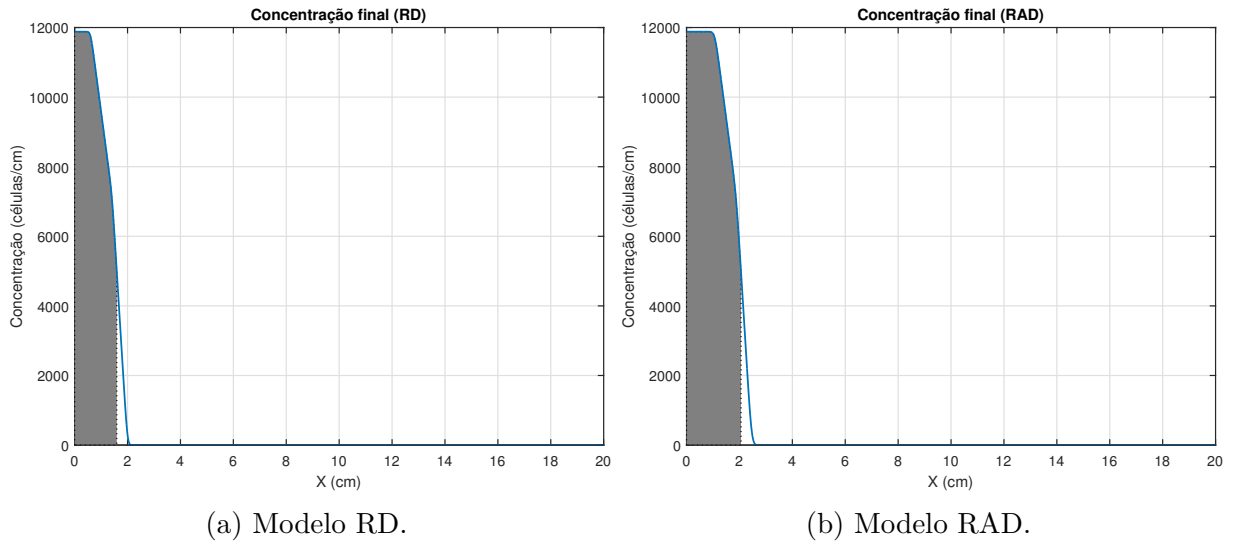


Figura 4.11: Concentração de células tumorais ( $u_2(x,0)$ ). Caso  $\text{DOT} = 5$  dias.

#### **DOT = 10 dias:**

O esquema de tratamento  $\text{DOT} = 10$  dias é administrado com doses constantes de 6 Gy a cada uma das 2 semanas, sendo este um tratamento sem dose de reforço. Os gráficos de concentração de células tumorais são exibidos na Figura 4.12. Observe que agora houve um aumento da concentração das células tumorais, implicando que este tratamento não é tão eficaz quanto o anterior.

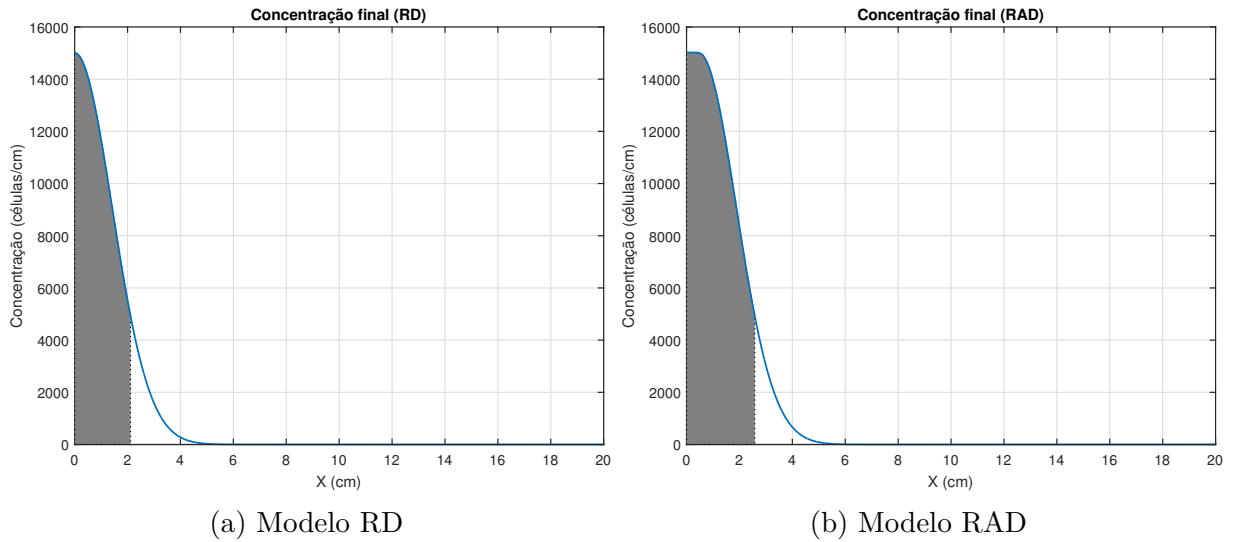


Figura 4.12: Concentração de células tumorais ( $u_1(x,0)$ ). Caso  $\text{DOT} = 10$  dias.

#### **DOT = 15 dias:**

O esquema de tratamento  $\text{DOT} = 15$  dias é administrado com doses crescentes a cada uma das 3 semanas, sendo este um tratamento sem dose de reforço. Os gráficos de concentração de células tumorais são exibidos na Figura 4.13. Observe que apresenta o

mesmo formato de curva das figuras anteriores, com a particularidade da concentração final de células do tumor ser semelhante à curva da Figura 4.7, apesar de os esquemas de tratamento serem diferentes. Manteve-se o aumento da concentração celular se comparado com a Figura 4.8.

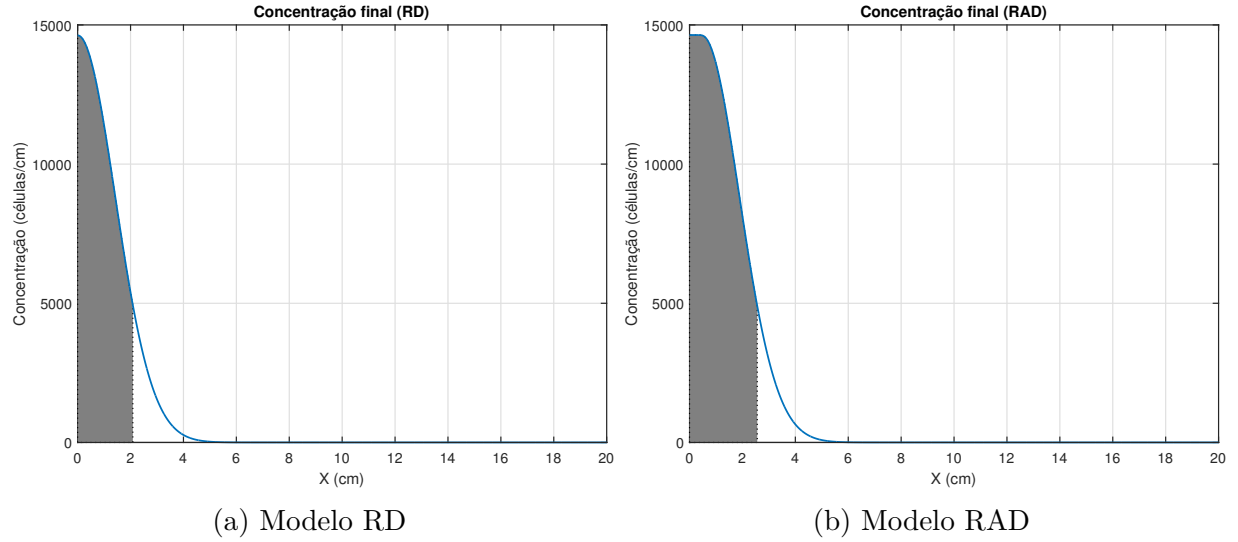


Figura 4.13: Concentração de células tumorais ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 15 dias.

#### DOT = 25 dias:

Para o caso em que o esquema de DOT = 25 dias, os resultados para a concentração de células tumorais são apresentados pela Figura 4.14, em que é obtido o mesmo comportamento identificado nos outros resultados, isto é, formato da curva de concentração das células tumorais diferentes para cada modelo. Entretanto, pode-se observar que a concentração celular continua a aumentar, apesar de manter a ordem de grandeza.

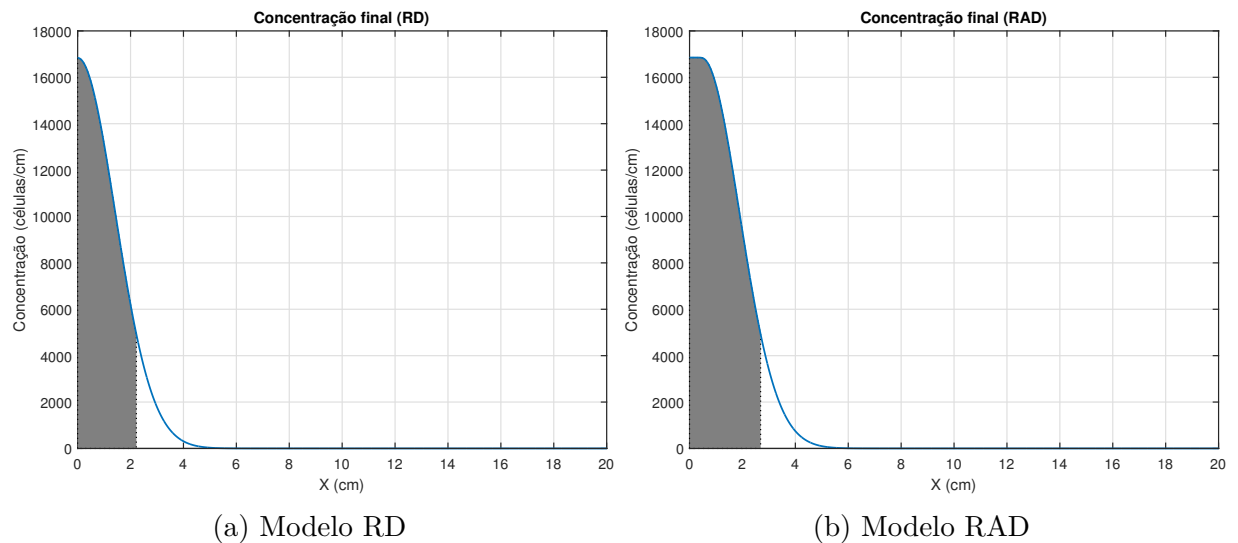


Figura 4.14: Concentração de células tumorais ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 25 dias.

**DOT = 35 dias:**

Por fim, o último esquema de tratamento, DOT = 35 dias, é administrado com doses constantes a cada uma das 7 semanas sendo este um tratamento sem dose de reforço. Os gráficos de concentração de células tumorais são exibidos na Figura 4.15, que apresentam a maior concentração celular entre os casos sujeitos ao tratamento.

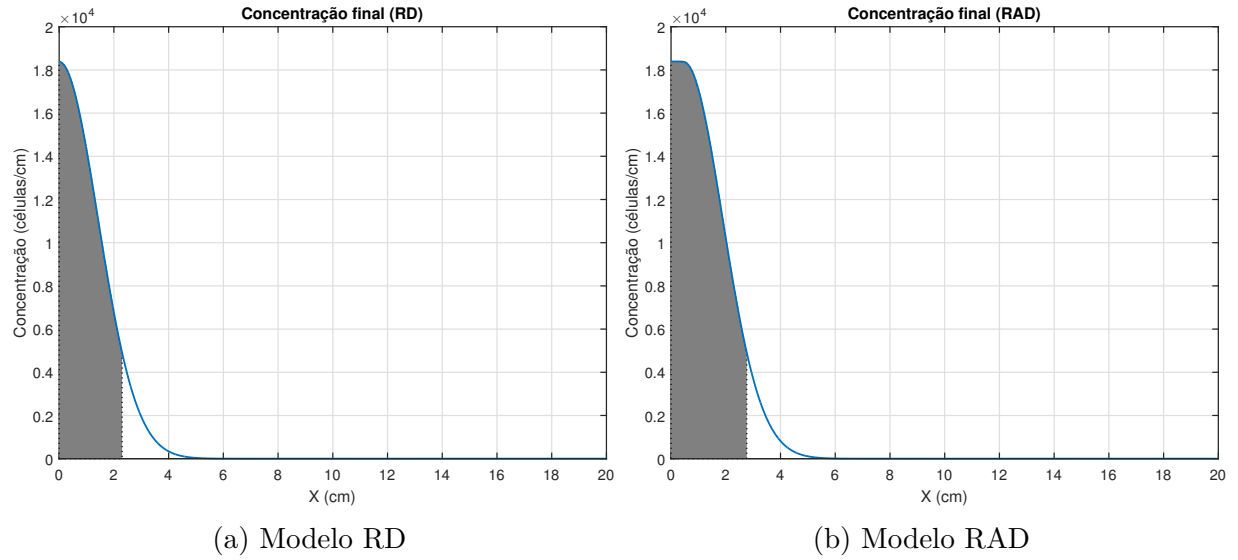


Figura 4.15: Concentração de células tumorais ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 35 dias.

Na Figura 4.16 é mostrada a concentração final das células do tumor localizado em  $x = 0$  cm para condição inicial  $u_2(x, 0)$ . Comparando as condições iniciais dadas pelas equações (3.51) e (3.52) verifica-se que  $u_2(x, 0)$  apresentou uma área hachurada menor em relação a  $u_1(x, 0)$ .

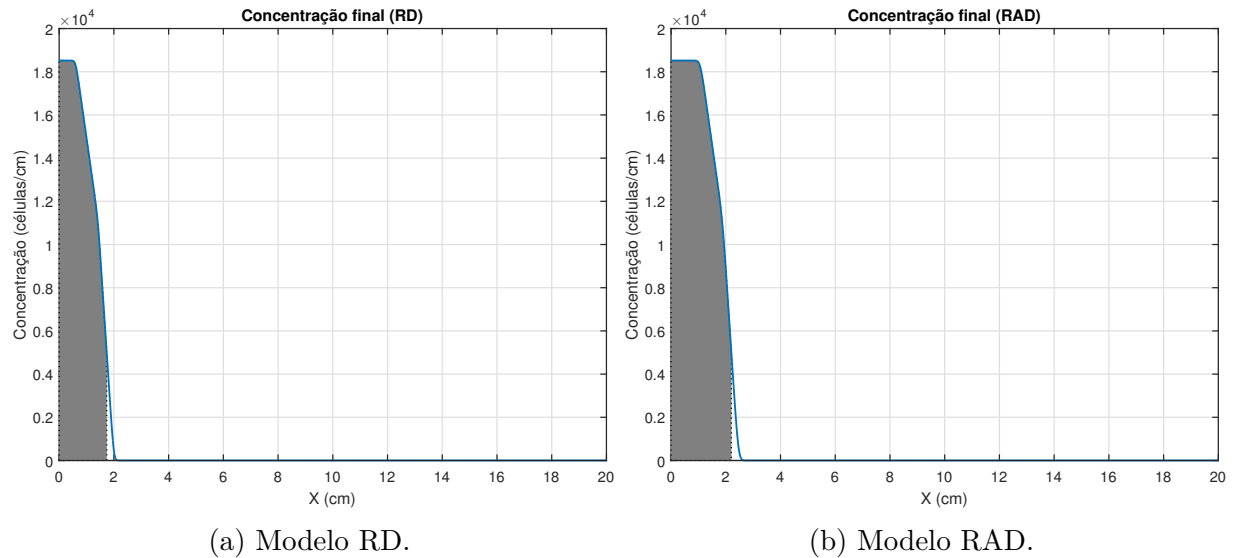


Figura 4.16: Concentração de células tumorais ( $u_2(x, 0)$ ). Caso DOT = 35 dias.

Ao comparar as Figuras 4.17b e 4.17a verifica-se o deslocar à direita, devido ao sentido preferencial da taxa de migração celular, para tumor centralizado no domínio do cérebro. Na Figura 4.18, tumor localizado à direita no domínio do cérebro, exibe-se resultados isométricos em relação à Figura 4.15.

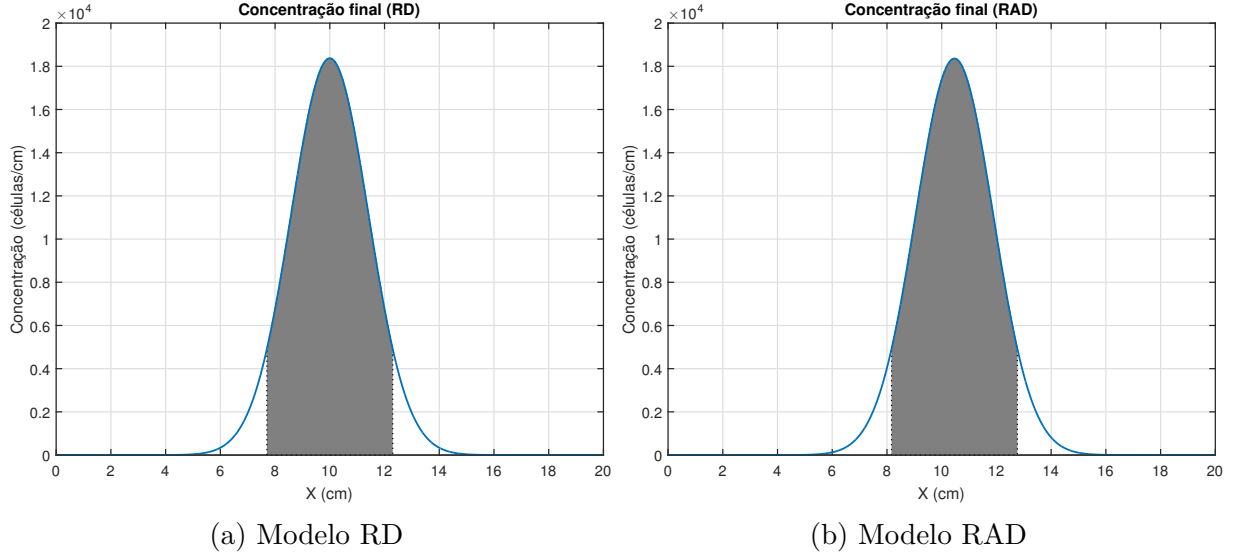


Figura 4.17: Concentração de células tumorais ( $u_1(x,0)$ ) em  $x = 10$  cm. Caso DOT = 35 dias.

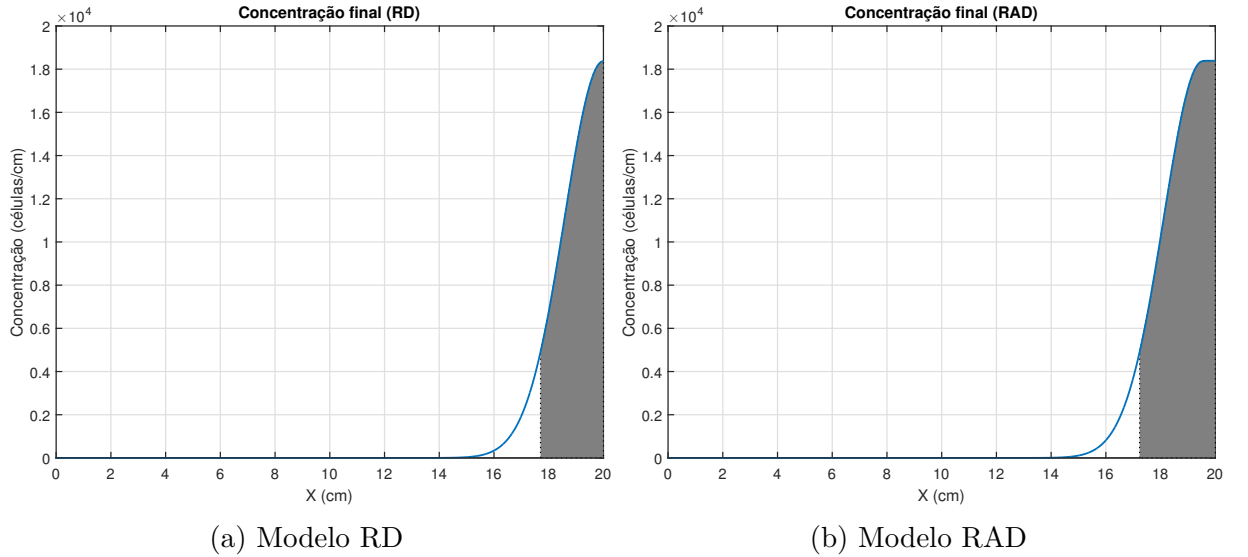


Figura 4.18: Concentração de células tumorais ( $u_1(x,0)$ ) em  $x = 20$  cm. Caso DOT = 35 dias.

Assim como os demais esquemas de fracionamento de dose, as curvas de concentração celular do tumor possuem formatos diferentes, apesar de manterem a concentração. Enquanto no modelo RAD ocorre deformação nos extremos, no modelo RD mantém o formato de uma distribuição bem localizada em qualquer ponto do domínio. A deformação que ocorre no modelo RAD, de certa maneira, está relacionada com a taxa de migração



das células do tumor, responsável por migrar as células do tumor para outras regiões, aumentando a dispersão no modelo.

Comparando os resultados exibidos nas figuras de concentração de células tumorais, para as condições iniciais dadas nas equações (3.52) e (3.51), inferi-se que, a curva de concentração final são similares e os valores de concentração final são os mesmos.

A partir dos resultados apresentados nesta seção para cada uma das terapias apresentadas na Seção 3.4 obtêm-se as seguintes conclusões:

- O modelo RAD é mais dispersivo que o modelo RD.
- A taxa de migração celular desloca a curva de concentração tumoral.
- Para o modelo RAD nos extremos do domínio a curva de concentração tumoral se deforma.
- Apesar de ambos os modelos terem a mesma concentração de células tumorais, no modelo RAD a quantidade de células totais é maior que no modelo RD, porém, o diâmetro do tumor cresce de maneira proporcional, assim, conservando a concentração celular.

## 4.2 Resultados - evolução do diâmetro do tumor

Nessa seção apresenta-se a evolução do tumor glioma diante a terapia. Nesta análise foram considerados não só as condições iniciais  $u_1(x, 0)$  e  $u_2(x, 0)$ , mas também os 5 cenários possíveis da probabilidade de sobrevivência das células cancerígenas, sendo o caso padrão  $\iota = 0$  e  $k = 1$ .

### **DOT = 0 dia (sem terapia):**

Nas Figuras 4.19a e 4.19b exibe-se a evolução do diâmetro do tumor ao longo dos dias. Como não há tratamento, o tumor cresce exponencialmente no tempo. Também pode-se confirmar que o diâmetro do tumor no modelo RAD é notavelmente maior que no modelo RD, e de fato o termo advectivo influenciou no crescimento do tumor. Nesta seção para todas as figuras sobre a evolução do diâmetro do tumor,  $R_0$  representa o viés para o raio inicial do tumor, indicando qual instante de tempo o tumor é maior ou menor que o raio inicial.

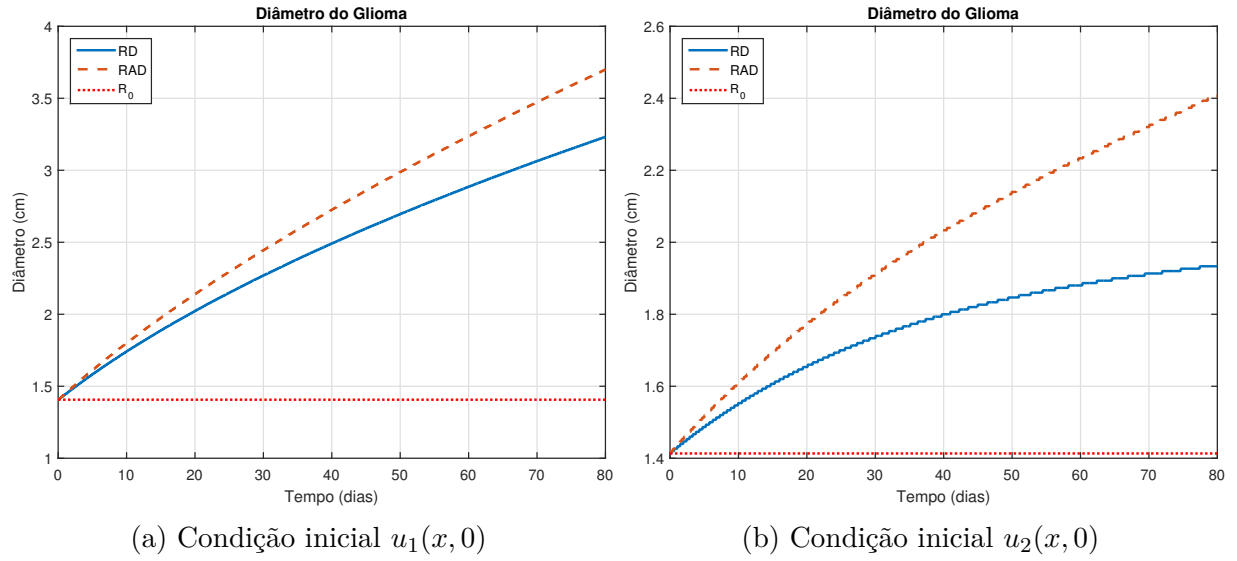


Figura 4.19: Evolução do diâmetro do tumor ( $u_1(x, 0)$ ). Caso sem terapia.

### DOT = 1 dia:

O diâmetro do tumor é calculado em cada passo de tempo a partir do gráfico da concentração de células tumorais, onde foi utilizada a margem detectável do tumor como limiar, ou seja, só a região hachurada em cinza entra no cálculo do tumor. Para o caso DOT = 1 dia, foi aplicada uma única dose de 60 Gy no primeiro dia e um reforço de 4,2 Gy no dia seguinte. Essa administração faz com que o diâmetro do tumor decresça até próximo de zero e, então, antes de 10 dias, volta a crescer exponencialmente. Nas Figuras 4.20 até 4.21b são apresentadas a evolução do diâmetro do tumor diante ao tratamento.

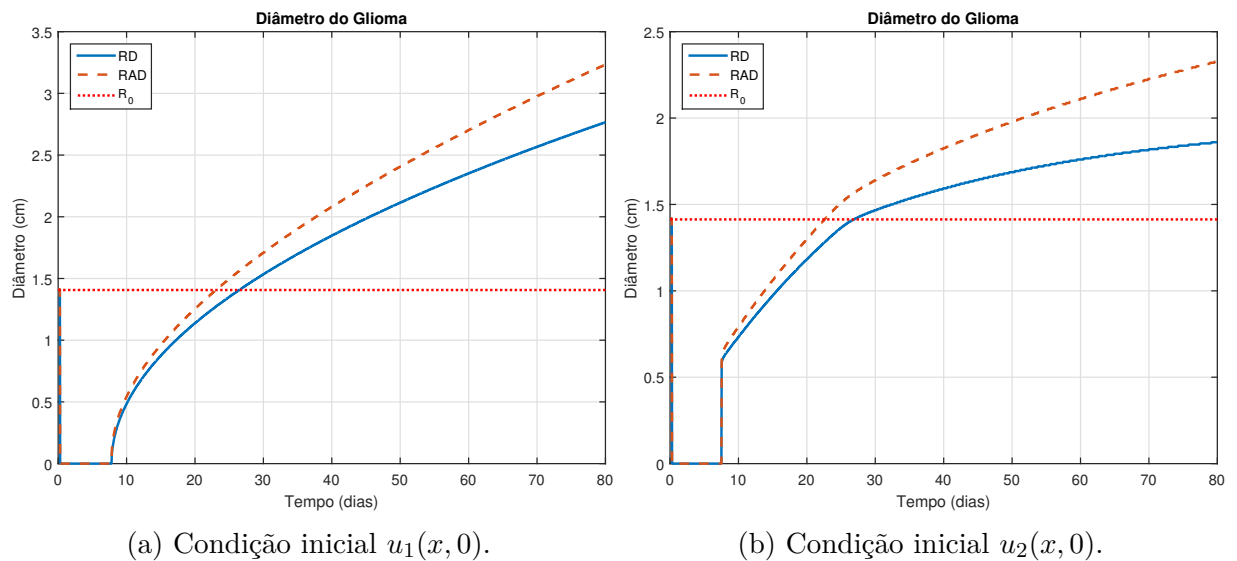
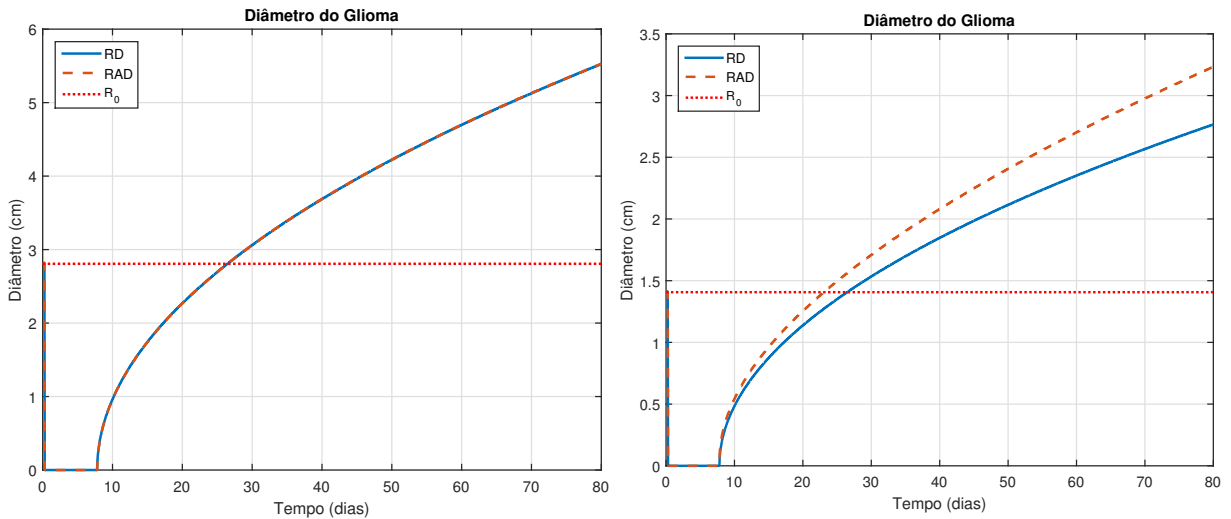


Figura 4.20: Evolução do diâmetro do tumor ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 1 dia.

Analisando a Figura 4.20b, é possível observar, para diâmetro do tumor, uma distinção

no formato da curva, tendo duas inclinações na curva após o período de tratamento. O comportamento do diâmetro do tumor é notavelmente diferente se comparado com 4.20a. Os dois períodos de crescimento estão relacionados com raio inicial do tumor  $R_0$ . Após o período de recessão, no momento de retomada, o crescimento é acelerado e, quando ultrapassa o raio inicial, a taxa de crescimento muda. Para o modelo RD o momento de “troca” na taxa é no ponto  $R_l = R_0$  (raio inicial), no modelo RAD o momento de “troca” é deslocado para um raio  $R_l$  maior que  $R_0$ .

Na Figura 4.21a o diâmetro final do tumor é naturalmente maior se comparado com a Figura 4.20, visto que, a curva de concentração celular pode se distribuir tanto à direita quanto à esquerda. Como foi mostrado na Figura 4.5. Ao analisar as Figuras 4.20a e 4.21b, ambos os modelos possuem o mesmo comportamento. Note que diâmetro do tumor é maior no modelo RAD, visto que, possui uma taxa de crescimento do diâmetro tumor muito mais acentuada.



(a) Condição inicial  $u_1(x,0)$  em  $x = 10$  cm.

(b) Condição inicial  $u_1(x,0)$  em  $x = 20$  cm.

Figura 4.21: Evolução do diâmetro do tumor. Caso DOT = 1 dia.

Nas Figuras 4.22 até 4.25, apresentam-se a evolução do diâmetro do tumor para os casos  $\kappa = 0,4$  e  $\iota = 0,2$ ,  $\kappa = 0,4$  e  $\iota = 0,5$ ,  $\kappa = 0,8$  e  $\iota = 0,2$ ,  $\kappa = 0,8$  e  $\iota = 0,5$ . Ressalta-se que  $\iota$  está relacionado com a margem de segurança e  $\kappa$  é uma porção da dose fracionada aplicada dentro da margem de segurança. Nas Figuras 4.22 e 4.23 foi aplicado uma fração de 40% da dose fracionada na margem de segurança com proporções distintas, 20% e 50%, respectivamente. Pode-se observar que o comportamento da curva mudou, antes ocorria regiões de decrescimento, recessão e retomada do crescimento no tempo, agora existe uma região da curva com a presença de um platô.

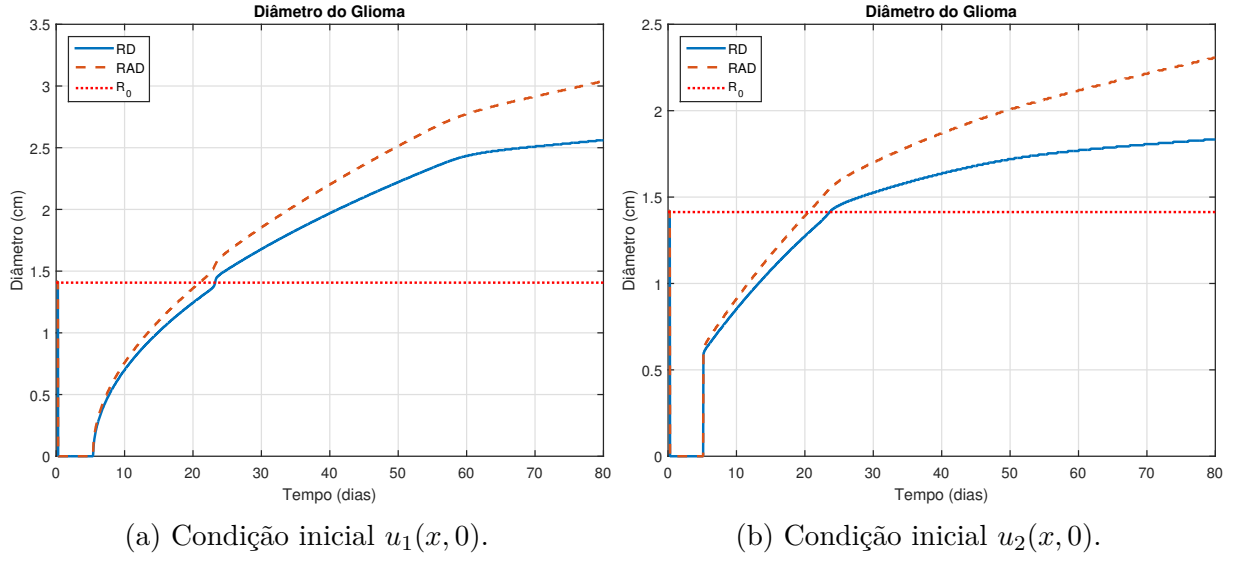


Figura 4.22: Evolução do diâmetro do tumor com  $\kappa = 0,4$  e  $\iota = 0,2$ . Caso DOT = 1 dia.

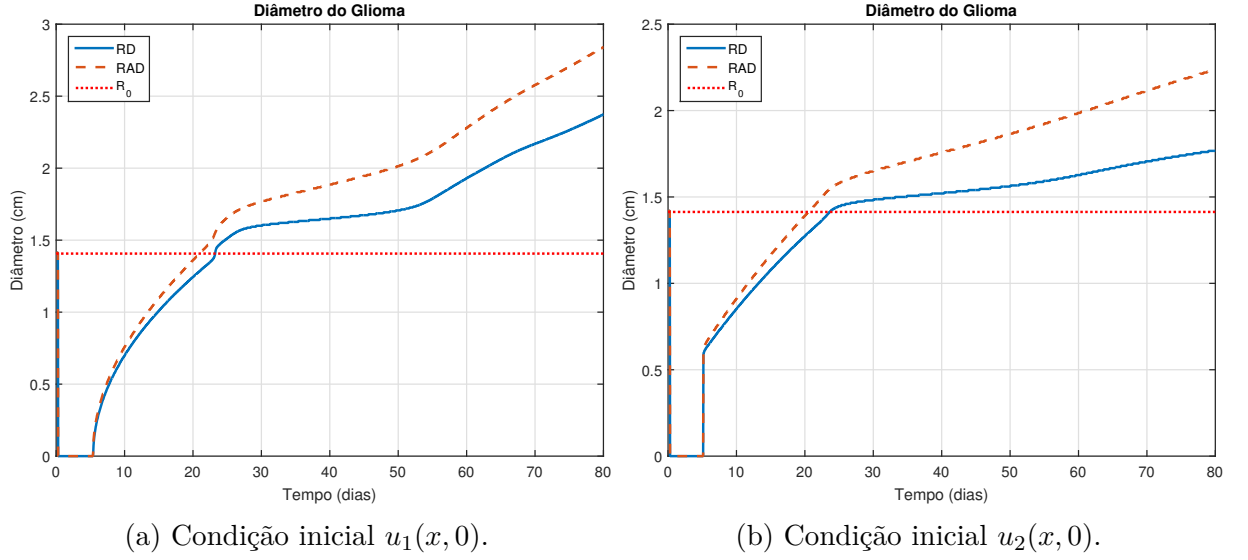


Figura 4.23: Evolução do diâmetro do tumor com  $\kappa = 0,4$  e  $\iota = 0,5$ . Caso DOT = 1 dia.

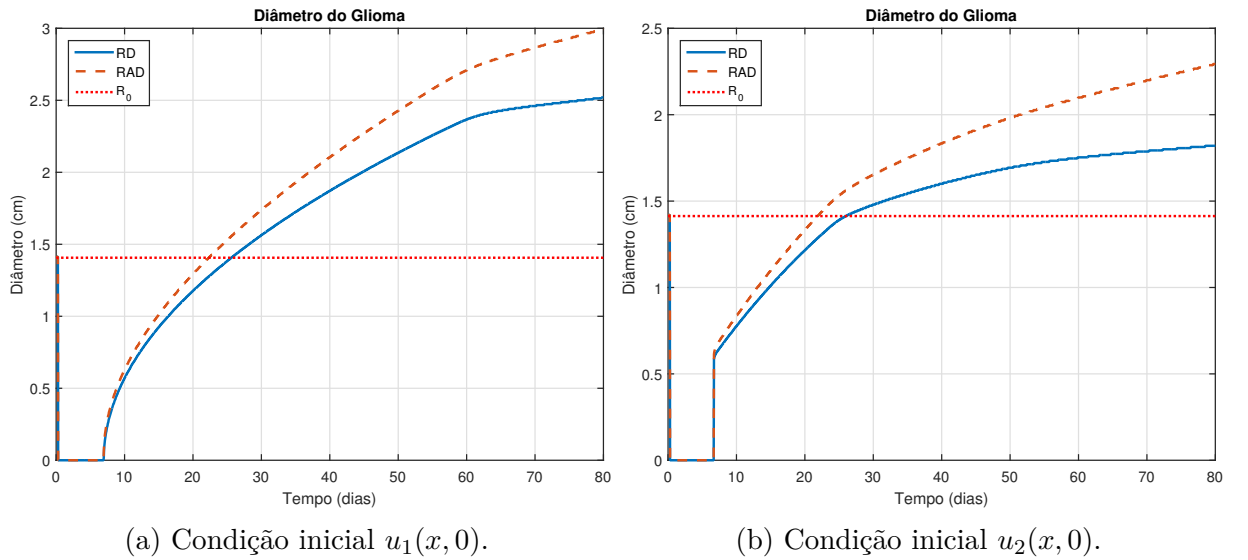


Figura 4.24: Evolução do diâmetro do tumor com  $\kappa = 0,8$  e  $\iota = 0,2$ . Caso DOT = 1 dia.

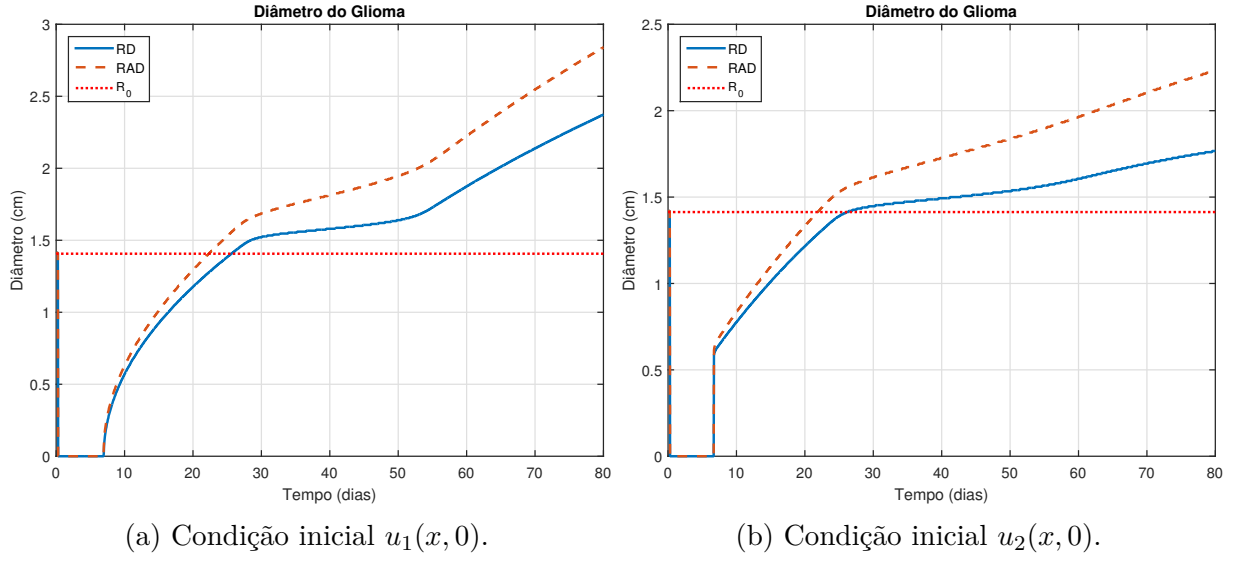


Figura 4.25: Evolução do diâmetro do tumor com  $\kappa = 0,8$  e  $\iota = 0,5$ . Caso DOT = 1 dia.

A presença de um platô no gráfico da evolução do diâmetro do tumor é devido à regiões diferentes receberem doses de tratamento distintas ou até mesmo nenhuma dose. Isso implica que cada região tem uma taxa de crescimento distinta, assim com visto na condição inicial  $u_2(x, 0)$ , equação (3.52). Outro fato importante é que a presença do platô revela que existem períodos de tempo onde o diâmetro do tumor é praticamente constante.

### DOT = 3 dias:

Na Figura 4.26 ocorreu o decaimento das células tumorais, até abaixo da margem de detecção por um determinado período, depois, há o retorno do crescimento das células do tumor.

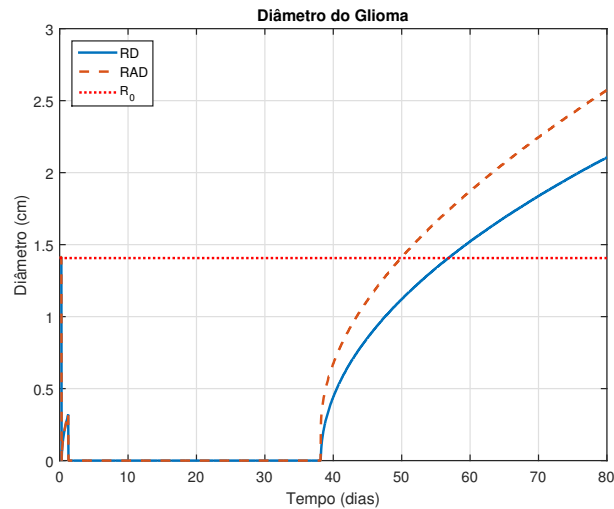


Figura 4.26: Evolução do diâmetro do tumor ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 3 dias.

Ao comparar as curvas RD e RAD mostram haver uma diferença entre os valores dos

raios, apesar de o período de recessão do tumor ser o mesmo em ambos gráficos. Para curva RAD o raio do tumor é perceptivelmente maior, além disso, comparando com a curva RD, a inclinação da curva na retomada do crescimento é mais íngreme.

### DOT = 5 dias:

Ao observar a evolução do diâmetro do tumor durante uma simulação de 80 dias, a Figura 4.27 leva a perceber que, ao administrar doses fracionadas, implica em um rápido decaimento das células do tumor, até praticamente sua erradicação por um determinado período, nesse caso, próximo de 50 dias, após isso, há um crescimento exponencial das células e o tumor volta a evoluir. Ao comparar as curvas RD e RAD novamente percebe-se que há uma diferença entre os valores dos raios, apesar do período de recessão do tumor ser o mesmo em ambos gráficos.

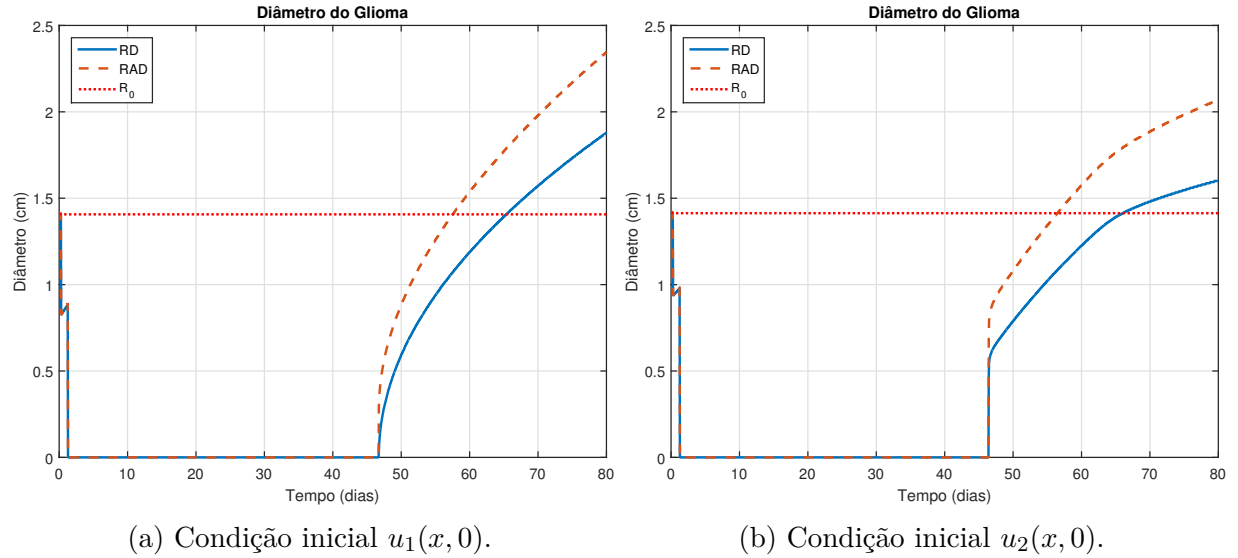
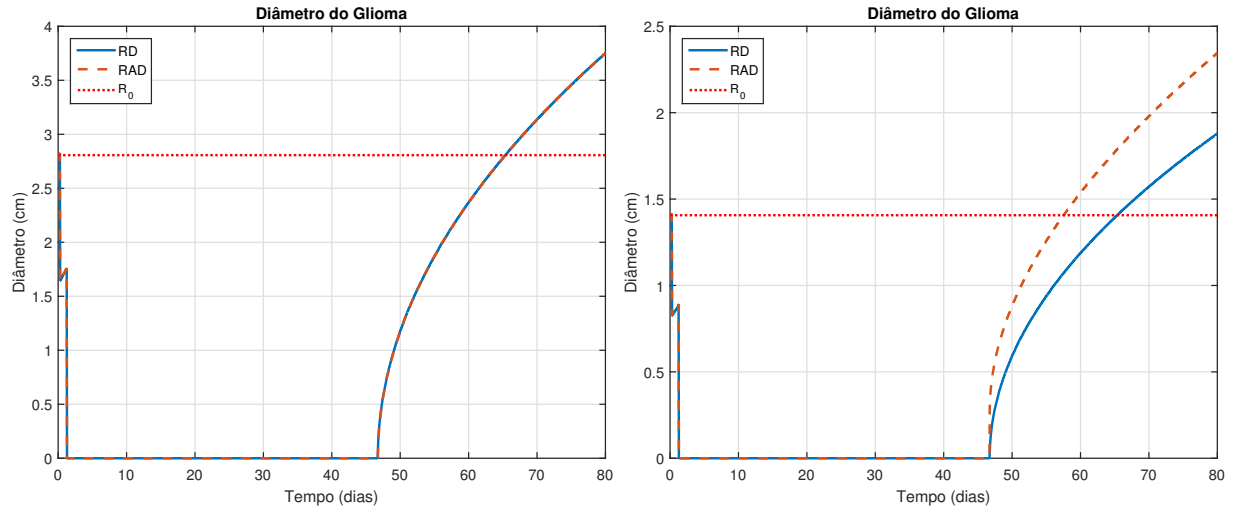


Figura 4.27: Evolução do diâmetro do tumor em 80 dias. Caso DOT = 5 dias.

Na Figura 4.27b exibi-se a evolução do diâmetro do tumor para a condição inicial dada na equação (3.52). O gráfico não só possui comportamento bem distinto para cada período de tratamento, mas também fica evidente o efeito do termo convectivo na evolução do diâmetro do tumor.

Na Figura 4.28a a curva do diâmetro do tumor tem o mesmo comportamento visto na Figura 4.27, com algumas exceções, primeiro o raio inicial  $R_0$  é aproximadamente o dobro e segundo, devido ao fato do tumor não está em um dos extremos do domínio, permite que o próprio tenha uma área de invasão maior se comparado com os demais casos. Uma consequência disso é que o diâmetro final do tumor é bem maior se comparado com as Figuras 4.27 e 4.28b.



(a) Condição inicial  $u_1(x, 0)$  em  $x = 10$  cm. (b) Condição inicial  $u_1(x, 0)$  em  $x = 20$  cm.

Figura 4.28: Evolução do diâmetro do tumor em 80 dias. Caso DOT = 5 dias.

Na Figura 4.28b é exibido o gráfico da evolução do diâmetro do tumor em  $x = 20$  cm. Devido à isometria dos modelos RD e RAD, o resultado em  $x = 20$  cm (à direita) é o mesmo que em  $x = 10$  cm (à esquerda). Sendo o esquema de fracionamento de dose DOT = 5 dias com o maior tempo de recessão e menor diâmetro de tumor.

Nas Figuras 4.29 e 4.30, apresentam-se a evolução do diâmetro do tumor para os casos  $\kappa = 40\%$  (dose) e  $\iota = 20\%$  e  $50\%$  (região), respectivamente.

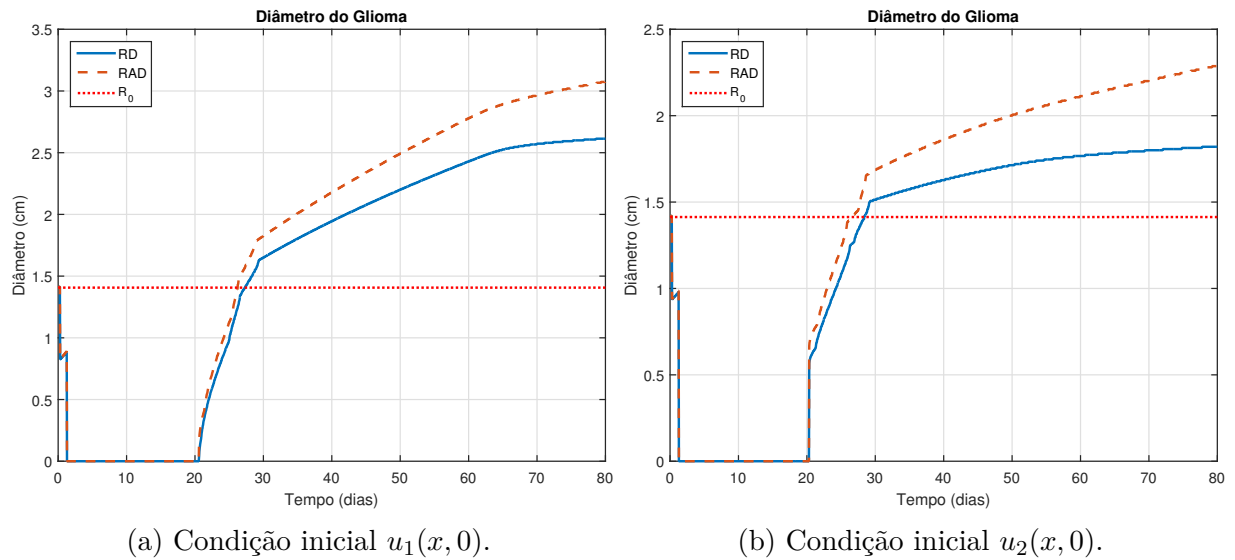


Figura 4.29: Evolução do diâmetro do tumor com  $\kappa = 0,4$  e  $\iota = 0,2$ . Caso DOT = 5 dias.

Nas Figuras 4.31 e 4.32, apresentam-se a evolução do diâmetro do tumor para os casos  $\kappa = 80\%$  e  $\iota = 20\%$  e  $50\%$ , respectivamente.

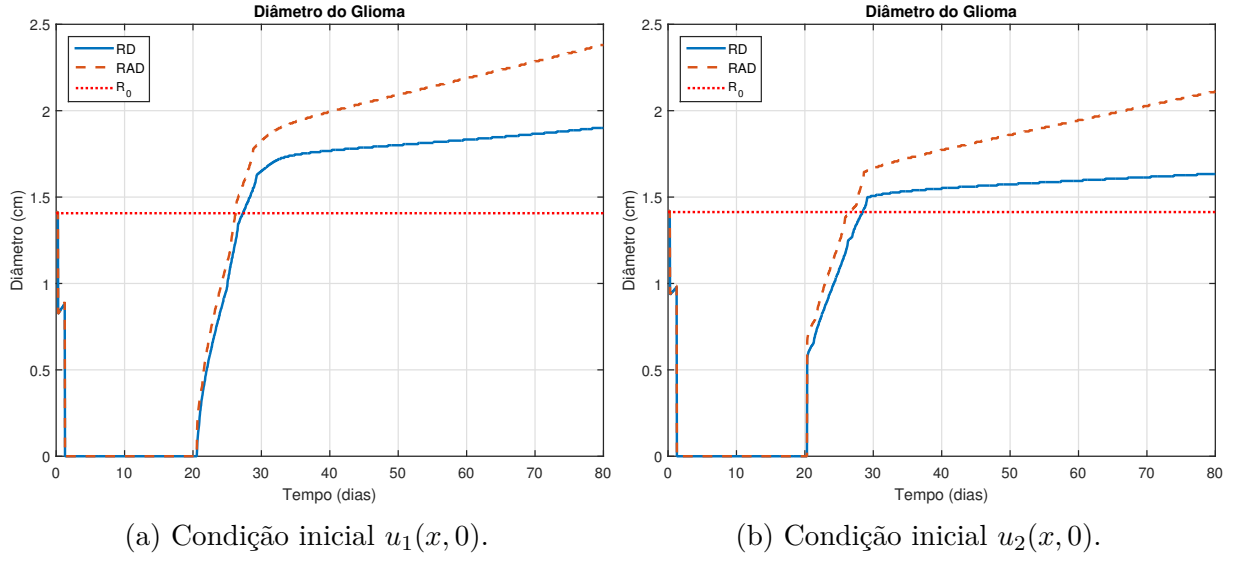


Figura 4.30: Evolução do diâmetro do tumor com  $\kappa = 0,4$  e  $\nu = 0,5$ . Caso DOT = 5 dias.

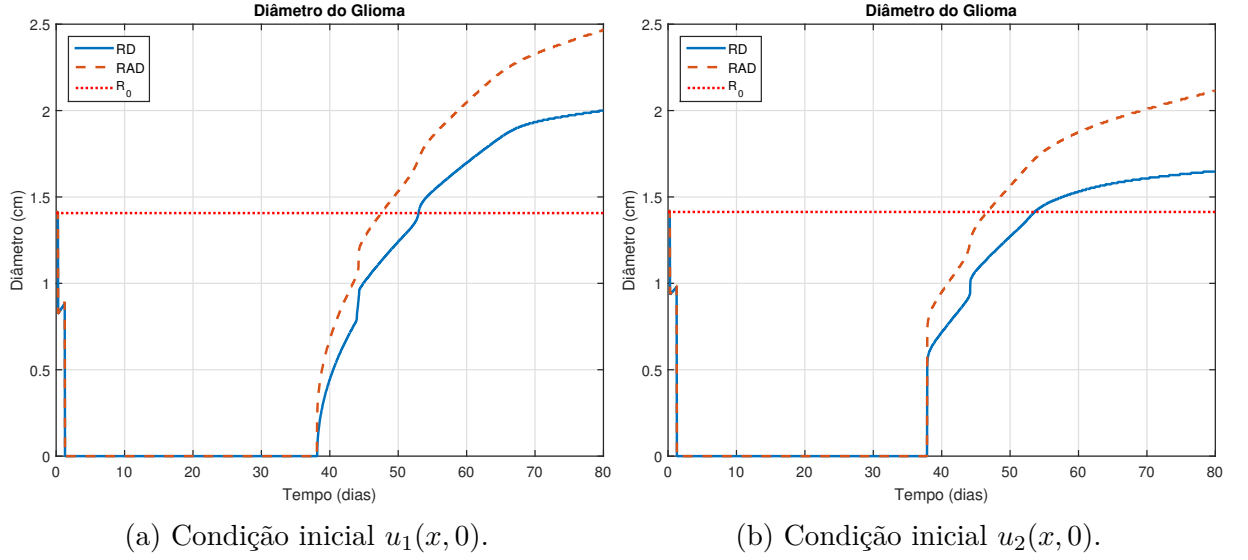


Figura 4.31: Evolução do diâmetro do tumor com  $\kappa = 0,8$  e  $\nu = 0,2$ . Caso DOT = 5 dias.

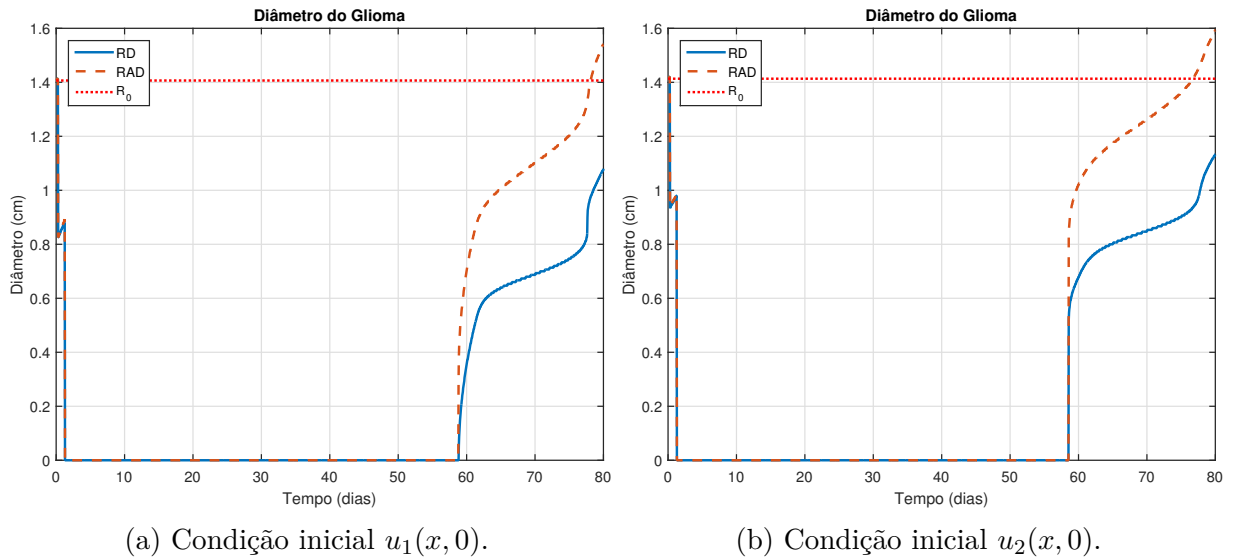


Figura 4.32: Evolução do diâmetro do tumor com  $\kappa = 0,8$  e  $\nu = 0,5$ . Caso DOT = 5 dias.



Nas Figuras 4.29 até 4.32, pode-se observar que a região de recessão do tumor têm períodos diferentes se comparados com as Figuras 4.27 até 4.28b, portanto, pode-se inferir uma relação entre  $\kappa$  e a região de recessão do tumor, ou seja, o valor de  $\kappa$  influencia se o tempo de recessão é maior ou menor. Também pode-se inferir que o valor de  $\iota$  influencia o platô, visto que para valores maiores o platô se torna mais evidente.

### DOT = 10 dias:

Através da Figura 4.33 exibi-se a evolução do diâmetro do tumor para o esquema de fracionamento de dose DOT = 10 dias. Pode-se observar um aumento no raio do tumor e um tempo de recessão menor, comparado com a Figura 4.27a, além de oscilações no raio do tumor no início do tratamento se tornarem mais evidentes.

As oscilações no início do gráfico ocorrem justamente devido ao tratamento por fracionamento de dose. Apesar de os modelos RD e RAD diferirem, ambos compartilham certos comportamentos. A administração diária das doses do tratamento causa uma redução na concentração de células e, conseqüentemente, uma diminuição no diâmetro do tumor. Observe que, se o comportamento das curvas RD e RAD são similares ou não no momento da redução do diâmetro do tumor, dependerá do esquema de fracionamento de doses.

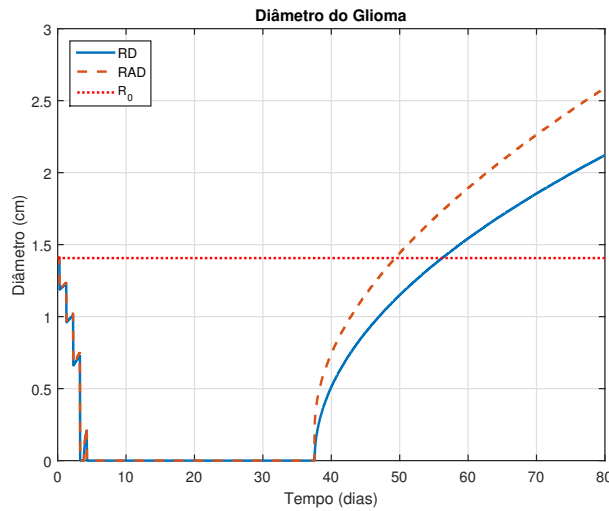


Figura 4.33: Evolução do diâmetro do tumor ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 10 dias.

### DOT = 15 dias:

Na Figura 4.34 observa-se um aumento nas oscilações no diâmetro do tumor no início da terapia.

Para este caso, as oscilações ocorrem devido às mudanças de valores das doses da terapia durante cada semana. Observe primeiramente a diminuição do período de recessão

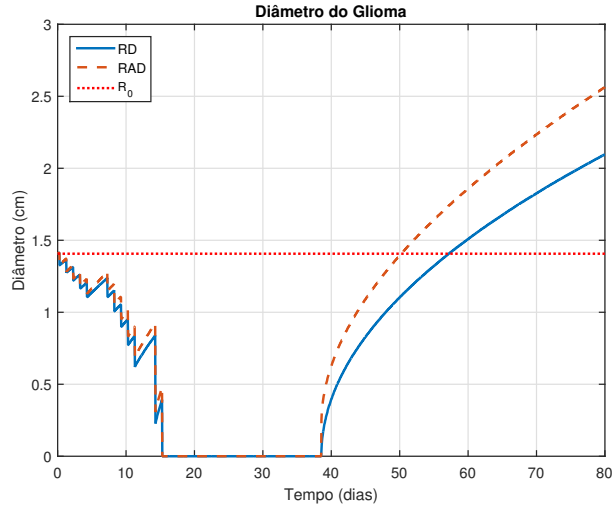


Figura 4.34: Evolução do diâmetro do tumor ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 15 dias.

do tumor, ou seja, a quantidade de tempo em que o diâmetro do tumor está abaixo da margem de detecção e próximo de zero, e depois, o momento de crescimento exponencial do diâmetro do tumor foi mais cedo se comparado com DOT = 5 dias.

Nas Figuras 4.35 e 4.36, apresentam-se a evolução do diâmetro do tumor para os casos  $\kappa = 40\%$  e  $\iota = 20\%$  e  $50\%$ , respectivamente.

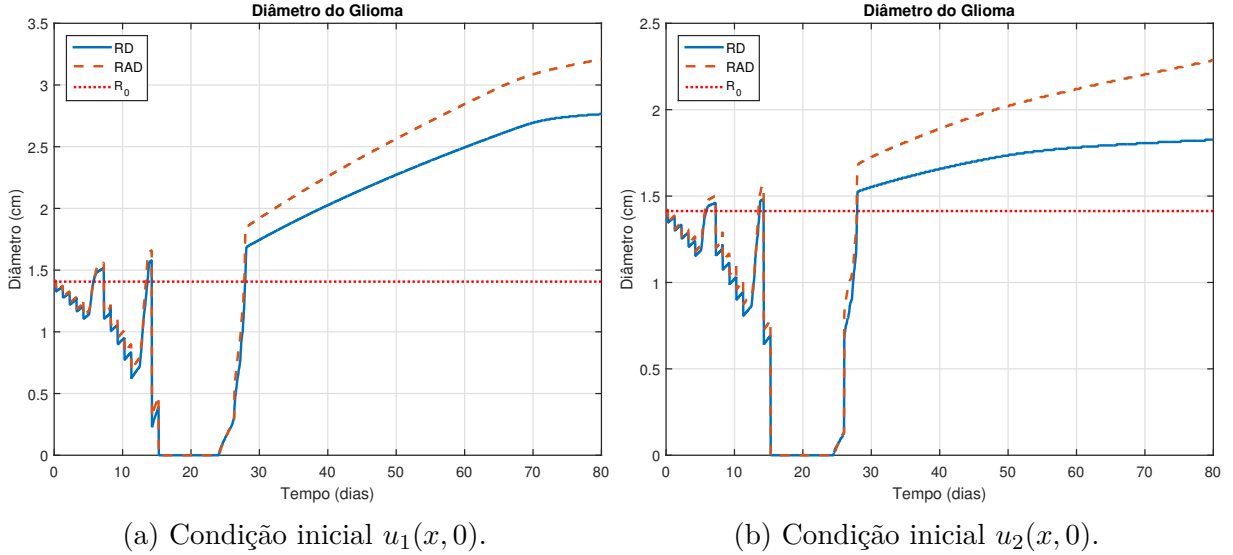


Figura 4.35: Evolução do diâmetro do tumor com  $\kappa = 0,4$  e  $\iota = 0,2$ . Caso DOT = 15 dias.

Nas Figuras 4.37 e 4.38, apresentam-se a evolução do diâmetro do tumor para os casos  $\kappa = 80\%$  e  $\iota = 20\%$  e  $50\%$ , respectivamente, para DOT = 15 dias. Nos modelos RAD e RD foi constatado que, o platô ocorre sempre após o viés do raio inicial  $R_0$  e não só isso para a condição inicial  $u_2(x, 0)$  o platô é mais evidente.

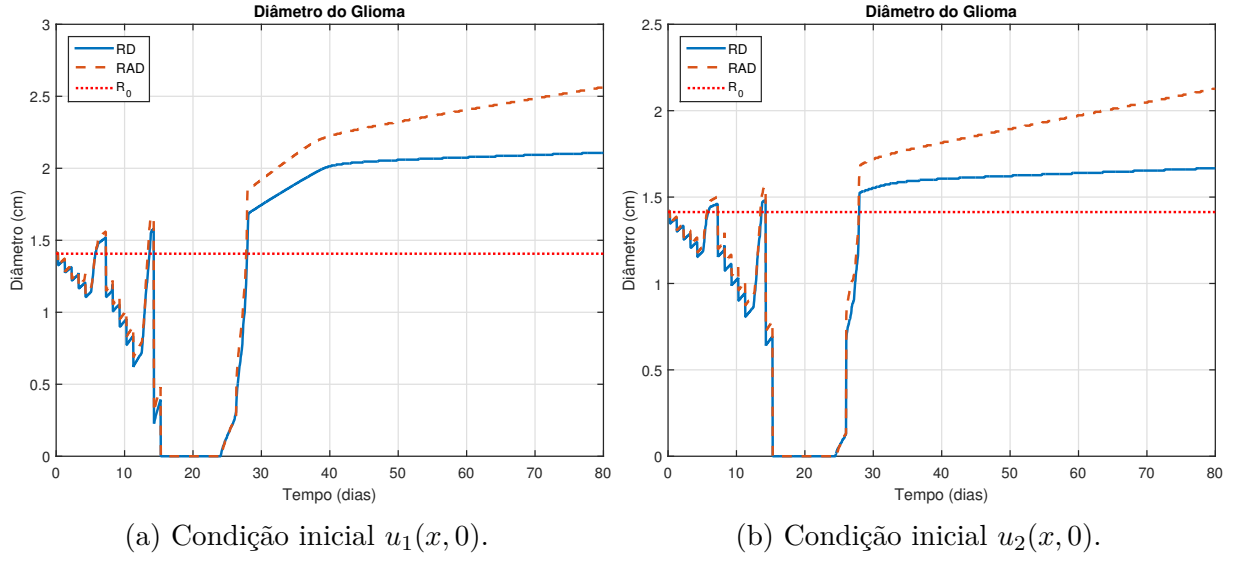


Figura 4.36: Evolução do diâmetro do tumor com  $\kappa = 0,4$  e  $\iota = 0,5$ . Caso DOT = 15 dias.

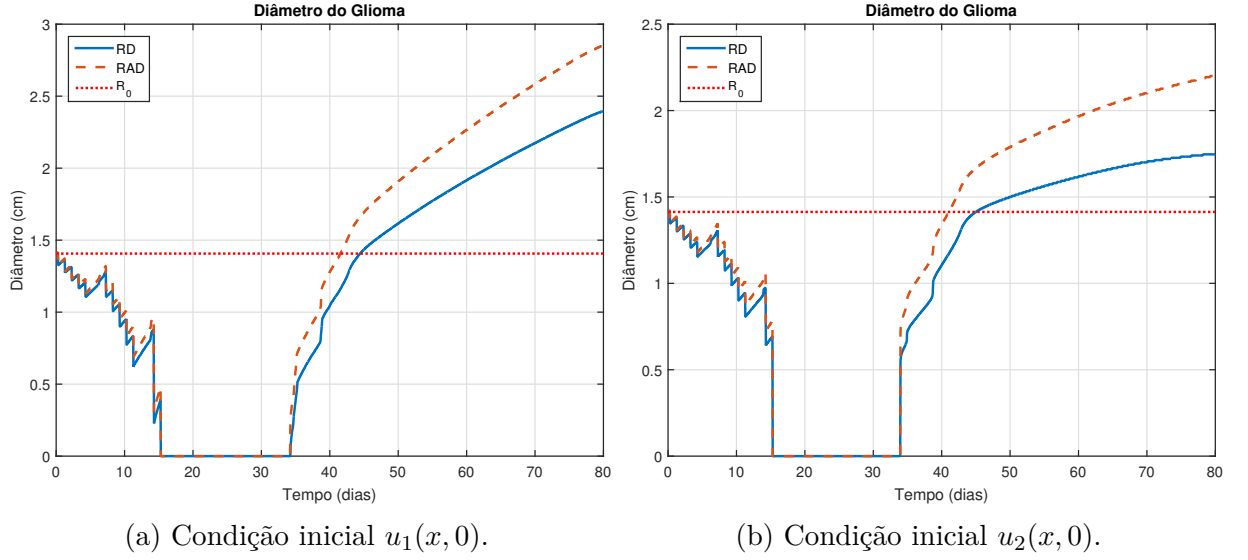


Figura 4.37: Evolução do diâmetro do tumor com  $\kappa = 0,8$  e  $\iota = 0,2$ . Caso DOT = 15 dias.

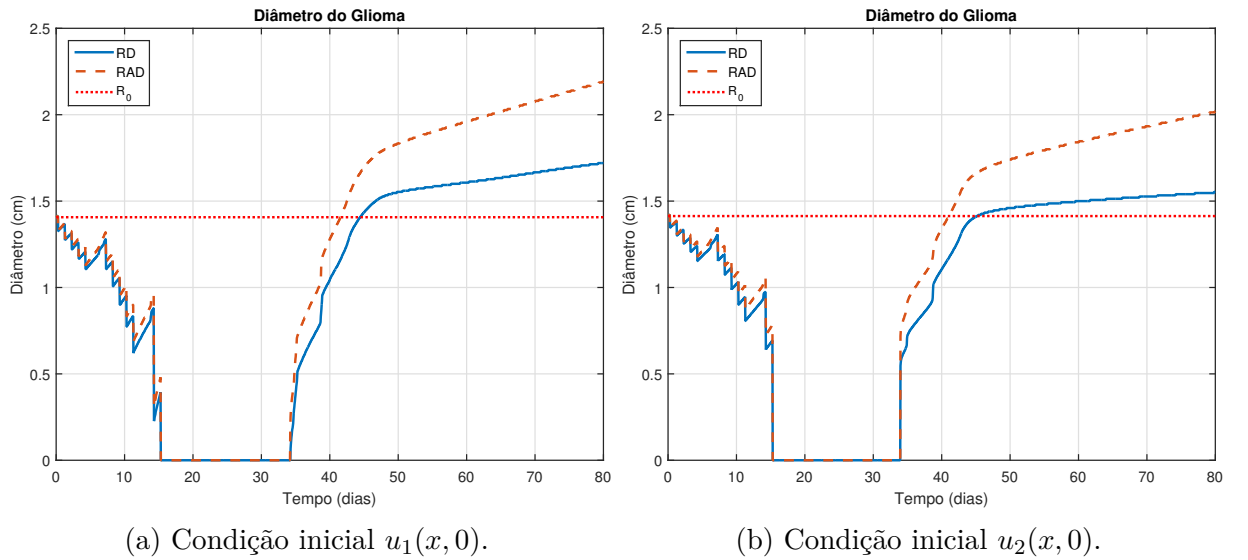


Figura 4.38: Evolução do diâmetro do tumor com  $\kappa = 0,8$  e  $\iota = 0,5$ . Caso DOT = 15 dias.

**DOT = 25 dias:**

Na Figura 4.39 é exibido, mais uma vez, a evolução do raio do tumor para o esquema de tratamento DOT = 25 dias durante o período de 80 dias. Nota-se um período de oscilações no diâmetro tumoral devido à terapia bem maior que nos demais casos, entretanto não há o período de recessão do diâmetro do tumor e o crescimento exponencial do tumor na retomada e, cada vez mais acelerado, resultando em raios maiores para o tumor.

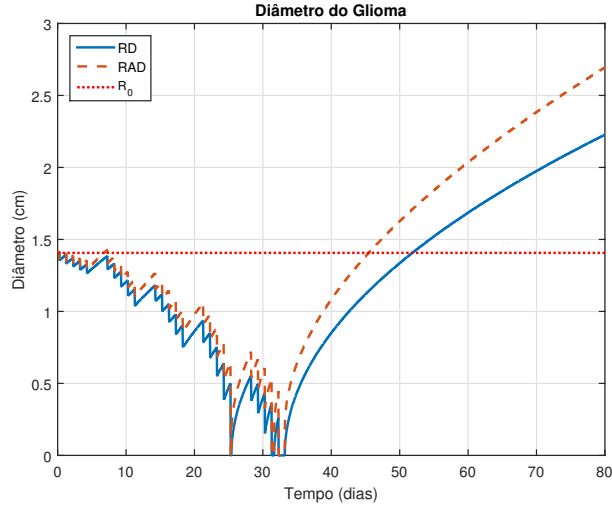
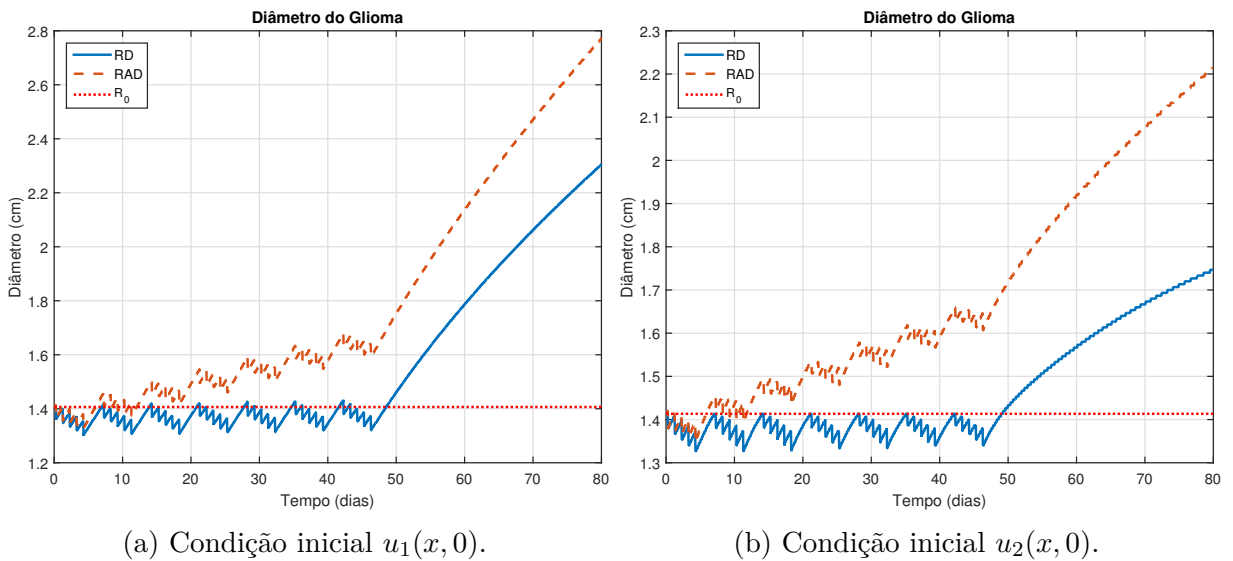


Figura 4.39: Evolução do diâmetro do tumor ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 25 dias.

**DOT = 35 dias:**

Na Figura 4.40 é mostrada a evolução do diâmetro do tumor, através desses gráficos observa-se oscilações constantes no diâmetro do tumor durante toda a terapia.



(a) Condição inicial  $u_1(x, 0)$ .

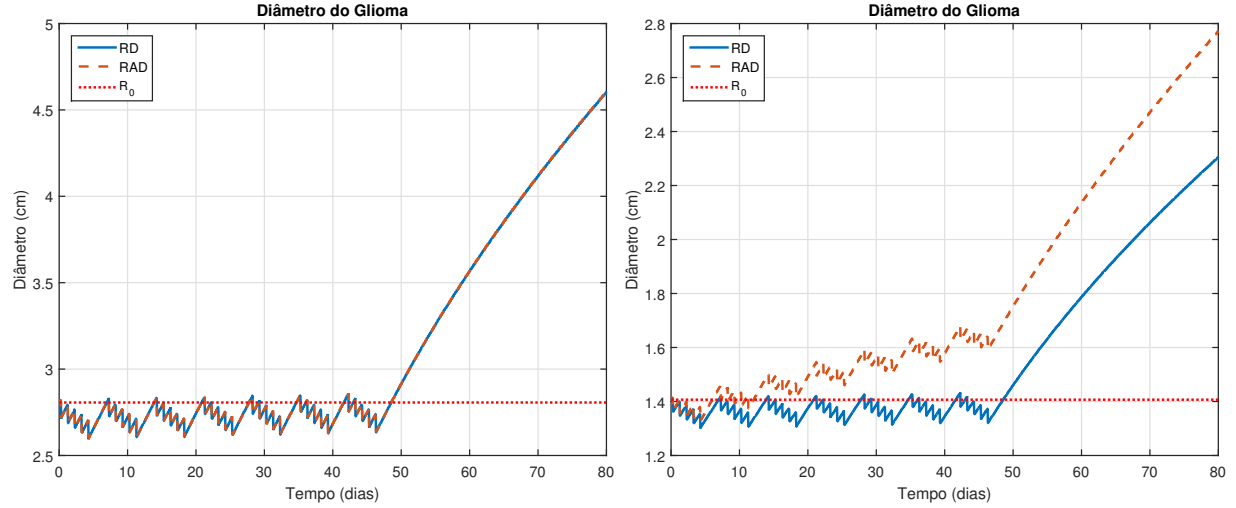
(b) Condição inicial  $u_2(x, 0)$ .

Figura 4.40: Evolução do diâmetro do tumor ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 35 dias.

Assim como os caso anteriores, as oscilações ocorrem devido aplicação das doses da

terapia durante cada semana. Observe também que nesse gráfico não há um período de recessão do tumor, ou seja, o diâmetro do tumor nunca fica próximo de zero.

Nas Figuras 4.41a e 4.41b são exibidos a curva do diâmetro do tumor após 80 dias, para os casos  $x = 10$  cm e  $x = 20$  cm, respectivamente. Em ambas figuras o comportamento da curva é a mesma, comparando-se com a Figura 4.40a, com distinção apenas no diâmetro do tumor na Figura 4.41a. Cada “dente de serra” corresponde a uma semana de terapia.



(a) Condição inicial  $u_1(x, 0)$  em  $x = 10$  cm.

(b) Condição inicial  $u_1(x, 0)$  em  $x = 20$  cm.

Figura 4.41: Evolução do diâmetro do tumor ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 35 dias.

Através do esquema de fracionamento de dose DOT = 35 dias observa-se uma das consequências do hiper fracionamento. Devido a maior migração celular que ocorre no modelo RAD, mesmo com aplicação da terapia, o crescimento do tumor ocorre. A inclinação na curva se deve pelo fato que a taxa de crescimento ser maior que a taxa de perda de células.

Ao comparar as Figuras 4.21b, 4.28b e 4.41b com as Figuras 4.20, 4.27 e 4.40 desta seção, pode-se concluir que os gráficos são idênticos, isso revela o comportamento isométrico dos modelos desenvolvidos nas Seções 3.2.1 e 3.2.2. Também pode-se inferir uma relação de proporção inversa entre a recessão do tumor e o diâmetro do tumor, ou seja, quanto maior a recessão, menor o diâmetro e vice-versa.

Nas Figuras 4.42 e 4.43, apresentam-se a evolução do diâmetro do tumor para os casos  $\kappa = 40\%$  e  $\iota = 20\%$  e  $50\%$ , respectivamente. A evolução do diâmetro do tumor é crescente e instável durante o período do tratamento. Comparando-se com os demais casos de DOT = 35 dias, estes resultados são indesejáveis, pois o comportamento é pouco previsível.

Nas Figuras 4.44 e 4.45, apresentam-se a evolução do diâmetro do tumor para os

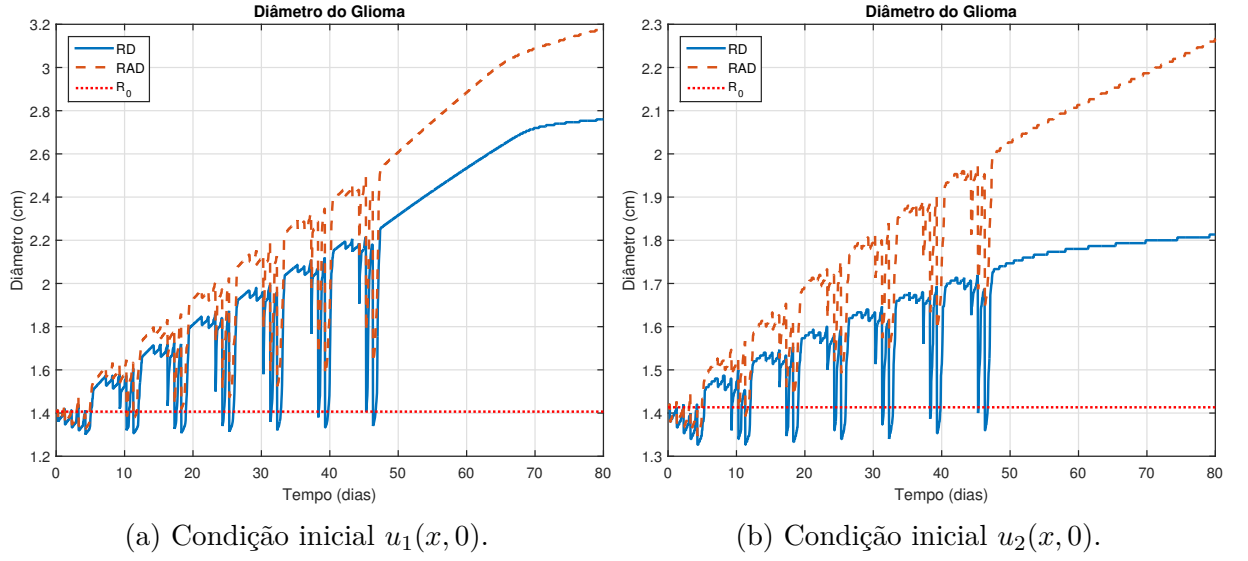


Figura 4.42: Evolução do diâmetro do tumor com  $\kappa = 0,4$  e  $\iota = 0,2$ . Caso DOT = 35 dias.

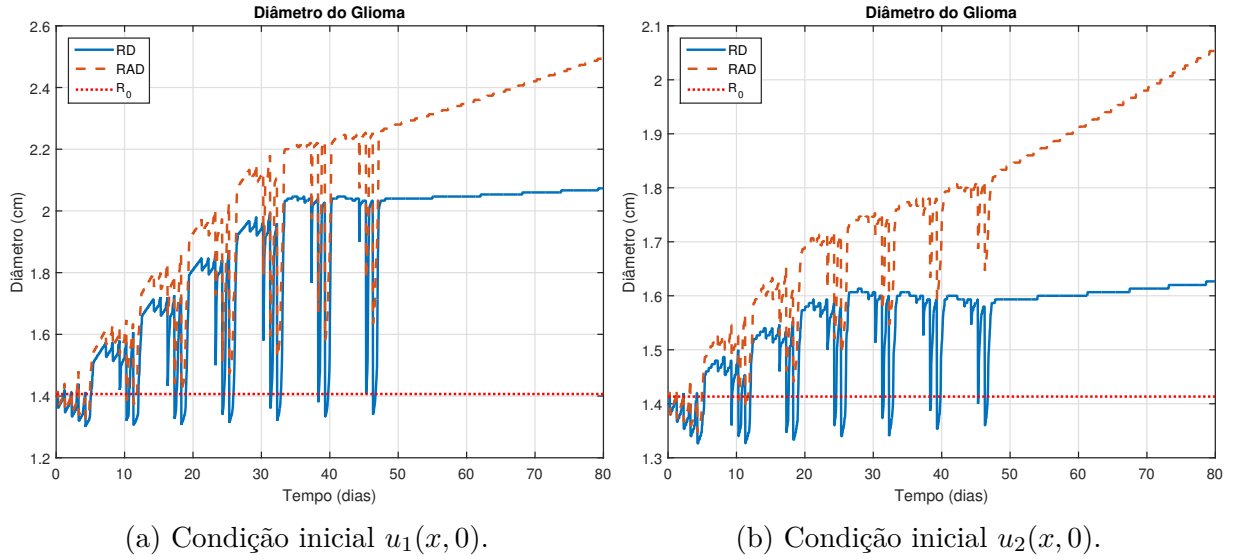


Figura 4.43: Evolução do diâmetro do tumor com  $\kappa = 0,4$  e  $\iota = 0,5$ . Caso DOT = 35 dias.

casos  $\kappa = 80\%$  e  $\iota = 20\%$  e  $50\%$ , respectivamente. Também pode-se observar que existem gráficos onde o platô não aparece devido ao crescimento instável do diâmetro do tumor.

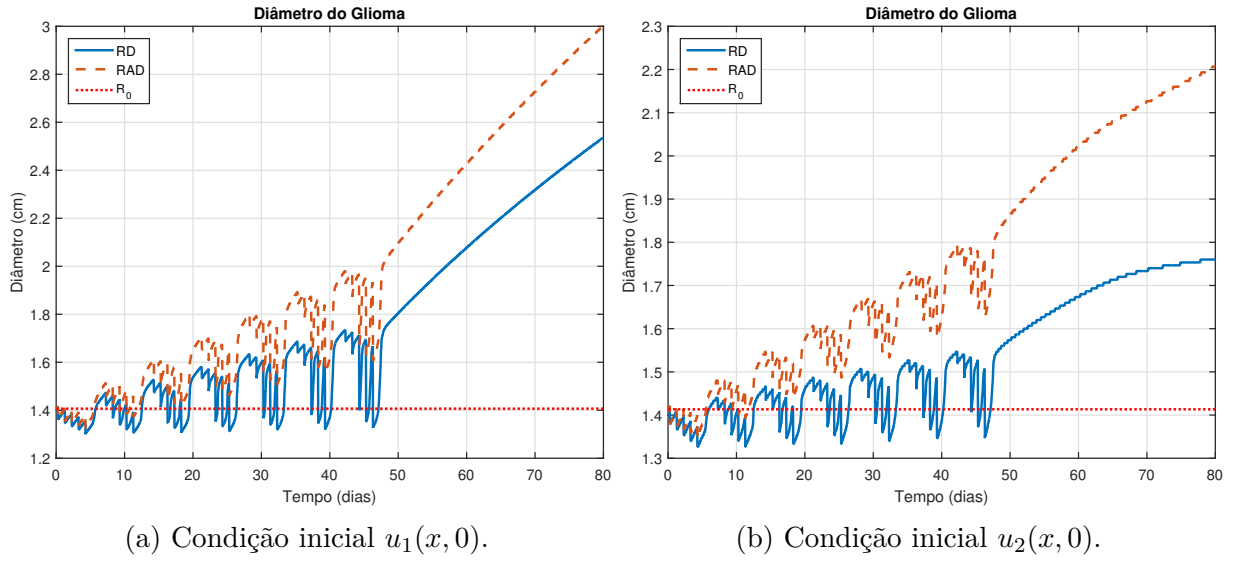


Figura 4.44: Evolução do diâmetro do tumor com  $\kappa = 0,8$  e  $\iota = 0,2$ . Caso DOT = 35 dias.

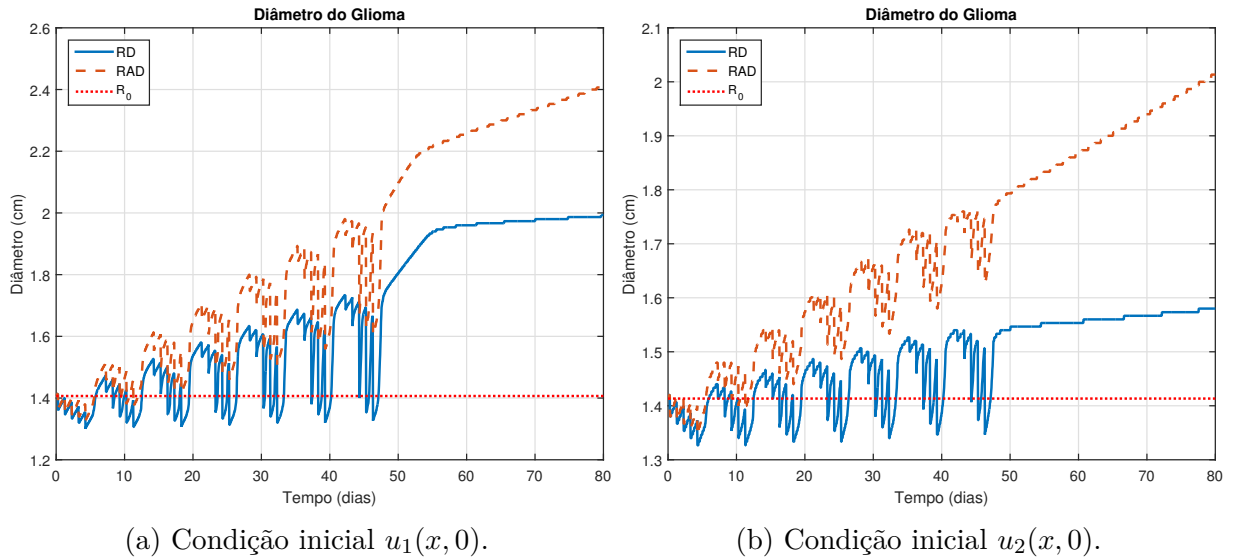


Figura 4.45: Evolução do diâmetro do tumor com  $\kappa = 0,8$  e  $\iota = 0,5$ . Caso DOT = 35 dias.

A partir dos resultados apresentados nesta seção para cada uma das terapias apresentadas na Seção 3.4, obtêm-se as seguintes conclusões:

- Apesar da mesma aparência, o diâmetro do tumor para o modelo RAD é sempre maior que no modelo RD.
- Geralmente a evolução do diâmetro do tumor possui 3 etapas: Primeiro, decréscimo oscilatório causado pelo tratamento com doses fracionadas; segundo, período de recessão, ou seja, o diâmetro do tumor fica abaixo do limiar de detecção; e, por último, a retomada do crescimento exponencial do tumor.

- O tratamento que apresentou o maior período de recessão foi DOT = 5 dias e o tratamento sem período de recessão é o DOT = 35 dias.
- $R_l$  está relacionado a  $x_l$ , ou seja, o ponto de mudança na inclinação da curva ocorre justamente no ponto de descontinuidade da derivada da condição inicial  $u_2(x, 0)$ , sendo para o modelo RD,  $R_l = R_0$ , já para o modelo RAD,  $R_l > R_0$ . Consultando a equação (3.52) tem-se que  $x_l = R_0$ , a escolha desse resultado foi proposital, visto que o momento de “troca” coincidir com o valor do raio inicial do tumor, significa que o começo do desenvolvimento do tumor é extremamente rápido, depois, a medida que o tumor cresce, a taxa de aumento é menor. Retomando,  $x_l$  é o ponto de descontinuidade entre as retas nas equações (3.52b) e (3.52c), assim, atravessar a descontinuidade implica em mudar a taxa de crescimento do diâmetro do tumor (lembre-se que *Limiar* é constante). Também inferi-se que as taxas de crescimento do tumor estão relacionados com os coeficientes angulares  $\left(\frac{U_0 - \text{Limiar}}{x_m - x_l}\right)$  e  $\left(\frac{\text{Limiar} - U_z}{x_l - x_z}\right)$  das retas (3.52b) e (3.52c), respectivamente.
- Supõe-se que, ao aumentar a quantidade de retas com inclinações diferentes na condição inicial, resulta em taxa de crescimento diferentes para curva de evolução do diâmetro do tumor.
- Para o caso do modelo RAD,  $R_l \neq x_l$  devido à alta dispersão do modelo. Note que nas Figuras 4.4 e 4.11 há um atraso no período de transição.

### 4.3 Resultados - concentração máxima do tumor

#### DOT = 0 (sem terapia):

Na Figura 4.46 mostra-se a concentração máxima das células tumorais no tempo, nela é constatado que, apesar da diferença entre a curva de concentração e a evolução do diâmetro do tumor, a concentração máxima de células tumorais em ambos os modelos são iguais. Isso já era esperado, visto que, o termo advectivo permite a existência de uma taxa de migração celular, contribuindo no crescimento mais rápido do tumor, porém, esse termo não cria e nem destrói células do tumor, logo, a concentração máxima mantém-se a mesmo. Para o caso sem terapia, o crescimento da concentração máxima na escala logarítmica é linear.

Para as demais figuras apresentadas nesta seção será observado um período de declive durante a terapia, o tempo e a inclinação em cada gráfico depende do esquema de fracionamento de dose, duração da terapia e valor da dose a cada dia da semana.



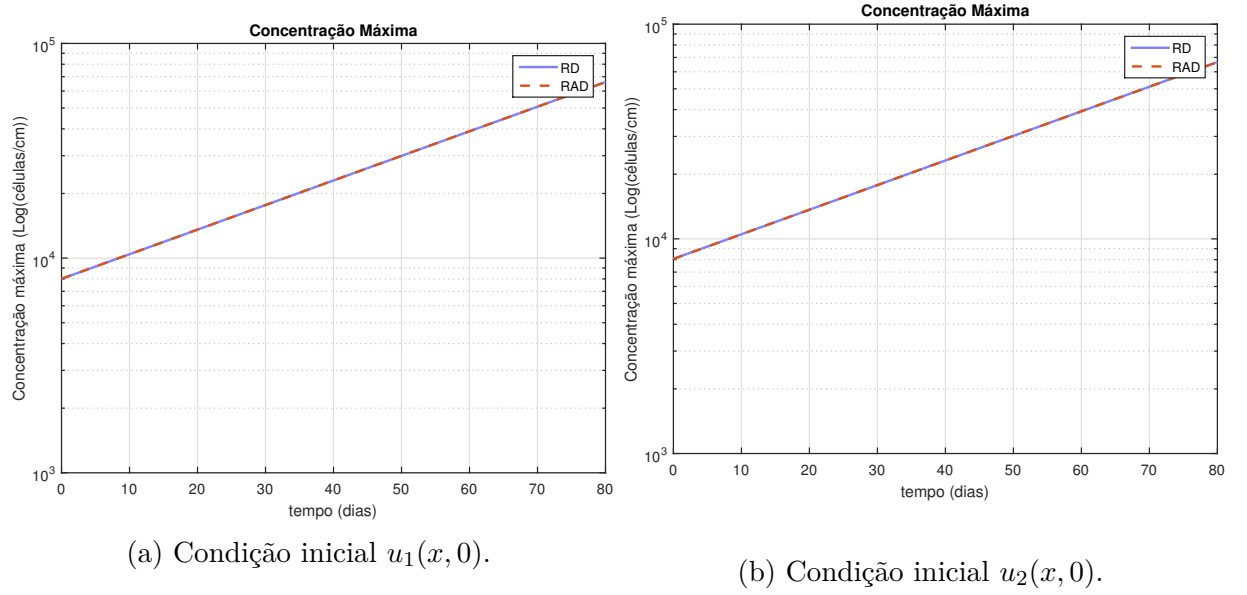


Figura 4.46: Concentração celular máxima do tumor. Caso sem terapia.

#### DOT = 1 dia:

Na Figura 4.47 é mostrado a concentração máxima das células tumorais após administração do tratamento. Pode-se observar uma queda acentuada da concentração celular durante a administração de dose única e o reforço. Após o término da aplicação do tratamento (região do gráfico onde há um declive) as células tumorais voltam a crescer rapidamente em um ritmo exponencial, igualando e depois ultrapassando a concentração inicial.

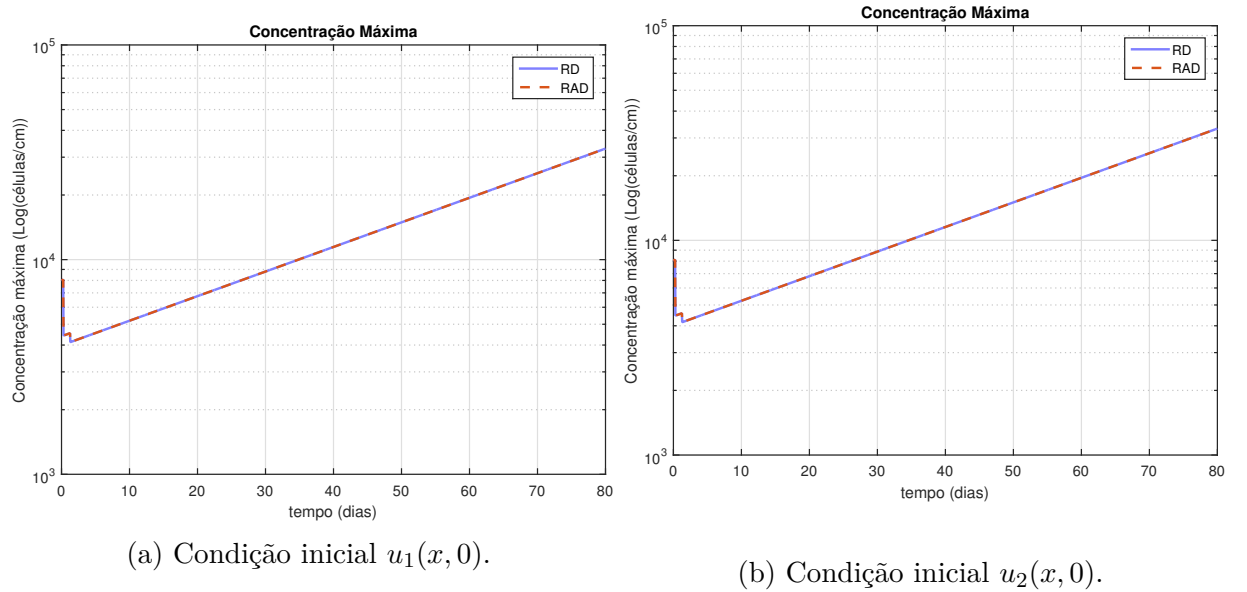


Figura 4.47: Concentração celular máxima do tumor. Caso DOT = 1 dia.

Na Figura 4.48 exibi-se o gráfico de concentração máxima do tumor para DOT = 1

dia em  $x = 10$  cm, ou seja, o tumor está localizado no centro do cérebro. Como esperado, as curvas RD e RAD não só são idênticas, mas também possuem a mesma concentração apresentada na Figura 4.47, tumor à esquerda do cérebro. Isso é um indicativo que a concentração máxima das células não depende da posição do tumor.

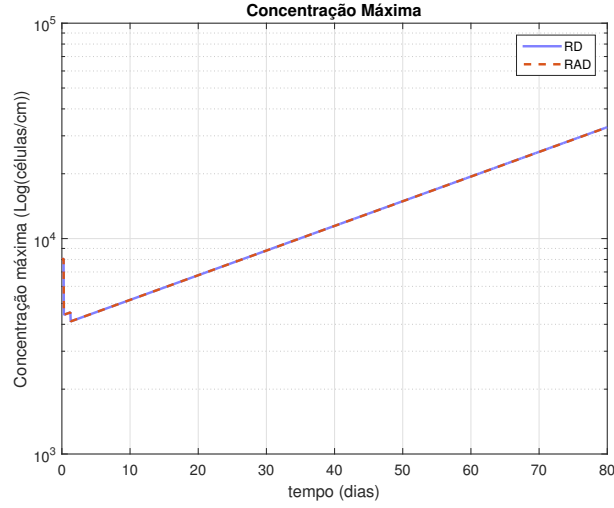


Figura 4.48: Concentração celular máxima ( $u_1(x, 0)$ ) em  $x = 10$  cm. Caso DOT = 1 dia.

#### DOT = 3 dias:

Na Figura 4.49 pode-se observar uma queda acentuada da concentração celular durante a aplicação das 3 doses fracionadas. Após o término do tratamento (região do gráfico onde há um declive), as células tumorais voltam a crescer novamente, assim como na Figura 4.47, em um ritmo exponencial, igualando e depois ultrapassando a concentração inicial.

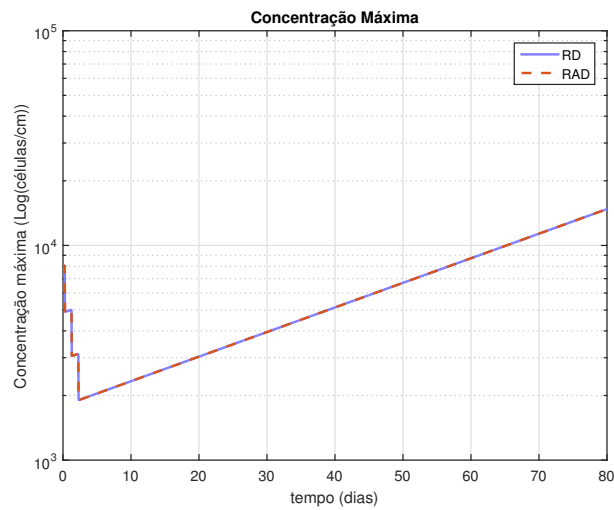


Figura 4.49: Concentração celular máxima do tumor ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 3 dias.

#### DOT = 5 dias:

Na Figura 4.50 observa-se novamente uma queda acentuada da concentração celular

durante a administração das 5 doses fracionadas e o reforço. Após o término da aplicação do tratamento (região do gráfico onde há um declive), as células tumorais voltam a crescer rapidamente em um ritmo exponencial. Comparando com a Figura 4.47, o crescimento da curva na Figura 4.50 é em um ritmo mais lento com uma inclinação da reta menor.

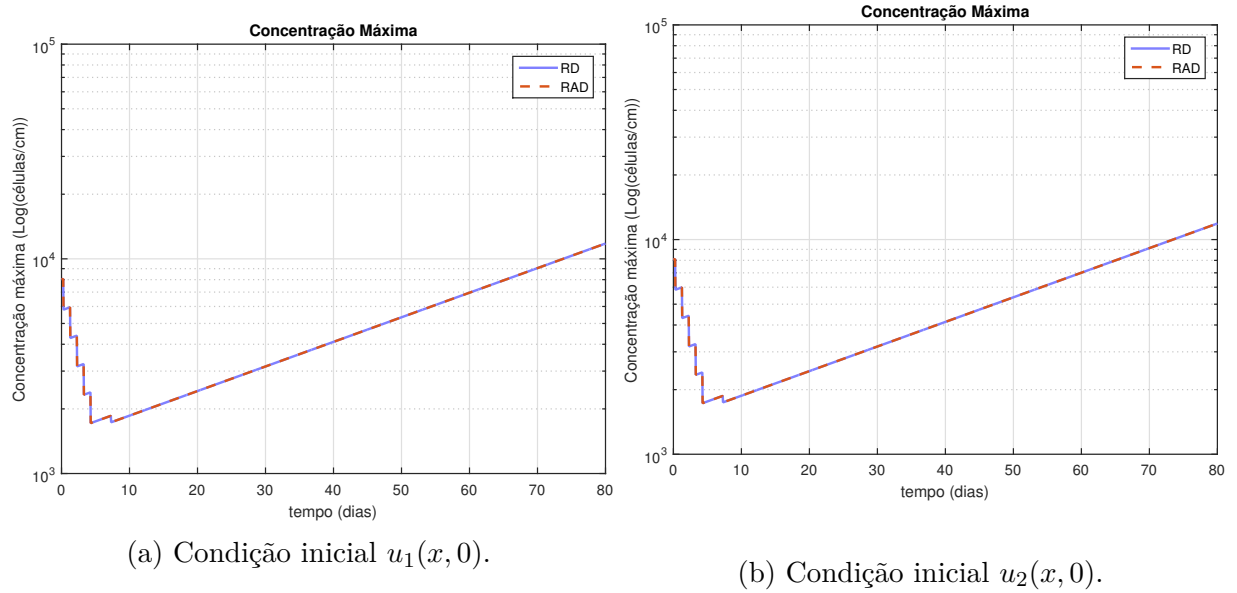


Figura 4.50: Concentração celular máxima do tumor. Caso DOT = 5 dia.

Na Figura 4.51 mostra-se o gráfico da concentração máxima para o tumor localizado no centro do cérebro ( $x = 10$  cm). Durante o tratamento a concentração máxima celular diminui, enquanto oscila de maneira rápida e constante. Após o término da administração da terapia, a concentração máxima das células do tumor aumenta exponencialmente.

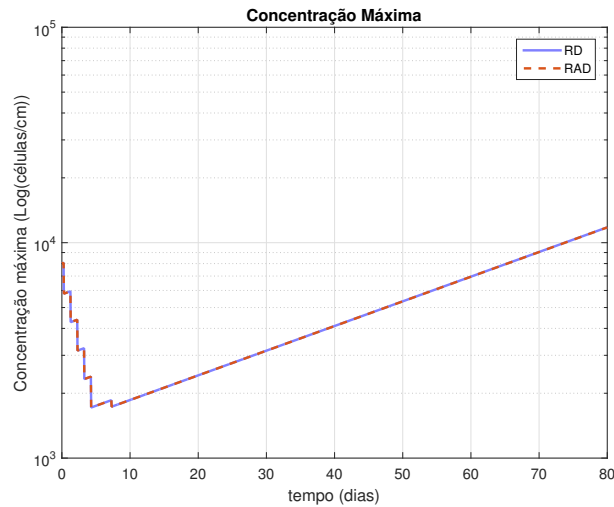


Figura 4.51: Concentração celular máxima ( $u_1(x, 0)$ ) em  $x = 10$  cm. Caso DOT = 5 dias.

DOT = 10 dias:

Na Figura 4.52 observa-se uma queda acentuada em forma de “dente de serra” da concentração celular durante a administração das 10 doses fracionadas. Cada “serra” corresponde a uma semana de tratamento e a inclinação da “serra” depende do valor da dose fracionada. Após o término da aplicação do tratamento e mantendo o comportamento esperado, as células tumorais voltam a crescer rapidamente em um ritmo exponencial e com uma inclinação mais íngreme se comparado com as Figuras 4.49 e 4.50.

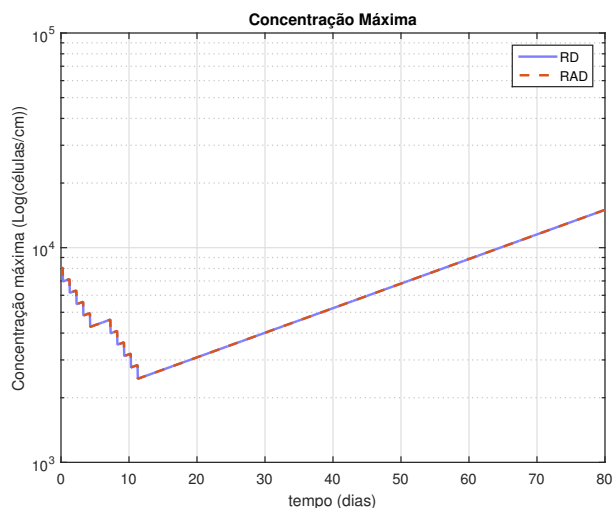


Figura 4.52: Concentração celular máxima do tumor ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 10 dias.

#### DOT = 15 dias:

Na Figura 4.53, durante o tratamento existe uma diminuição da concentração máxima em forma de “dente de serra”, mas desta vez, o formato das serras mudam por causa da mudança dos valores de cada dose da terapia. Seguindo o comportamento dos demais esquemas de fracionamento de dose, após a administração do tratamento, ocorre o crescimento da concentração de células tumorais.

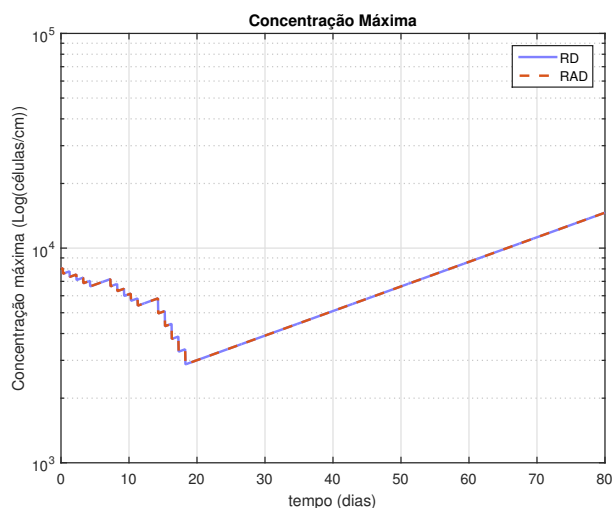


Figura 4.53: Concentração celular máxima do tumor ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 15 dias.

**DOT = 25 dias:**

Na Figura 4.54 pode-se observar cinco oscilações, sempre decrescente, para cada semana de tratamento, após isso, a concentração máxima volta a crescer. Comparado com as figuras anteriores, o decaimento da concentração máxima foi bem menor que os demais casos. Note que, para todos os esquemas de fracionamento de dose testados nesse trabalho, durante a aplicação da terapia, a concentração máxima sempre diminuiu.

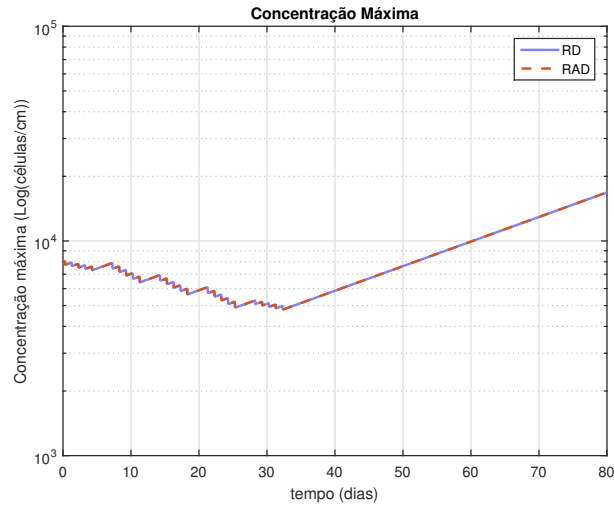
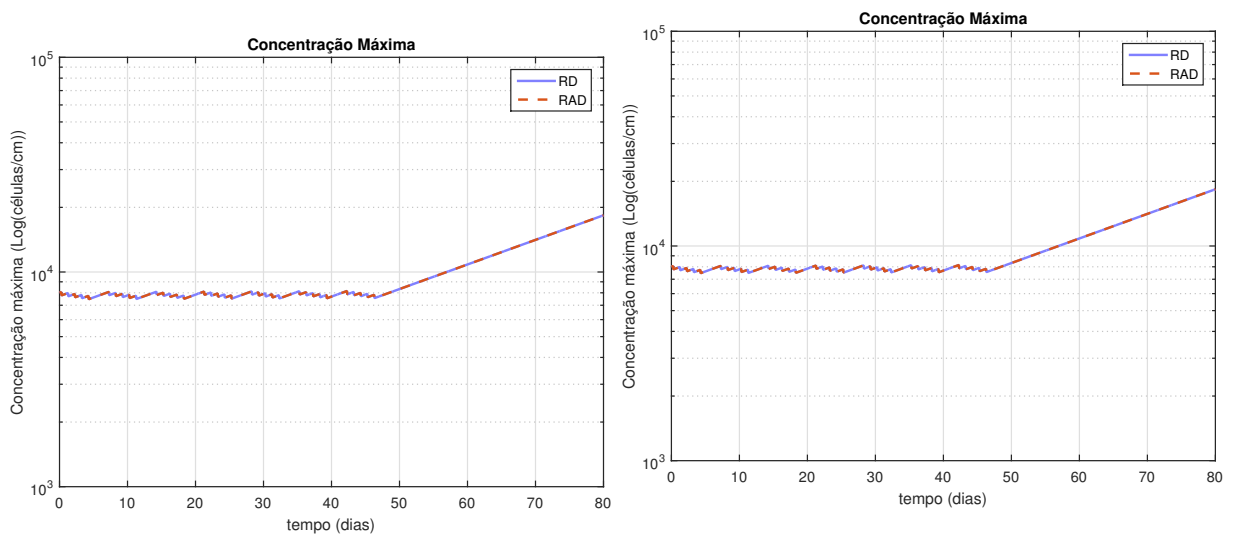


Figura 4.54: Concentração celular máxima do tumor ( $u_1(x, 0)$ ). Caso DOT = 25 dias.

**DOT = 35 dias:**

Na Figura 4.55, durante o tratamento, não existe uma diminuição significativa da concentração máxima, oscilando em forma de “dente de serra” durante todo o período da aplicação do tratamento.



(a) Condição inicial  $u_1(x, 0)$ .

(b) Condição inicial  $u_2(x, 0)$ .

Figura 4.55: Concentração celular máxima do tumor. Caso DOT = 35 dia.

Seguindo o comportamento das outras simulações, após a administração do tratamento, ocorre o crescimento da concentração de células tumorais. Na Figura 4.56 mostra-se o gráfico da concentração máxima para tumor localizado em  $x = 10$  cm. Seguindo o comportamento das outras terapias, após da administração do tratamento, ocorre o crescimento exponencialmente da concentração de células tumorais.

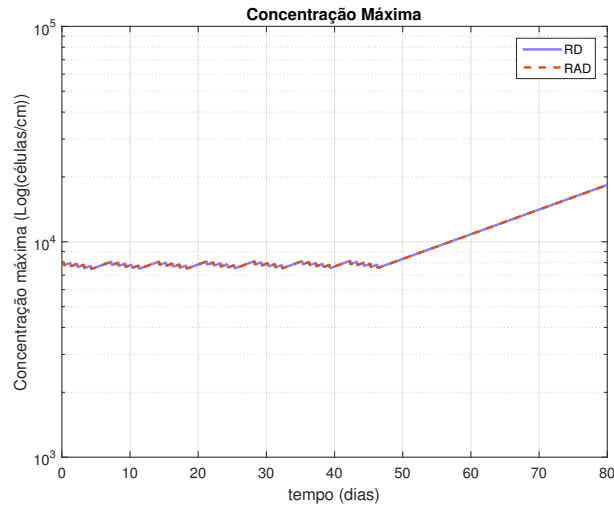


Figura 4.56: Concentração celular máxima ( $u_1(x, 0)$ ) em  $x = 10$  cm. Caso DOT = 35 dias.

Analisando os gráficos para o esquema do fracionamento de dose DOT = 35 dias, pode-se ver os efeitos do hiper fracionamento de dose na concentração máxima do tumor. Nesse caso, resultou na concentração máxima oscilando em torno do valor inicial até o término da terapia.

A partir dos resultados apresentados nesta seção para cada uma das terapias apresentadas na Seção 3.4, obtêm-se as seguintes conclusões:

- A concentração máxima das células tumorais são iguais em ambos os modelos.
- A concentração máxima das células tumorais sempre cai durante a aplicação do tratamento e retorna a crescer ao término do tratamento.
- A região de decréscimo no gráfico da concentração máxima tem forma de “dente de serra” e a inclinação da “serra” depende do valor da dose fracionada.

## 4.4 Comparativo entre os esquemas de fracionamento

Com base nos resultados obtidos a partir de cada caso descrito na Seção 3.4 compara-se os modelos descritos nas equações (3.16) e (3.18) e geram-se figuras para os gráficos de

concentração de células tumorais, diâmetro do tumor e concentração celular máxima, respectivamente.

#### 4.4.1 Comparativo - concentração final das células tumorais

O comparativo é realizado levando em conta a seguinte configuração: tumor localizado à esquerda do cérebro ( $x = 0$  cm), margem de segurança cobre todo o domínio  $\iota = 0$  e dose fracionada distribuída por todo o cérebro ( $\kappa = 1$ ). Avalia-se a evolução do tumor em um período de 80 dias e condição inicial descrita na equação (3.51).

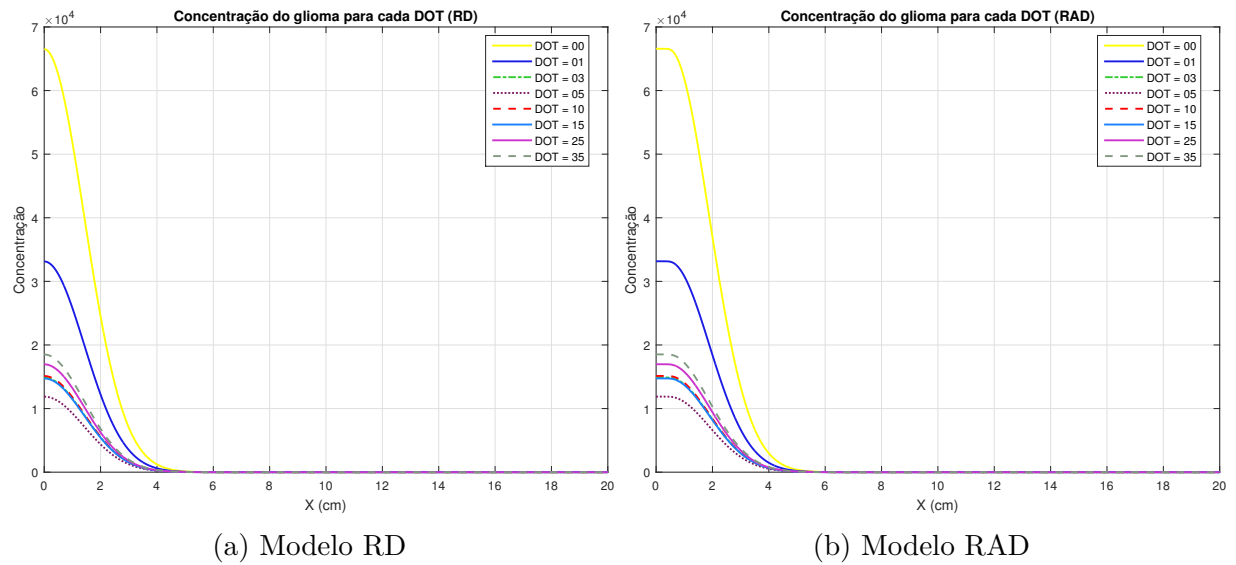


Figura 4.57: Concentração de células tumorais em 80 dias.  $\kappa = 1$  e  $\iota = 0$

Comparando as Figuras 4.57a e 4.57b pode-se observar que concentração de células tumorais é a mesma, apesar de o formato das curvas serem diferentes. Também pode-se observar que, para cada esquema de fracionamento no período de 80 dias, a concentração de células tumorais se diferenciam. Note que para o caso DOT = 1 dia o gráfico exibe concentração celular bem maior que os demais casos com terapia. Por outro lado, o caso DOT = 5 dias apresenta a menor concentração de células tumorais. Portanto, justifica-se o uso de doses fracionadas para a radioterapia, pois reflete resultados melhores e se torna essencial no planejamento da terapia, uma vez que mostra as possíveis concentrações de células para cada esquema de tratamento [20].

Nas Figuras 4.58 até 4.61, apresentam-se uma comparação entre as concentrações de células tumorais para os casos  $\kappa = 0,4$  e  $\iota = 0,2$ ,  $\kappa = 0,4$  e  $\iota = 0,5$ ,  $\kappa = 0,8$  e  $\iota = 0,2$ ,  $\kappa = 0,8$  e  $\iota = 0,5$ , para DOT = 1, 5, 15, 25, 35 dia(s). Onde  $\iota$  está relacionado com a margem de segurança e  $\kappa$  é uma porção da dose fracionada aplicada dentro da margem

de segurança. A condição inicial é dada pela equação (3.51) e é feito o comparativo para os modelos RD e RAD em um período de 80 dias.

Nas Figuras 4.58 e 4.59 foi aplicado uma fração de 40% da dose fracionada na margem de segurança com proporções distintas, 20% e 50%, respectivamente. Pode-se observar que o comportamento da curva mudou, agora há deformações nos formatos das curvas, de tal maneira que, o formato gaussiano não é mais visto.

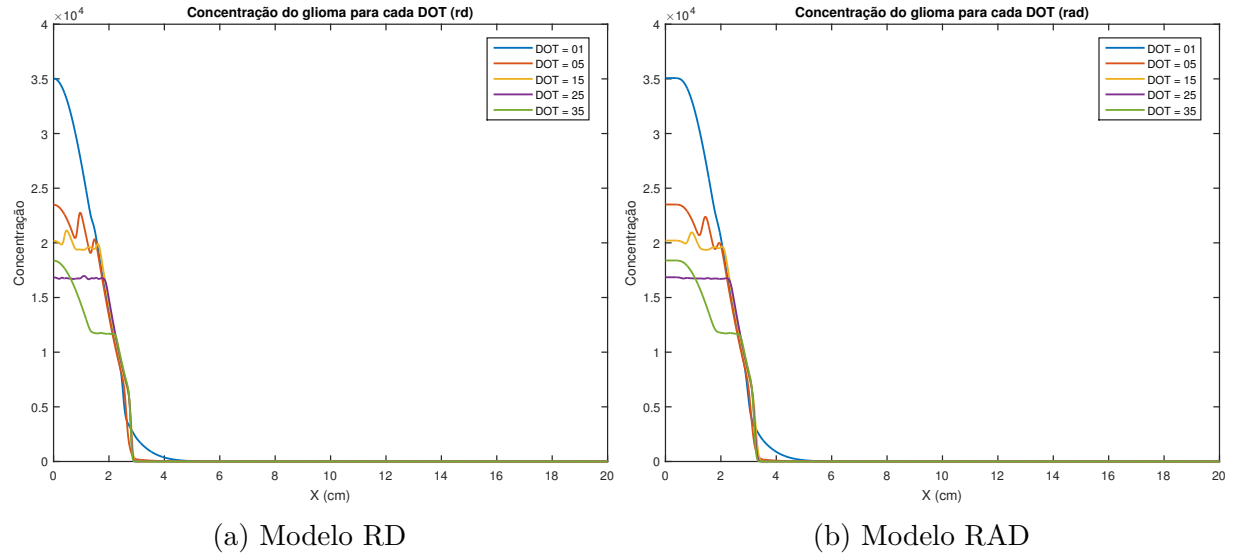


Figura 4.58: Concentração de células tumorais  $\kappa = 0,4$  e  $\iota = 0,2$ .

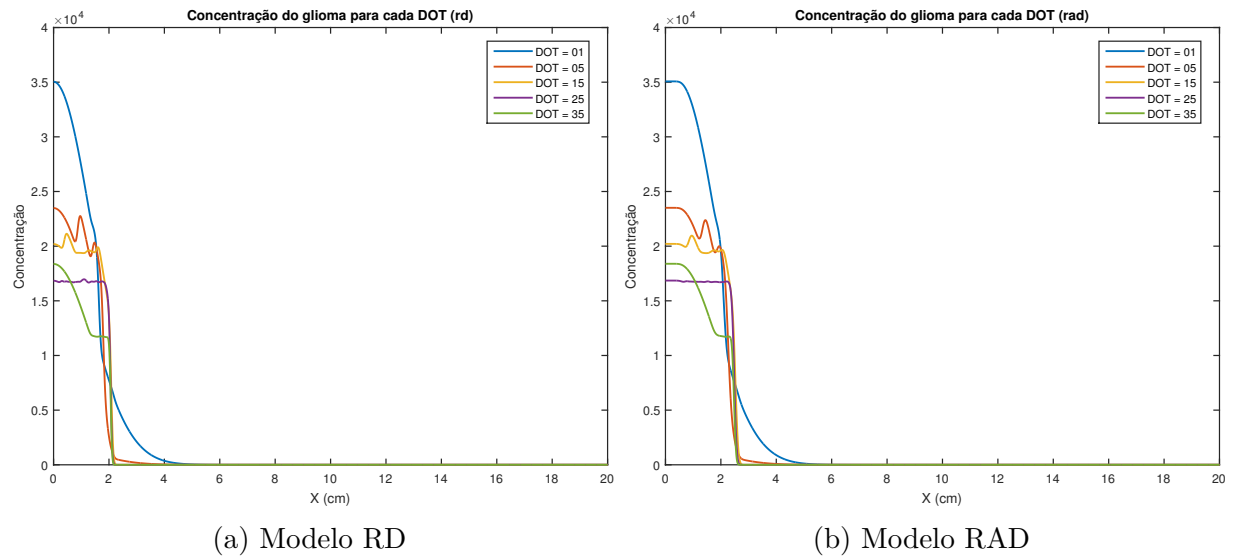


Figura 4.59: Concentração de células tumorais  $\kappa = 0,4$  e  $\iota = 0,5$ .

As deformações nas curvas do gráfico estão relacionadas com as diferentes taxas de crescimentos do tumor devido a doses distintas entre as regiões do tumor (Figura 3.3).



Existem alguns casos, como  $\text{DOT} = 5$  dias e  $\text{DOT} = 15$  dias com máximos e mínimos locais.

Nas Figuras 4.60 e 4.61 foi aplicado uma fração de 80% da dose fracionada na margem de segurança com proporções distintas, 20% e 50%, respectivamente.

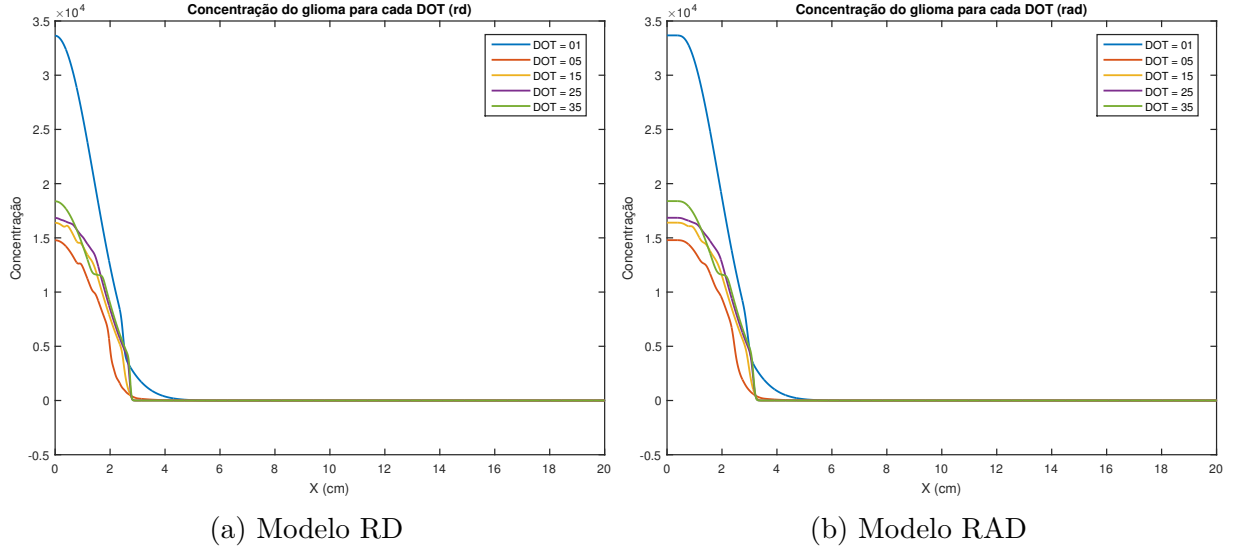


Figura 4.60: Concentração de células tumorais  $\kappa = 0,8$  e  $\iota = 0,2$ .

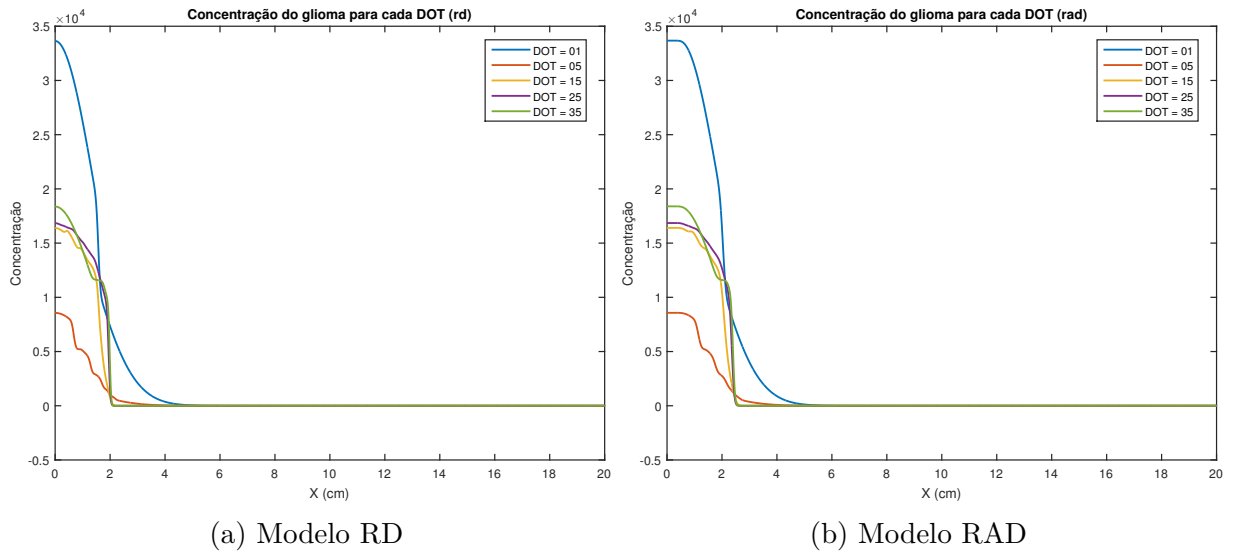


Figura 4.61: Concentração de células tumorais  $\kappa = 0,8$  e  $\iota = 0,5$ .

Através das Figuras 4.58 até 4.61 pode-se inferir que  $\kappa$  e  $\iota$  também influenciam outros aspectos do tumor. Para este caso da concentração das células tumorais  $\kappa$  afeta a concentração final das células do tumor e  $\iota$  está relacionado com o formato das deformações da curva serem mais acentuadas ou não.

### 4.4.2 Comparativo - evolução do diâmetro do tumor

Na Figura 4.62 comparam-se as evoluções dos diâmetros do tumor, durante 80 dias, para cada tipo de esquema de fracionamento de dose. Como é mostrado na Figura 4.62 o diâmetro do tumor apresentou um comportamento distinto para cada terapia, assim pode-se inferir que para hipo fracionamento há uma breve recessão do tumor e depois retomada do seu crescimento. Enquanto para um hiper fracionamento o tratamento se torna ineficiente, não tendo reduções significativas do raio do tumor durante a terapia. Através da comparação na Figura 4.62, pode-se observar que o diâmetro do tumor em 4.62b é sempre maior que 4.62a, devido ao fato que o modelo RAD ser mais dispersivo que modelo RD.

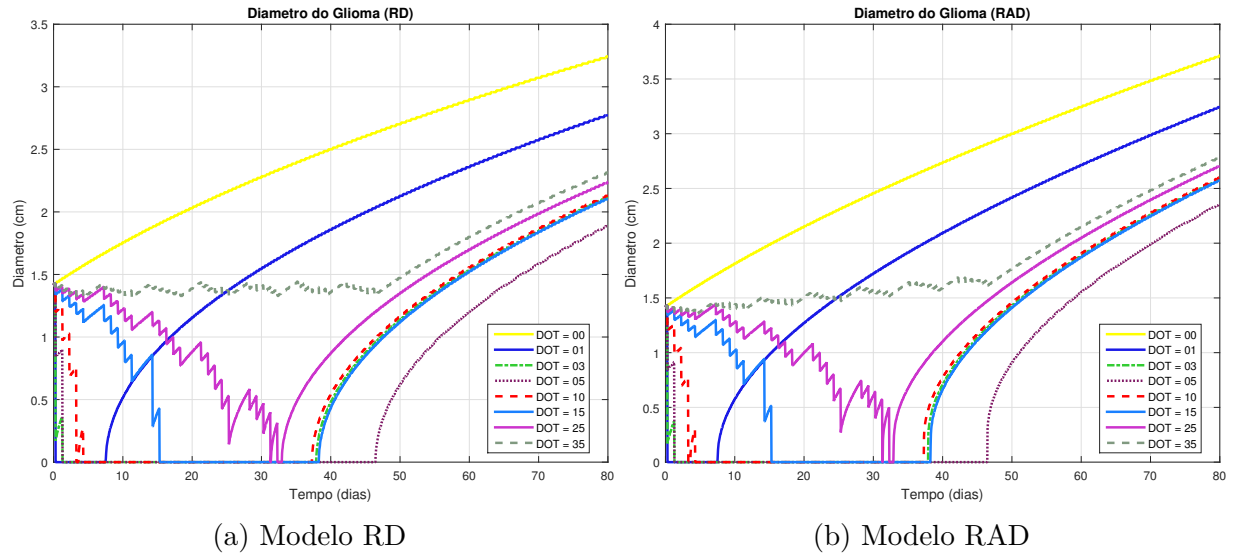


Figura 4.62: Evolução do diâmetro do tumor  $\kappa = 0,4$  e  $\iota = 0,2$ .

Nas Figuras 4.63 e 4.64 são comparados os diâmetros do tumor para os modelos RD e RAD. Foi aplicada uma fração de 40% da dose fracionada na margem de segurança com proporções distintas, 20% e 50%, respectivamente. As figuras com 40 % da dose fracionada aplicada na margem de segurança do tumor tiveram não só um diâmetro menor se comparado com a Figura 4.62, mas também um período de recessão do diâmetro do tumor menor. Além disso, o formato das curvas dos gráficos mostrados nas Figuras 4.63 e 4.64 são diferentes se comparado com a Figura 4.62. Entretanto, o comportamento do gráfico se manteve o mesmo com regiões de decréscimo, recessão e crescimento durante o período de 80 dias.

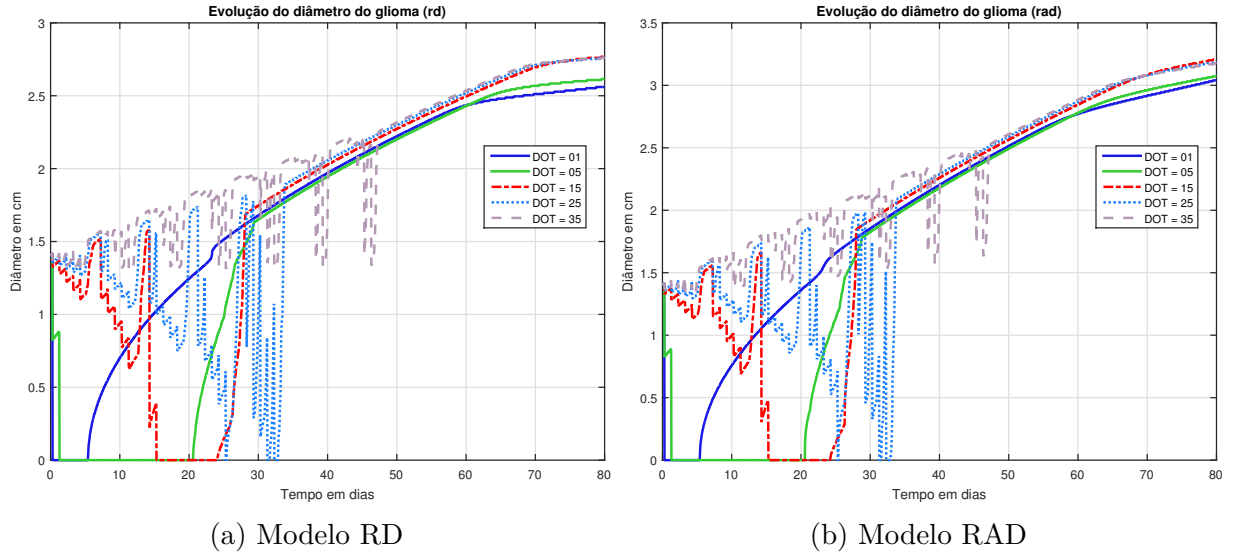


Figura 4.63: Evolução do diâmetro do tumor  $\kappa = 0,4$  e  $\iota = 0,2$ .

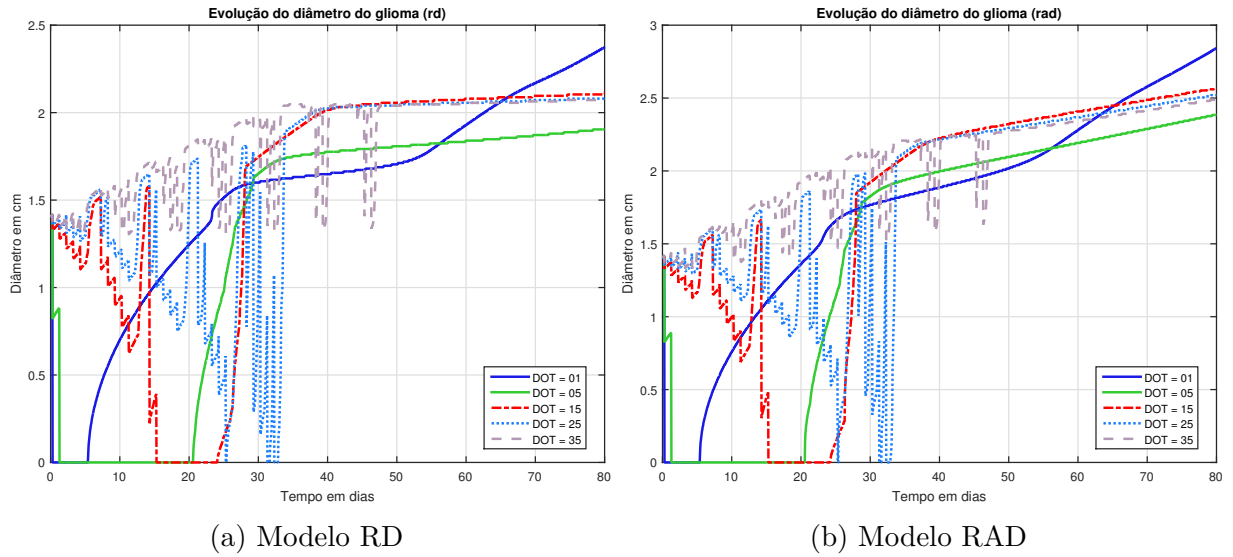


Figura 4.64: Evolução do diâmetro do tumor  $\kappa = 0,4$  e  $\iota = 0,5$ .

Nas Figuras 4.65 e 4.66 foi aplicada uma fração de 80% da dose fracionada na margem de segurança com proporções distintas, 20% e 50%, respectivamente. Comparando as Figuras 4.65 e 4.66 com a Figura 4.62, pode-se observar diferenças entre os gráficos, não só no diâmetro ao final de 80 dias, mas também a presença evidente de um platô na curva.

Para finalizar a análise da evolução do diâmetro do tumor, foi gerada a curva do platô no dia 60. O gráfico tem 3 eixos: o primeiro eixo é do percentual das doses fracionárias parcial  $\kappa$ , o segundo é o percentual da margem de segurança  $\iota$  e o terceiro eixo (vertical) é o diâmetro do tumor no dia 60. Pode-se observar na Figura 4.67 que, para valores moderados de  $\iota$  e  $\kappa$  há presença do platô.

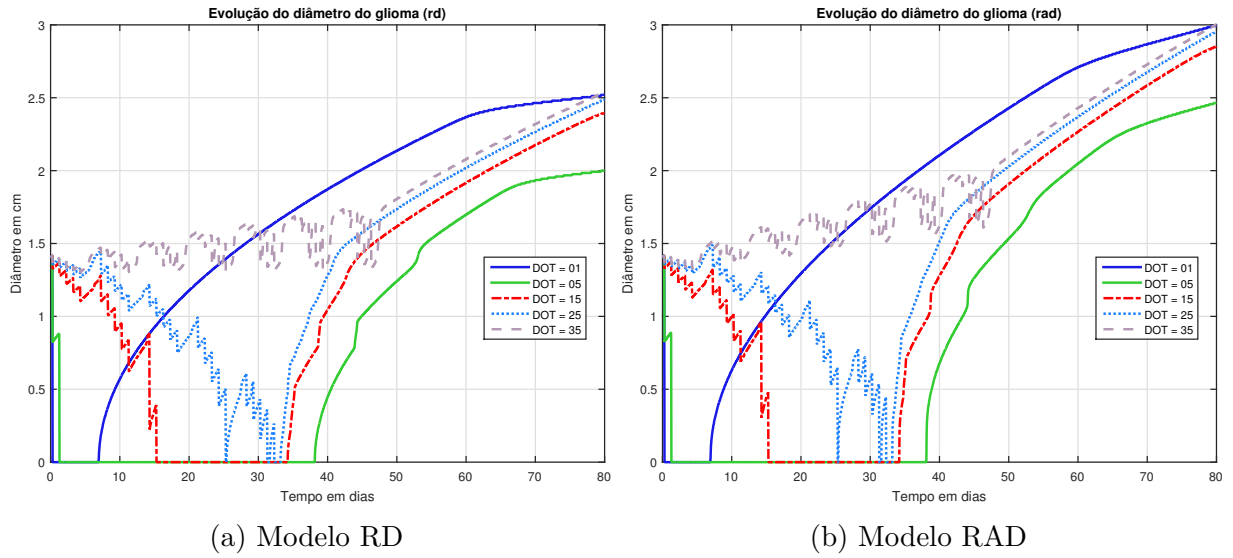


Figura 4.65: Evolução do diâmetro do tumor  $\kappa = 0,8$  e  $\iota = 0,2$ .

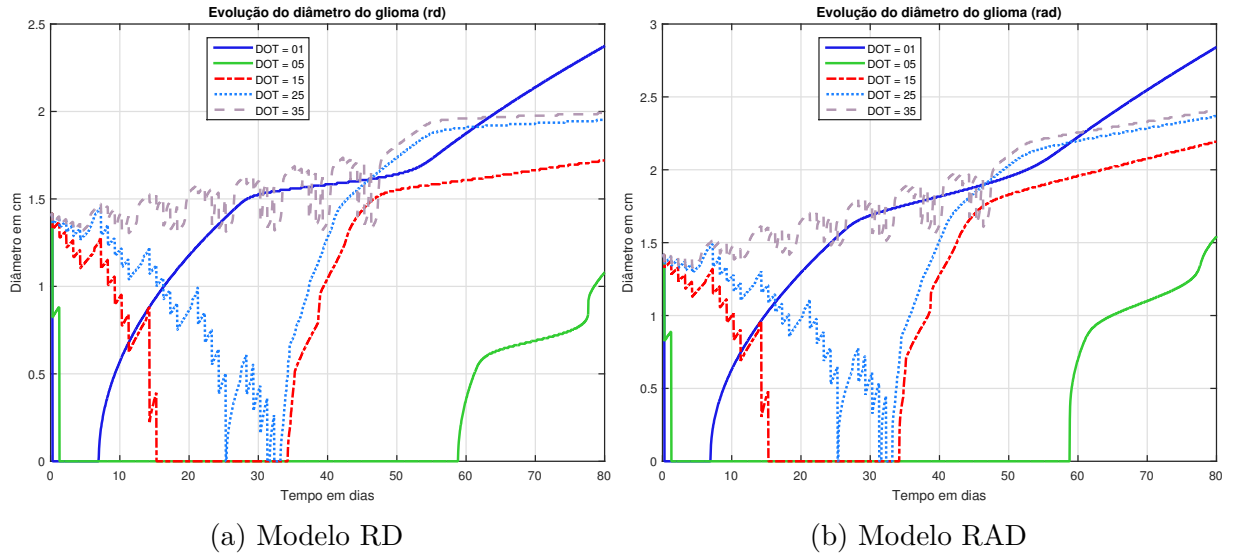


Figura 4.66: Evolução do diâmetro do tumor  $\kappa = 0,8$  e  $\iota = 0,5$ .

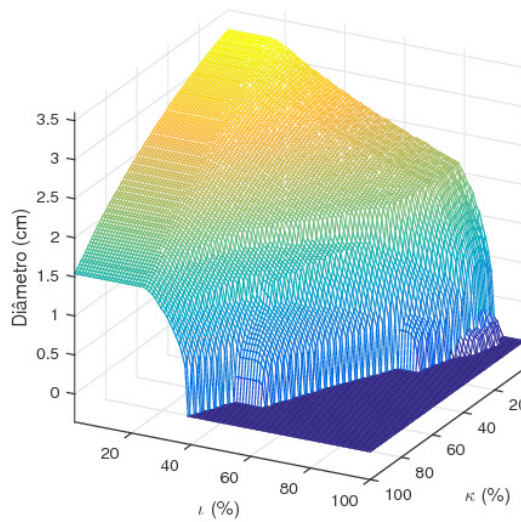


Figura 4.67: Diâmetro do tumor em função do percentual da margem de segurança e do percentual da dose fracionada.

### 4.4.3 Comparativo - concentração máxima das células tumorais

Na Figura 4.68 comparam-se as concentrações máximas das células tumorais ao longo de 80 dias. Observe que em ambos os modelos as concentrações celulares se mantêm equivalentes. Pode-se ver que para caso sem terapia a concentração cresce em ritmo constante. DOT = 1 dia apresenta a maior concentração final, ultrapassando as outras terapias com o passar do tempo. O esquema de fracionamento DOT = 35 dias oscila entre um valor constante durante o tratamento e então começa a crescer no término desse. Para o esquema de fracionamento DOT = 5 dias é mantido com as menores concentrações máximas de células durante todo o tratamento. Em todos os casos, a concentração máxima de células tumorais final ultrapassou a, inicial no término de 80 dias.

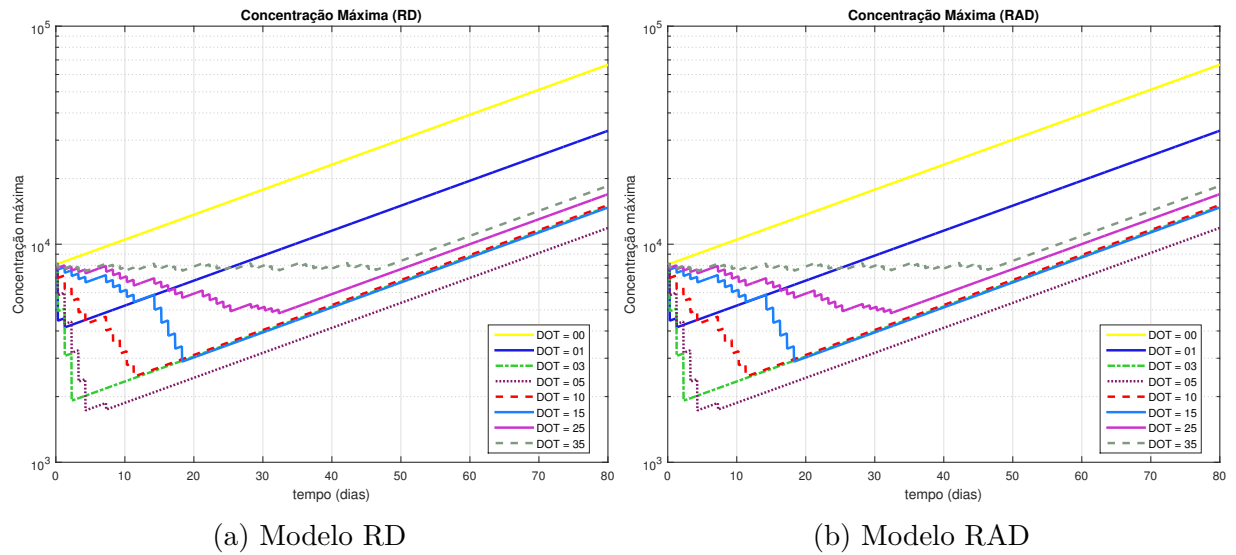


Figura 4.68: Variação da concentração celular máxima do tumor.

# Capítulo 5

## Conclusões e Trabalhos Futuros

Neste trabalho foi utilizado uma equação diferencial parcial do tipo reativo-adectivo-difusivo, por meio da qual é possível estimar o crescimento de células tumorais em resposta à terapia de maneira individual, a partir de parâmetros como taxa de difusão constante,  $D$ , taxa de proliferação,  $g$ , e taxa de migração celular,  $v$ .

O modelo de crescimento das células tumorais (equação RD e RAD) foi discretizado e solucionado através do método numérico de diferenças finitas. No domínio temporal foi feito o uso de uma diferença centrada de primeira ordem e, no domínio espacial, foi usado o método de Crank-Nicolson para difusão, enquanto na diferenciação *upwind* foi utilizada para advecção. Foi utilizado, ainda, uma diferença direta de primeira ordem para a proliferação e invasão das células. Os códigos computacionais implementados, simulações e resultados foram todos obtidos através do ambiente MATLAB®.

Através do método de estabilidade de von Neumann foi considerado que o erro pode ser expresso como uma série de Fourier com dependência exponencial no tempo, avaliando a influência do erro numérico na solução numérica. Na Seção 3.3 foi mostrado que as metodologias empregadas neste trabalho são estáveis quando satisfazem a condição (3.45). O não comprimento dos critérios de estabilidade causam soluções instáveis com crescimento descontrolado do erro numérico.

Embora idealizado, esta extensão do modelo de Stein et al.[4] para o crescimento e invasão do glioblastoma lança luz sobre o potencial de incorporar quantificações existentes da eficácia da radioterapia na modelagem de tumores. Segundo Swanson et al.[7], investigações sobre os horários de fracionamento, distribuição de doses e intervalos de sensibilidade à radiação revelam a natureza altamente individualizada do fornecimento de doses e da resposta não linear à radioterapia. Os resultados sugerem que o tratamento

convencional, envolvendo doses de radiação administrada a cada dia é muito mais eficaz do que vários tratamentos por dia.

Para os resultados das simulações, foi verificada a metodologia para 8 esquemas de fracionamento de dose, certificando a eficácia da administração de doses fracionadas. Para cada uma das terapias apresentadas na Seção 3.4 concluímos que, o modelo Reação-Advecção-Difusão é mais dispersivo que o modelo reação-difusão devido à taxa de migração celular que auxilia na mobilidade das células tumorais.

Além disso, o modelo RAD, nos extremos do domínio da curva de concentração tumoral, se deforma. Enquanto no modelo RD o pico de concentração celular é concentrado (estreito), no modelo RAD o pico de concentração é largo. Apesar da aparência semelhante, os gráficos do diâmetro do tumor para o modelo RAD são sempre maiores que no modelo RD. Foi constatado que, geralmente, a evolução do diâmetro do tumor possui 3 etapas: primeiro decrescimento oscilatório causado pelo tratamento com doses fracionadas, segundo período de recessão, ou seja, o diâmetro do tumor fica abaixo do limiar de detecção (próximo de zero), e por último, a retomada do crescimento exponencial do diâmetro tumoral, exceto para os casos DOT 25 dias e DOT 35 dias, em que o período de recessão não ocorre devido ao hiper fracionamento.

Ao comparar os gráficos dos modelos RAD e RD para concentração máxima das células tumorais, inferiu-se que são ambos iguais. A razão disso é que o termo advectivo no modelo RAD não cria e nem destrói células tumorais. Também conclui-se que a concentração máxima das células tumorais sempre cai durante a aplicação do tratamento e retorna a crescer ao término do mesmo. A região de decréscimo no gráfico da concentração máxima tem forma de “dente de serra” e a inclinação da “serra” depende do valor da dose fracionada. O tratamento que apresentou o pior resultado foi DOT = 35 dias tendo uma redução do raio do tumor pouco expressiva e sem período de recessão. O tratamento que apresentou o melhor resultado foi o caso de fracionamento de dose DOT = 5 dias, que obteve uma maior eficácia, pois não apenas houve uma redução no diâmetro do tumor, mas também teve o maior período de recessão se comparado a outros casos de fracionamento. Permitindo um maior período para poder ser aplicado outro tipo de terapia, por exemplo, resseção cirúrgica ou quimioterapia.

Ao utilizar condição inicial  $u_2(x, 0)$  (nesse caso uma função linear) foi observado uma relação entre a evolução do raio do tumor e as diferentes partes da condição inicial. Para cada região da função  $u_2(x, 0)$ , resultava em taxas de crescimento diferente para o diâmetro do tumor, e essas taxas estão relacionadas com os coeficientes angulares de

cada parte da função  $u_2(x, 0)$ . Também foi constatado que, para o modelo RAD, devido a sua alta dispersibilidade, os instantes da troca das taxas de crescimento do tumor foram postergadas.

Por fim, ao considerar 5 cenários possíveis para a probabilidade de sobrevivência das células cancerígenas, equação (3.54), com  $\iota$  e  $\kappa$ , respectivamente, sendo os valores percentuais da margem de segurança (região entre o tumor e as células sadias) e dose fracionária, estes cenários permitiu uma análise mais acurada sobre o comportamento e evolução do tumor.

No primeiro caso (padrão), a região  $\iota = 0$  e  $\kappa = 1$ , foi observado o comportamento inicial de decréscimo devido a terapia, recessão do tumor por alguns dias (na maioria dos casos) e retomada do crescimento do tumor após o término do tratamento. No segundo caso ( $\iota = 0, 2$ ) e ( $\kappa = 0, 4$ ) e no terceiro ( $\iota = 0, 2$ ) e ( $\kappa = 0, 8$ ), além desse comportamento há a presença de um platô, que expõem a existência de regiões diferentes com taxas de crescimento distintas. No quarto ( $\iota = 0, 5$ ) e ( $\kappa = 0, 4$ ) e no quinto ( $\iota = 0, 5$ ) e ( $\kappa = 0, 8$ ), o platô é mais evidente, e não só isso, a presença do platô implica em diâmetro do tumor quase constante no tempo, esse comportamento é algo inédito e diferente do observado em estudos anteriores realizados no PPG-MCCT [29, 30, 31, 32, 33].

Foi constatado que há relação direta entre  $\iota$  na presença do platô durante a evolução do diâmetro e com o formato das deformações da curva serem mais acentuadas ou não no tumor. Também foi constatado uma relação direta entre  $\kappa$  o período de ressecção do tumor no gráfico de evolução do diâmetro tumoral e como isso afeta a concentração final das células do tumor.

Como sugestões para trabalhos futuros, recomenda-se, primeiramente, modificar o modelo para que  $D$  e  $v$  sejam variáveis em função do tipo de tecido cerebral. Segundo, a implementação tridimensional do modelo reativo-advectivo-difusivo e uso do método de elementos finitos, visto que pode-se obter uma geometria mais realista para o cérebro. Além disso, também recomenda-se avaliar o comportamento e a evolução do tumor para outros valores de  $\alpha$  e  $g$ .



# Referências

- [1] INCA. *O que é câncer?* Instituto Nacional de Câncer, 11 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>.
- [2] INCA. *Tipos de Câncer*. Instituto Nacional de Câncer, 8 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer>>.
- [3] SWANSON, K. R.; BRIDGE, C.; MURRAY, J.; ALVORD, E. C. Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 216, n. 1, p. 1–10, 2003. ISSN 0022-510X. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X03001783>>.
- [4] STEIN, A.; DEMUTH, T.; MOBLEY, D.; BERENS, M.; SANDER, L. A mathematical model of glioblastoma tumor spheroid invasion in a three-dimensional in vitro experiment. *Biophysical journal*, v. 92, p. 356–65, 02 2007.
- [5] SHUMAN, R.; ALVORD, E.; LEECH, R. The biology of childhood ependymomas. *Archives of neurology*, v. 32, n. 11, p. 731—739, November 1975. ISSN 0003-9942. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/archneur.1975.00490530053004>>.
- [6] SILBERGELD, D. L.; CHICOINE, M. R. Isolation and characterization of human malignant glioma cells from histologically normal brain. *Journal of Neurosurgery*, Journal of Neurosurgery Publishing Group, v. 86, n. 3, p. 525 – 531, 1997. Disponível em: <<https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/86/3/article-p525.xml>>.
- [7] SWANSON, K. R.; ROCKNE, R.; JR., E. C. A.; ROCKHILL, J. K. A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy. *Journal of Mathematical Biology*, 2008.
- [8] COLLINS, V.; LOEFFLER, R.; TIVEY, H. Observations on growth rates of human tumors. *The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine*, v. 76, n. 5, p. 988—1000, November 1956. ISSN 0002-9580. Disponível em: <<http://europepmc.org/abstract/MED/13362715>>.
- [9] KUSAMA, S.; JR., J. S. S.; DONEGAN, W. L.; WATSON, F. R.; CUNNINGHAM, C. The gross rates of growth of human mammary carcinoma. *Cancer*, v. 30, n. 2, p. 594–599, 1972. Disponível em: <<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142%28197208%2930%3A2%3C594%3A%3AAID-CNCR2820300241%3E3.0.CO%3B2-2>>.
- [10] ALVORD, E. Growth rates of epidermoid tumors. *Annals of neurology*, v. 2, n. 5, p. 367—370, November 1977. ISSN 0364-5134. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ana.410020504>>.

- [11] DEISBOECK, T.; BERENS, M.; KANSAL, A.; TORQUATO, S.; STEMMER-RACHAMIMOV, A.; CHIOCCA, E. Pattern of self-organization in tumour systems: Complex growth dynamics in a novel brain tumour spheroid model. *Cell proliferation*, v. 34, p. 115–34, 05 2001.
- [12] STEEL, G. G. Growth kinetics of tumours : cell population kinetics in relation to the growth and treatment of cancer. In: . [S.l.]: Oxford: Clarendon Press, 1977.
- [13] ART. *História da Radioterapia*. Associação Portuguesa de radioterapia, 05 2022. Disponível em: <<https://art-radioterapia.pt/historia-2>>.
- [14] LOPES, M. D. C. Um século de terapia com radiação. In: . [S.l.]: Gazeta de Física, 2007. p. 14–29.
- [15] SOUSA, J. C. D. O. Radiobiologia: revisão conceitual e aplicações no fracionamento da terapêutica radioterápica. In: . [S.l.]: Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento., 2018. v. 02, p. 54–66. ISSN 2448-0959.
- [16] KOGEL, A. V. D.; JOINER, M. *Basic Clinical Radiobiology, 4th edition*. 4th. ed. [S.l.]: Hodder Arnold, 2009. ISBN 0340929669,9780340929667.
- [17] HALL, E. J. *Radiobiology for the Radiologist*. 5. ed. [S.l.]: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. ISBN 0781726492,9780781726498.
- [18] SACHS, R.; HLATKY, L.; HAHNFELDT, P. Simple ode models of tumor growth and anti-angiogenic or radiation treatment. *Mathematical and Computer Modelling*, v. 33, n. 12, p. 1297–1305, 2001. ISSN 0895-7177. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895717700003162>>.
- [19] LEVEQUE, R. J. *Finite Difference Methods for Ordinary and Partial Differential Equations Steady-State and Time-Dependent Problems*. Seattle, Washington: Society for Industrial and Applied Mathematics, 2007. ISBN 978-0-898716-29-0.
- [20] SILVA; ALVAREZ; GARCIA; LOBÃO. Modelagem computacional do crescimento do glioma via diferenças finitas em resposta à radioterapia. *Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional (CNMAC) - Sociedade Brasileira de Matemática Aplicada e Computacional (SBMAC)*, 2016.
- [21] AGGARWAL, S. Some numerical experiments on fisher equation. *International Communications in Heat and Mass Transfer*, v. 12, n. 4, p. 417–430, 1985. ISSN 0735-1933. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0735193385900363>>.
- [22] ANDERSON, J. *Computational fluid dynamics: the basics with applications*. 1. ed. [S.l.]: McGraw-Hill, 1995. (McGraw-Hill series in mechanical engineering). ISBN 9780070016859,0070016852.
- [23] INGHAM, D. B. Numerical computation of internal and external flows. by c. hirsch. wiley. vol. 1, fundamentals of numerical discretization. 1988. 515 pp. £60. vol. 2, computational methods for inviscid and viscous flows. 1990, 691 pp. £65. *Journal of Fluid Mechanics*, Cambridge University Press, v. 225, p. 691–693, 1991.

- [24] FONTANA, E. *Estabilidade Von Neumann*. UFSC, Universidade Federal de Santa Catarina: [s.n.], 2 2017. Disponível em: <[https://fontana.paginas.ufsc.br/files/2017/02/estabilidade\\_Von\\_Neumann2.pdf](https://fontana.paginas.ufsc.br/files/2017/02/estabilidade_Von_Neumann2.pdf)>.
- [25] JOHN, F. On integration of parabolic equations by difference methods: I. linear and quasi-linear equations for the infinite interval. *Communications on Pure and Applied Mathematics*, v. 5, n. 2, p. 155–211, 1952. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpa.3160050203>>.
- [26] EILBECK, J.; MCGUIRE, G. Numerical study of the regularized long-wave equation i: Numerical methods. *Journal of Computational Physics*, v. 19, n. 1, p. 43–57, 1975. ISSN 0021-9991. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021999175901151>>.
- [27] LAVERY, J. E. A comparison of the method of frozen coefficients with newton's method for quasilinear two-point boundary-value problems. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, v. 123, n. 2, p. 415–428, 1987. ISSN 0022-247X. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022247X87903209>>.
- [28] NETO, G.; VALDA, L.; LOPES, A. O método das diferenças finitas aplicado a problemas de transmissão de calor em regime transiente. In: . [S.l.: s.n.], 2009.
- [29] JESUS, J. C. D. *Modelagem do Crescimento de Glioma por Séries Temporais em Resposta à Radioterapia*. Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia Escola de Engenharia Industrial Metalúrgica de Volta Redonda, Av. dos Trabalhadores No 420, Vila Santa Cecília, Volta Redonda, RJ, Brasil CEP: 27255-125: [s.n.], 2014. Pós-graduação em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia. Disponível em: <[http://www.mcct.sites.uff.br/wp-content/uploads/sites/454/2018/09/Dissertacao\\_12.pdf](http://www.mcct.sites.uff.br/wp-content/uploads/sites/454/2018/09/Dissertacao_12.pdf)>.
- [30] SILVA, J. J. D. *Modelagem Computacional Aplicada ao Tratamento de Câncer Via Medicina Nuclear*. Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia Escola de Engenharia Industrial Metalúrgica de Volta Redonda, Av. dos Trabalhadores No 420, Vila Santa Cecília, Volta Redonda, RJ, Brasil CEP: 27255-125: [s.n.], 2014. Pós-graduação em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia. Disponível em: <[http://www.mcct.sites.uff.br/wp-content/uploads/sites/454/2018/09/Dissertacao\\_12.pdf](http://www.mcct.sites.uff.br/wp-content/uploads/sites/454/2018/09/Dissertacao_12.pdf)>.
- [31] SOUZA, E. B. D. *Otimização do plano de tratamento por radioterapia em pacientes com gliomas via algoritmos genéticos*. Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia Escola de Engenharia Industrial Metalúrgica de Volta Redonda, Av. dos Trabalhadores No 420, Vila Santa Cecília, Volta Redonda, RJ, Brasil CEP: 27255-125: [s.n.], 2014. Pós-graduação em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia. Disponível em: <[http://www.mcct.sites.uff.br/wp-content/uploads/sites/454/2018/09/Dissertacao\\_21.pdf](http://www.mcct.sites.uff.br/wp-content/uploads/sites/454/2018/09/Dissertacao_21.pdf)>.
- [32] BARBOSA, O. X. *Simulação Computacional do Crescimento de Gliomas Via Métodos Estocásticos*. Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia Escola de Engenharia Industrial Metalúrgica de Volta Redonda, Av. dos Trabalhadores No 420, Vila Santa Cecília, Volta Redonda, RJ, Brasil CEP: 27255-125: [s.n.], 2018. Pós-graduação em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia. Disponível em: <<http://mcct.uff.br/wp-content/uploads/sites/454/2019/10/Disserta%C3%A7%C3%A3o-Ot%C3%A1vio-Xavier-Barbosa-defendeu-em-28-09-2018.pdf>>.

[33] LOPES, C. D. S. *Estudo Comparativo De Modelos Radiobiológicos Para Radioterapia Na Modelagem Computacional De Gliomas*. Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia Escola de Engenharia Industrial Metalúrgica de Volta Redonda, Av. dos Trabalhadores No 420, Vila Santa Cecília, Volta Redonda, RJ, Brasil CEP: 27255-125: [s.n.], 2022. Pós-graduação em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia. Disponível em: <<http://mcct.uff.br/wp-content/uploads/sites/454/2022/09/Disserta%C3%A7%C3%A3o-Carollayne-defendeu-em-20-06-22.pdf>>.

## APÊNDICE A – Códigos computacionais em MATLAB®

```

1 function [] = radNHomogeneo(frac_i, varargin)
2 % Compara equações de crescimento tumoral diante radioterapia de rockne e
3 % steins. Modo maratona.
4 % Parâmetro obrigatório: frac_i = esquema de fracionamento de 1 até 8
5 % Parâmetros opcionais:
6 % entrada = {D, <valor>, rho, <valor>, V, <valor>, Lx,<valor>, alpha,...
7 % <valor>, beta, <valor>}. Parametros do modelo de crescimento tumoral.
8 % dias = 80;
9 % posicao = 0;
10 % wt = <true, false>; (write table) se verdadeiro grava uma tabela com os
11 % resultados em um arquivo txt.
12 % ext = '-dpng';
13 % nos = 1400;
14 % cinicial = 1 (1 até 2);
15 % diretorio = 'img/radNH/';
16 % pordose = 0.1;
17 % porregiao = 0.05;
18 % modelos = {'rd-linear','rd','rad'};
19 % graficos = {'ci','ci-comp','crm','crm-comp','estabilidade',none};
20 % visualizar = 'on';
21 % salvar = <true, false>; Se verdadeiro salva a imagem no diretório
22 % especificado.
23
24 %% Entrada
25 % D = 3.9e-5/24; % mobilidade celular cm^2/dia convertido em horas
26 % rho = 0.0453/24; % taxa de proliferacao 1/dia convertido em horas
27 % V = 0.01/24; %cm/dia convertidos em horas
28 % Lx = 20; % comprimento do dominio (cerebro) cm
29 % alpha = 0.0305; % parametro de sensibilidade à radiação Gy^-1
30 % ab = 10; % sensibilidade do tecido ao fracionamento da dose
31 % beta = alpha/ab;
32

```

```

33     ent = opt(frac_i, varargin{:});
34     D = ent.entradaStruct.D/24;
35     rho = ent.entradaStruct.rho/24;
36     V = ent.entradaStruct.V/24;
37     Lx = ent.entradaStruct.Lx;
38     alpha = ent.entradaStruct.alpha;
39     beta = ent.entradaStruct.beta;
40     %=====
41     %% Discretizar o domíno espacial e temporal
42
43     N = ent.nos; % Número de nós da Malha
44     ci0 = ent.cinicial;
45     N_1 = N + 1;
46     delx = Lx/N; % Variação espacial (discretização)
47     delx_a = delx/Lx;
48     x = (0:delx:Lx)';
49     Xa = x/Lx;
50     Xc = ent.posicao/Lx;
51     if (Xc > 0.5)
52         V = -V;
53     end
54     Nt = ent.dias*24; %Numero de passos temporais. 1920 horas = 80 dias
55     delt = 1; % Variação temporal
56     %delt_a = delt * rho; % Delta T adimensionalizado
57     delt_a = delt * 0.0011;
58     %Limiar é usdo para o cálculo do raio
59     Limiar = 0.6126*Lx^(3); %= 4900,8
60     %Limiar = Lx^3; %Adimensionalizado
61     U_0 = Limiar*exp(100*(1.41/Lx)^2); %U_0 que gera um raio de 1.41 cm
62     U_max = 4.2e8; %concentração máxima de células cell/cm^3 (Steins).
63
64     %% Normalização
65     lambda = 0.5*(D/(rho*Lx^2))*(delt_a/delx_a^2); %Lambda
66     vi = V/(rho *Lx) *(delt_a/delx_a); % termo advectivo nu
67     l = lambda * ones(N_1,1);
68     vi_p = max(vi,0);
69     vi_m = min(vi,0);
70     s_p = l + vi_p;
71     s_m = l - vi_m;
72     tau = delt_a/2;% Constante do termo não linear
73     %% =====
74     %% Fracionamento
75     tratamento = [
76         struct('dose',(0) , 'fracao',0 , 'reforco',false ); %sem tratamento
77         struct('dose',[60,4.2] , 'fracao',1 , 'reforco',true );
78         struct('dose',(20), 'fracao',3 , 'reforco',false );
79         struct('dose',[12.2,3.2] , 'fracao',5 , 'reforco',true );

```

```

80     struct('dose',[6.0,6.0], 'fracao',10 , 'reforco',false );
81     struct('dose',[2.8,3.5,6.5] , 'fracao',15 , 'reforco',false );
82     struct('dose',[2.0,2.9,2.9,3.0,2.0] , 'fracao',25 , 'reforco',false );
83     struct('dose',[1.8,1.8,1.8,1.8,1.8,1.8,1.8] , 'fracao',35 , 'reforco',false
84 )
85 ];
86 trat = tratamento(frac_i);
87 tap = fracionamento(trat.fracao,trat.reforco);
88 dosediaria = dosagem(trat.dose,trat.fracao,trat.reforco);
89 pordose = ent.pordose;
90 porregiao = ent.porregiao;
91 %% =====PRINCIPAL=====
92 %% Condição inicial
93 condicaoInicial = [condicaoInicialExp(Lx, U_max, Xa, Xc),...
94 condicaoInicialC1(U_0, Limiar, 0,0.6/Lx,1.41/Lx,2.0/Lx, N_1, U_max, Xa, Xc)
95 ];
96 R_0 = sum(U_max * condicaoInicial(:,ci0) > Limiar) * delx;
97
98 % Modelos
99 rd = @(d,t,H_n) rockne(alpha, beta, rho, d, t,...
100 U_max, delx, Limiar,porregiao, pordose, tau, l, H_n, N_1);
101 rdn = @(d,t,U_n) rockne_n_linear(alpha, beta, rho, d, t,...
102 U_max, delx, Limiar,porregiao, pordose, tau, l, U_n, N_1);
103 rad = @(d,t,W_n) stein_modificado(alpha, beta, rho, d, t,...
104 U_max, delx, Limiar, porregiao,pordose,tau,l,s_p,s_m,W_n,N_1);
105
106 rd_estabilidade = @(x, A_0) (2*lambda*(1 - cos(x)) - tau)/2*tau*A_0;
107
108 rad_estabilidade = @(x, A_0) (1 - (2*lambda*(1 - cos(x)) - tau) + ...
109 vi_m*(1- exp(1i*x)) -vi_p*(1- exp(-1i*x)))/(1 + (2*lambda*(1 - ...
110 cos(x)) - tau) + 2*tau*A_0);
111
112 modelos = {};
113
114 % Reativo-Difusivo (linear)
115 if any(strcmp('rd-linear', ent.modelos))
116     H_n = condicaoInicial(:,ci0);
117     modelos{end+1} = struct('edf',rd,'A_n',H_n,'A_i',U_max*H_n,'concentracao',...
118     zeros(1,Nt),'raio',zeros(1,Nt),'tagTitle','RD linear','tagFile','rdLinear',...
119     'estabilidade', rd_estabilidade,'pmax', pi);
120 end
121
122 %Reativo-Difusivo
123 if any(strcmp('rd', ent.modelos))
124     U_n = condicaoInicial(:,ci0);
125     modelos{end+1} = struct('edf',rdn,'A_n',U_n,'A_i',U_max*U_n,'concentracao',...

```

```

122     zeros(1,Nt),'raio',zeros(1,Nt),'tagTitle','RD','tagFile',...
123     'rd','estabilidade', rd_estabilidade,'pmax', pi);
124     end
125 % Reativo-Advectivo-Difusivo
126     if any(strcmp('rad', ent.modelos))
127         W_n = condicaoInicial(:,ci0);
128         pmax = real(0.5*acos(-(vi_p + 2*lambda)/(vi_m - 2*lambda)));%Errado
129         modelos{end+1} = struct('edf',rad,'A_n',W_n,'A_i',U_max*W_n,'
concentracao',...
130         zeros(1,Nt),'raio',zeros(1,Nt),'tagTitle','RAD','tagFile','rad',...
131         'estabilidade', rad_estabilidade,'pmax', pmax);
132     end
133     tic;
134     for n = 1:Nt %n =1 é a Condição Inicial
135         %Aplicação da Terapia
136         isTap = (tap == n);
137         d = dosediaria(find(isTap,1));
138         terapia = sum(isTap);
139         %Resolução do sistema Adimensionalizado
140         for i = 1:length(modelos)
141             [A_n_1,cn, rn] = modelos{i}.edf(d, terapia, modelos{i}.A_n);
142             modelos{i}.A_n = A_n_1;
143             modelos{i}.concentracao(n) = cn;
144             modelos{i}.raio(n) = rn;
145         end
146     end
147 %Fim do laço no tempo
148 %% =====
149     toc
150 % Gráficos
151 % concentração inicial
152     if any(strcmp('ci', ent.graficos))
153         for i = 1:length(modelos)
154             graficosCI(ent, trat.fracao, x, modelos{i}.A_i, modelos{i}.tagTitle, ...
155             modelos{i}.tagFile);
156         end
157     end
158 % concentração inicial comparação
159     if any(strcmp('ci-comp', ent.graficos))
160         n = length(modelos);
161         m = length(modelos{1}.A_i);
162         A_i = zeros(m,n);
163         ll = {};
164         for i = 1:n
165             A_i(:,i) = modelos{i}.A_i;
166             ll{i} = modelos{i}.tagTitle;
167         end

```



```

168     graficosCIComp(ent, trat.fracao, x, A_i, ll);
169     end
170 % concentração final
171     if any(strcmp('cl', ent.graficos))
172         for i = 1:length(modelos)
173             graficosCL(ent, trat.fracao, modelos{i}.tagTitle, modelos{i}.tagFile
174             ,...
175             U_max, x, modelos{i}.A_n, Limiar);
176         end
177     end
178 % concentração final comparação
179     if any(strcmp('cl-comp', ent.graficos))
180         n = length(modelos);
181         m = length(modelos{1}.A_n);
182         A_n = zeros(m, n);
183         ll = {};
184         for i = 1:n
185             A_n(:, i) = U_max * modelos{i}.A_n;
186             ll{i} = modelos{i}.tagTitle;
187         end
188         graficosCLComp(ent, trat.fracao, x, A_n, ll);
189     end
190 %concentração, raio e concentração máxima
191     if any(strcmp('crm', ent.graficos))
192         for i = 1:length(modelos)
193             graficosCRM(ent, trat.fracao, modelos{i}.tagTitle, modelos{i}.
194             tagFile,...
195             U_max, x, modelos{i}.A_i, modelos{i}.A_n, R_0, modelos{i}.raio,...
196             modelos{i}.concentracao, Limiar);
197         end
198     end
199 %concentração, raio e concentração máxima comparação
200     if any(strcmp('crm-comp', ent.graficos))
201         n = length(modelos);
202         m_c = length(modelos{1}.concentracao);
203         m_r = length(modelos{1}.raio);
204         c_i = zeros(m_c, n);
205         r_i = zeros(m_r, n);
206         ll = {};
207         for i = 1:n
208             c_i(:, i) = modelos{i}.concentracao;
209             r_i(:, i) = modelos{i}.raio;
210             ll{i} = modelos{i}.tagTitle;
211         end
212         graficosRMComp(ent, trat.fracao, ll, U_max, R_0, r_i, c_i);
213     end
214 % estabilidade

```

```

213     if any(strcmp('estabilidade', ent.graficos))
214         theta = linspace(0,2*pi,100);
215         for i = 1:length(modelos)
216             A_0 = max(modelos{i}.A_i);
217             pmax = modelos{i}.pmax;
218             G = abs(modelos{i}.estabilidade(theta, A_0));
219             gmax = abs(modelos{i}.estabilidade(pmax, A_0));
220             graficosEstabilidade(ent, trat.fracao, modelos{i}.tagTitle, ...
221                 modelos{i}.tagFile, theta, G, pmax, gmax);
222         end
223     end
224
225     if ent.wt
226         n = length(modelos);
227         m_c = length(modelos{1}.concentracao);
228         m_r = length(modelos{1}.raio);
229         m_a = length(modelos{1}.A_n);
230         c_i = zeros(m_c,n);
231         r_i = zeros(m_r,n);
232         A_n = zeros(m_a,n);
233         for i = 1:n
234             c_i(:,i) = U_max*modelos{i}.concentracao;
235             r_i(:,i) = modelos{i}.raio;
236             A_n(:,i) = U_max*modelos{i}.A_n;
237         end
238
239         writeStructModel(ent, trat.fracao, x, R_0, r_i, c_i, A_n)
240     end
241 end
242
243 function [results] = opt(fracao, varargin)
244     cellstr = @(x) any(cellfun(@ischar, x));
245     defaultDias = 80;
246     defaultPosicao = 0;
247     defaultExt = '-dpng';
248     defaultNos = 1400;
249     defaultCInicial = 1;
250     defaultDiretorio = 'img/radNH/';
251     defaultSalvar = true;
252     defaultPorcDose = 1;%0.1;
253     defaultPorcRegiao = 0;%0.05;
254     defaultWriteTable = false;
255     defaultModelos = {'rd', 'rd-linear', 'rad'};
256     defaultGraficos = {'ci', 'ci-comp', 'cl', 'crm', 'crm-comp', 'estabilidade'};
257     defaultVisualizar = 'on';
258     defaultEntrada = {'D', 3.9e-5, 'rho', 0.0453, 'V', 0.01, 'Lx', 20, ...
259         'alpha', 0.0305, 'beta', 0.00305};

```

```

260
261     p = inputParser;
262     p.KeepUnmatched = true;
263     addRequired(p, 'fracao',@isnumeric);
264     addParameter(p, 'dias',defaultDias, @isnumeric);
265     addParameter(p, 'posicao', defaultPosicao, @isnumeric);
266     addParameter(p, 'ext', defaultExt,@ischar);
267     addParameter(p, 'salvar', defaultSalvar,@islogical);
268     addParameter(p, 'nos', defaultNos, @isnumeric);
269     addParameter(p, 'cinicial',defaultCInicial , @isnumeric);
270     addParameter(p, 'diretorio',defaultDiretorio,@ischar);
271     addParameter(p, 'pordose',defaultPorcDose , @isnumeric);
272     addParameter(p, 'porregiao',defaultPorcRegiao , @isnumeric);
273     addParameter(p, 'wt', defaultWriteTable,@islogical);
274     addParameter(p, 'modelos', defaultModelos,cellstr);
275     addParameter(p, 'graficos', defaultGraficos,cellstr);
276     addParameter(p, 'visualizar', defaultVisualizar,@ischar);
277     addParameter(p, 'entrada', defaultEntrada,@iscell);
278     parse(p, fracao, varargin{:});
279
280     e = inputParser;
281     e.KeepUnmatched = true;
282     addParameter(e, 'D',defaultEntrada{2}, @isnumeric);
283     addParameter(e, 'rho',defaultEntrada{4}, @isnumeric);
284     addParameter(e, 'V',defaultEntrada{6}, @isnumeric);
285     addParameter(e, 'Lx',defaultEntrada{8}, @isnumeric);
286     addParameter(e, 'alpha',defaultEntrada{10}, @isnumeric);
287     addParameter(e, 'beta',defaultEntrada{12}, @isnumeric);
288     parse(e,p.Results.entrada{:});
289
290     results = p.Results;
291     results.entradaStruct = e.Results;
292 end
293
294 function [rg1, rg2] = regioes(A, limiar, porregiao)
295     rg1 = A > limiar;
296     rg2 = A <= limiar & A >= porregiao * limiar;
297 end
298
299 function [ci] = condicaoInicialExp(Lx, U_max, Xa, Xc)
300     ci = (Lx^3/U_max)*exp(-100*(Xa - Xc).^2); %condição inicial normalizada;
301 end
302 function [ci] = condicaoInicialC1(C_m ,C_l, C_z, Xm, Xl, Xz, N_1, M, Xa, Xc)
303     if(Xc ~= 0)
304         disp('Xc diferente de zero. Sem suporte a deslocamento');
305     end
306     Xac = Xa;

```

```

307     ci = zeros(N_1,1);
308     id = (Xac <= Xm);
309     ci(id) = C_m;
310     id = (Xac > Xm & Xac <= Xl);
311     ci(id) = ((C_m - C_l)/(Xm - Xl))*(Xac(id) - Xm) + C_m;
312     id = (Xac > Xl & Xac <= Xz);
313     ci(id) = ((C_l - C_z)/(Xl - Xz))*(Xac(id) - Xl) + C_l;
314     id = Xac > Xz;
315     ci(id) = 0;
316     ci = ci/M;
317 end
318
319 function [H_n_1, h, r] = rockne(alpha, beta, rho, dose, terapia,...
320     MU,delx, Limiar, porregiao, pordose, tau, l, H_n, N_1)
321     % Reativo difusivo
322     [rg1, rg2] = regioes(MU*H_n, Limiar, porregiao);
323
324     g = tau * XRT(alpha, beta, rho, dose, terapia, rg1, rg2, pordose);
325     %Calculo de p e q Adimensionalizado
326     p = 1 + 2*l - g;
327     q = 1 - 2*l + g;
328     %Fim do Calculo de phi e psi
329     %Montagem das matrizes MA e ME
330     MA = spdiags([-l p -l], [-1 0 1], N_1, N_1);
331     MA(1,1:3) = [-3,4,-1];
332     MA(N_1,N_1-2:N_1) = [1,-4,3];
333     ME = spdiags([l q l], [-1 0 1], N_1, N_1);
334     ME(1,1:3) = [3,-4,1];
335     ME(N_1,N_1-2:N_1) = [-1,4,-3];
336     %Resolução do sistema A Adimensionalizado
337     b = ME*H_n;
338     H_n_1 = MA\b;
339     %concentração máxima
340     h = max(H_n_1);
341     %Calculo do raio do tumor sem Adimensionalizar
342     %Em X_c = 0 é raio não o diametro.
343     tam = sum(MU*H_n_1 > Limiar);
344     r = 0;
345     if tam > 0
346         r = tam * delx;
347     end
348 end
349
350 function [U_n_1, u, r] = rockne_n_linear(alpha, beta, rho, dose, terapia,...
351     MU,delx, Limiar,porregiao,pordose,tau,l, U_n, N_1)
352     %Reativo difusivo não linear
353     [rg1, rg2] = regioes(MU*U_n, Limiar, porregiao);

```

```

354     g = tau * XRT(alpha, beta, rho, dose, terapia, rg1, rg2, pordose);
355     %Calculo de p e q Adimensionalizado
356     p = 1 + 2*1 - g + 2 * tau * U_n;
357     q = 1 - 2*1 + g;
358     %MA
359     MA = spdiags([-1 p -1], [-1 0 1], N_1, N_1);
360     MA(1,1:3) = [-3,4,-1];
361     MA(N_1,N_1-2:N_1) = [1,-4,3];
362     %MD
363     MD = spdiags([1 q 1], [-1 0 1], N_1, N_1);
364     MD(1,1:3) = [3,-4,1];
365     MD(N_1,N_1-2:N_1) = [-1,4,-3];
366     %RD
367     b_u = MD*U_n;
368     U_n_1 = MA\b_u;
369     u = max(U_n_1);
370     %Calculo do raio do tumor sem Adimensionalizar
371     %Em X_c = 0 é raio não o diametro.
372     tam = sum(MU*U_n_1 > Limiar);
373     r = 0;
374     if tam > 0
375         r = tam * delx;
376     end
377 end
378
379 function [W_n_1,wm,r] = stein_modificado(alpha, beta, rho, dose, terapia,...
380     MU, delx, Limiar, porregiao, pordose, tau, l, s_p, s_m, W_n, N_1)
381     % Reativo Advctivo Difusivo
382     [rg1, rg2] = regioes(MU*W_n, Limiar, porregiao);
383     g = tau * XRT(alpha, beta, rho, dose, terapia, rg1, rg2, pordose);
384     p_w = 1 + 2*1 - g + 2 * tau * W_n;
385     r = 1 + g - s_p - s_m;
386     %MA
387     MA = spdiags([-1 p_w -1], [-1 0 1], N_1, N_1);
388     MA(1,1:3) = [-3,4,-1];
389     MA(N_1,N_1-2:N_1) = [1,-4,3];
390     %ME
391     ME = spdiags([s_p r s_m], [-1 0 1], N_1, N_1);
392     ME(1,1:3) = [3,-4,1];
393     ME(N_1,N_1-2:N_1) = [-1,4,-3];
394     %RAD
395     b_w = ME*W_n;
396     W_n_1 = MA\b_w;
397     wm = max(W_n_1);
398     %Calculo do raio do tumor sem Adimensionalizar
399     tam = sum(MU*W_n_1 > Limiar);
400     r = 0;

```

```

401     if tam > 0
402         r = tam * delx;
403     end
404 end
405
406 function [ret] = XRT(alpha, beta, rho, dose, terapia, rg1, rg2, pordose)%
    Transformar em vetor
407 % Radioterapia doses iguais sem reforço delta t constante
408 ret = 1;
409
410 if (terapia)
411     % probabilidade S de sobrevivência das células com a dose biológica
    efetiva
412     fdose = pordose * dose;
413     DR1 = alpha * dose + beta * dose^2;
414     DR2 = alpha * fdose + beta * (fdose)^2;
415     S = rg1*exp(-DR1) + rg2*exp(-DR2);
416     ret = (1 - (1 - S)/rho);
417 end
418 end
419
420 function [tap] = fracionamento(fracao, reforco)
421 % Tratamento dose iguais em Gy com reforço
422 N = fracao + 1*(reforco == true);
423 tap = zeros(1, N); % tempo de aplicação em horas
424 tap(1) = 8;% horas
425 DIAS = 5; %dias de tratamento
426 if (N == 0) % Sem Tratamento
427     tap(1) = 0;
428 else
429     for i = 1: N - 1
430         % para o tap maior que uma semana soma-se um intervalo de 72 horas
431         % entre as entre as aplicações.
432         tap(i + 1) = tap(i) + (mod(i,DIAS) ~= 0) * 24 + (mod(i,DIAS) == 0) *
72;
433     end
434 end
435 end
436
437 function [ndoses] = dosagem(dosesemana, fid, reforco)
438 % Transforma dose semanal em dose diaria ou com ou sem reforço
439 N = fid + 1*(reforco == true);
440 DIAS = 5; %dias de tratamento
441 index = 1;
442 ndoses = zeros(1, N);
443 if (fid == 0) % Sem dosagem
444     ndoses(1) = 0;

```

```

445     else
446         for i = 1:fid
447             ndoses(i) = dosesemana(index);
448             if(mod(i,DIAS) == 0)
449                 index = index + 1;
450             end
451         end
452     end
453
454     if(reforco)
455         ndoses(N) = dosesemana(end);
456     end
457 end
458
459 function writeStructModel(ent, fracao ,x, R_0, r_i, c_i, A_n)
460 % Imprime os graficos de concentração, raio e concentração máxima do tumor.
461 %
462     DIRETORIO = ent.diretorio; % Diretório saída
463     TIPO_TRATAMENTO = sprintf('Dot%02dDias%dX%dCi%dD%dR%d', ...
464     fracao, ent.dias,ent.posicao, ent.cinicial,ent.pordose*100,...
465     ent.porregiao*100);
466     ext = ent.ext;
467     Nt = ent.dias * 24;
468     eixoT = linspace(0, ent.dias, Nt);
469     %concentração final
470     writetable(array2table([x,A_n]),strcat(DIRETORIO,'mConcentracao',
471     TIPO_TRATAMENTO,','.','ext));
472
473     % evolução do raio do glioma
474     writetable(array2table([eixoT',r_i,R_0*ones(Nt,1)]),strcat(DIRETORIO,'
475     mRaioGlioma',TIPO_TRATAMENTO,','.','ext));
476
477     %concentração máxima
478     writetable(array2table([eixoT',c_i]),strcat(DIRETORIO,'mConcentracaoMax',
479     TIPO_TRATAMENTO,','.','ext));
480
481 end
482
483 function graficosCIComp(ent,fracao, x, AB, clegend)
484 %Figura da Condição Inicial
485 %
486     fig1 = figure(1); set(fig1,'visible',ent.visualizar);
487     clf
488     hold on
489     for A = AB
490         plot (x, A,'LineWidth',1.5);
491     end

```

```

489     hold off
490     legend(clegend);
491     set(gca,'FontSize',12);
492     ylabel('Concentração (células/cm)');
493     xlabel('X (cm)');
494     title('Condição inicial');
495     if ent.salvar
496         DIRETORIO = ent.diretorio;% Diretório saída
497         TIPO_TRATAMENTO = sprintf('Dot%02dDias%dX%dCi%dD%dR%d', ...
498             fracao, ent.dias,ent.posicao, ent.cinicial,ent.pordose*100,...
499             ent.porregiao*100);
500         ext = ent.ext;
501         saveas (gcf, strcat(DIRETORIO,'rdcConcentracaoInicial',TIPO_TRATAMENTO),
502             ext);
503     end
504 end
505 function graficosCI(ent,fracao, x, AB, tagTitle, tagFile)
506 %Figura da Condição Inicial
507 %
508     fig1 = figure(); set(fig1,'visible',ent.visualizar);
509     clf
510     plot (x, AB,'LineWidth',1.5);
511     set(gca,'FontSize',12);
512     ylabel('Concentração (células/cm)');
513     xlabel('X (cm)');
514     title(sprintf('Condição inicial (%s)', tagTitle));
515     if ent.salvar
516         DIRETORIO = ent.diretorio;% Diretório saída
517         TIPO_TRATAMENTO = sprintf('Dot%02dDias%dX%dCi%dD%dR%d', ...
518             fracao, ent.dias,ent.posicao, ent.cinicial,ent.pordose*100,...
519             ent.porregiao*100);
520         ext = ent.ext;
521         saveas (gcf, strcat(DIRETORIO,tagFile,'ConcentracaoInicial',
522             TIPO_TRATAMENTO), ext);
523     end
524 end
525 function graficosCL(ent,fracao, tagTitle, tagFile, ...
526 MU,x, A_n_1, Limiar)
527 %concentração final com limiar
528
529     DIRETORIO = ent.diretorio; % Diretório saída
530     TIPO_TRATAMENTO = sprintf('Dot%02dDias%dX%dCi%dD%dR%d', ...
531         fracao, ent.dias,ent.posicao, ent.cinicial,ent.pordose*100,...
532         ent.porregiao*100);
533     ext = ent.ext;

```



```

534
535     fig = figure(); set(fig,'visible',ent.visualizar);
536     plotComLimiar(x,MU*A_n_1,Limiar);
537     set(gca,'FontSize',12);
538     xlabel('X (cm)');
539     ylabel('Concentração (células/cm)');
540     title(sprintf('Concentração final (%s)',tagTitle));
541     if ent.salvar
542         saveas(gcf, strcat(DIRETORIO,tagFile,'ConcentracaoLimiar',
543             TIPO_TRATAMENTO), ext);
544     end
545 end
546
547 function graficosCLComp(ent,fracao, x, AB, clegend)
548 %Figura da Condição Inicial
549 %
550     fig1 = figure(1); set(fig1,'visible',ent.visualizar);
551     clf
552     hold on
553     for A = AB
554         plot(x, A, 'LineWidth',1.5);
555     end
556     hold off
557     legend(clegend);
558     set(gca,'FontSize',12);
559     ylabel('Concentração (células/cm)');
560     xlabel('X (cm)');
561     title('Concentração final');
562     if ent.salvar
563         DIRETORIO = ent.diretorio;% Diretório saída
564         TIPO_TRATAMENTO = sprintf('Dot%02dDias%dX%dCi%dD%dR%d', ...
565             fracao, ent.dias,ent.posicao, ent.cinicial,ent.pordose*100,...
566             ent.porregiao*100);
567         ext = ent.ext;
568         saveas(gcf, strcat(DIRETORIO,'ConcentracaoFinal',TIPO_TRATAMENTO), ext);
569     end
570 end
571
572 function graficosCRM(ent,fracao, tagTitle, tagFile, ...
573 MU,x, A_i, A_n_1, R_0, raio, concentracao, Limiar)
574 % Imprime os graficos de concentração, raio e concentração máxima do tumor.
575 %
576     DIRETORIO = ent.diretorio;% Diretório saída
577     TIPO_TRATAMENTO = sprintf('Dot%02dDias%dX%dCi%dD%dR%d', ...
578         fracao, ent.dias,ent.posicao, ent.cinicial,ent.pordose*100,...
579         ent.porregiao*100);
580     ext = ent.ext;

```

```

580     Nt = ent.dias * 24;
581     eixoT = linspace(0, ent.dias, Nt);
582
583     %concentração inicial x final
584     fig4 = figure(); set(fig4,'visible',ent.visualizar);
585     plot (x, A_i,'LineWidth',1.5);
586     hold on
587     plot (x, MU*A_n_1,'LineWidth',1.5);
588     set(gca,'FontSize',12);
589     xlabel('X (cm)');
590     ylabel('Concentração (células/cm)');
591     legend('Concentração inicial', 'Concentração final');
592     title(sprintf('Condição Inicial %s Final (%s)','{\times}',tagTitle));
593     hold off
594     if ent.salvar
595         saveas (gcf, strcat(DIRETORIO,tagFile,'Concentracao',TIPO_TRATAMENTO),
596 ext);
597
598     %Figura evolução do raio do glioma
599     fig5 = figure(); set(fig5,'visible',ent.visualizar);
600     plot(eixoT,raio,'b-','MarkerSize',3, 'LineWidth',2);
601     hold on
602     plot(eixoT, R_0*ones(1,Nt),'r');
603     grid
604     set(gca,'FontSize',12);
605     xlabel ('Tempo (dias)');
606     ylabel ('Diâmetro (cm)');
607     legend('Evolução do Diametro', 'Diametro inicial','Location','left');
608     title(sprintf('Diâmetro do Glioma (%s)',tagTitle));
609     hold off
610     if ent.salvar
611         saveas (gcf, strcat(DIRETORIO,tagFile,'RaioGlioma',TIPO_TRATAMENTO), ext
612 );
613
614     %concentração máxima
615     fig6 = figure(); set(fig6,'visible',ent.visualizar);
616     semilogy(eixoT,MU*concentracao,'r-','MarkerSize',3, 'LineWidth',2);
617     set(gca,'FontSize',12);
618     xlabel ('tempo (dias)');
619     ylabel ('Concentração máxima (Log(células/cm))');
620     title(sprintf('Concentração Máxima (%s)',tagTitle));
621     if ent.salvar
622         saveas (gcf, strcat(DIRETORIO,tagFile,'ConcentracaoMax',TIPO_TRATAMENTO)
623 , ext);
624     end

```

```

624
625 %concentração final com limiar
626 fig7 = figure(); set(fig7,'visible',ent.visualizar);
627 plotComLimiar(x,MU*A_n_1,Limiar);
628 set(gca,'FontSize',12);
629 xlabel('X (cm)');
630 ylabel('Concentração (células/cm)');
631 title(sprintf('Concentração final (%s)',tagTitle));
632 if ent.salvar
633     saveas(gcf, strcat(DIRETORIO,tagFile,'ConcentracaoLimiar',
634         TIPO_TRATAMENTO), ext);
635 end
636
637 function graficosRMComp(ent,fracao, legenda, ...
638 MU, R_0, raioAB, concentracaoAB)
639 % Imprime os graficos de concentração, raio e concentração máxima do tumor.
640 %
641 DIRETORIO = ent.diretorio; % Diretório saída
642 TIPO_TRATAMENTO = sprintf('Dot%02dDias%dX%dCi%dD%dR%d', ...
643     fracao, ent.dias,ent.posicao, ent.cinicial,ent.pordose*100,...
644     ent.porregiao*100);
645 Nt = ent.dias * 24;
646 eixoT = linspace(0, ent.dias, Nt);
647 ext = ent.ext;
648 %Figura evolução do raio do glioma
649 fig2 = figure(2); set(fig2,'visible',ent.visualizar);
650 clf
651 hold on
652 for raio = raioAB
653     plot(eixoT,raio,'MarkerSize',3, 'LineWidth',2);
654 end
655 plot(eixoT, R_0*ones(1,Nt),'r');
656 hold off
657 grid
658 set(gca,'FontSize',12);
659 xlabel ('Tempo (dias)');
660 ylabel ('Diâmetro (cm)');
661 legend([legenda, {'{R_0}'}], 'Location','best');
662 title('Diâmetro do Glioma');
663 if ent.salvar
664     saveas(gcf, strcat(DIRETORIO,'compDiametroGlioma',TIPO_TRATAMENTO), ext
665 );
666 end
667 %concentração máxima
668 fig3 = figure(3); set(fig3,'visible',ent.visualizar);
669 for concentracao = concentracaoAB

```

```

669     semilogy(eixoT,MU*concentracao,'MarkerSize',3, 'LineWidth',2);
670     hold on
671     end
672     hold off
673     set(gca,'FontSize',12);
674     xlabel ('tempo (dias)');
675     ylabel ('Concentração máxima (Log(células/cm))');
676     legend(legenda);
677     title('Concentração Máxima');
678     if ent.salvar
679         saveas (gcf, strcat(DIRETORIO,'compConcentracaoMax',TIPO_TRATAMENTO),
680             ext);
681     end
682 end
683 function graficosEstabilidade(ent,fracao,tagTitle, tagFile, theta, G,...
684     theta_max, G_max)
685 %Estabilidade do método
686     fig = figure(); set(fig,'visible',ent.visualizar);
687     plot(theta, G, 'b-', 'MarkerSize',3, 'LineWidth',2);
688     grid
689     xlabel('Ângulo (rad)');
690     ylabel('G (Fator de amplificação do erro)');
691     title(sprintf('Estabilidade do método (%s)',tagTitle));
692     if ent.salvar
693         DIRETORIO = ent.diretorio;% Diretório saída
694         TIPO_TRATAMENTO = sprintf('Dot%02dDias%dX%dCi%dD%dR%d', ...
695             fracao, ent.dias,ent.posicao, ent.cinicial,ent.pordose*100,...
696             ent.porregiao*100);
697         ext = ent.ext;
698         saveas (gcf, strcat(DIRETORIO,tagFile,'Estabilidade',TIPO_TRATAMENTO),
699             ext);
700     end
701 end

```

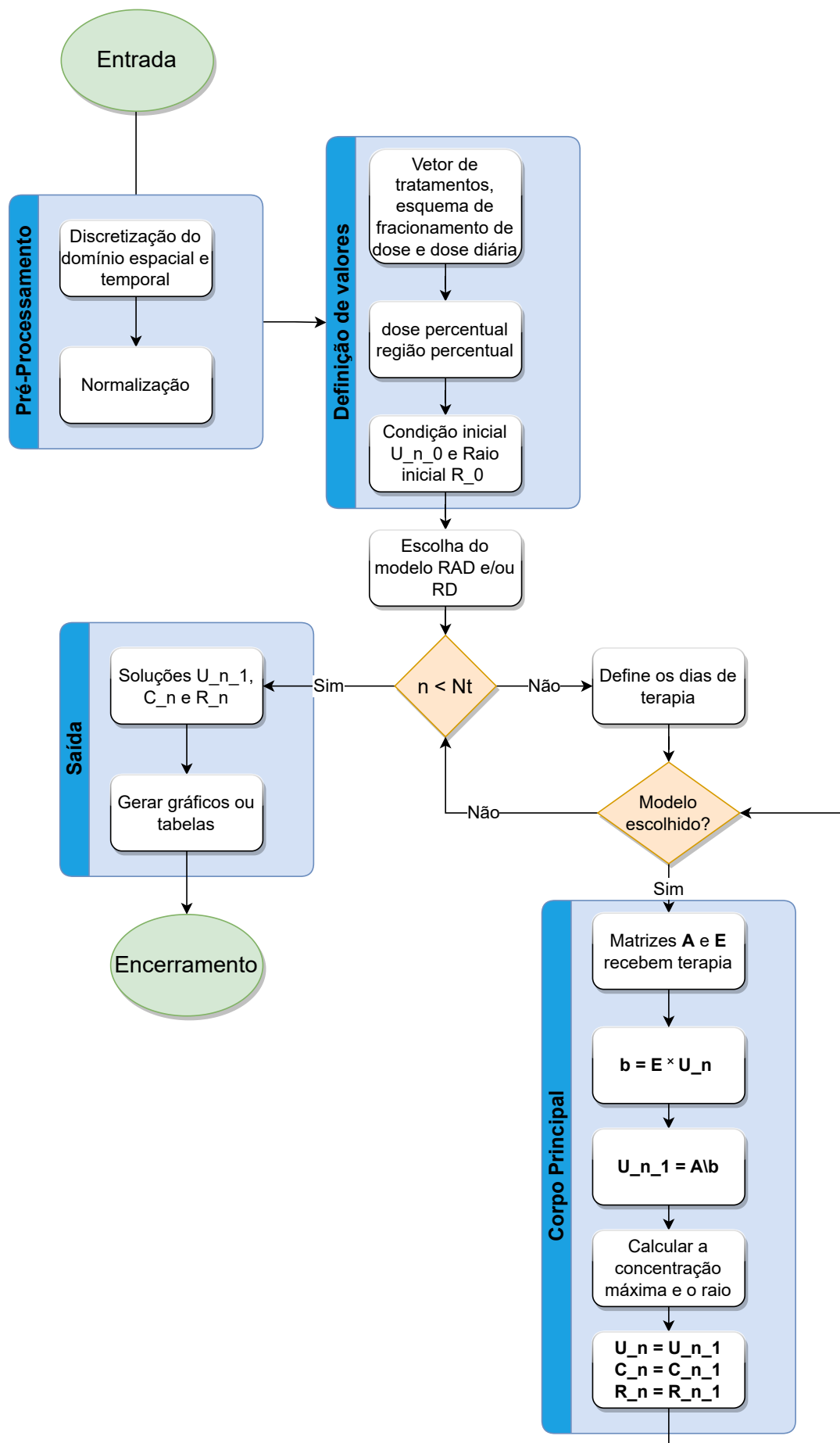


Figura A.1: Diagrama de blocos do código computacional