

Universidade Federal Fluminense

OTÁVIO XAVIER BARBOSA

**Simulação Computacional do Crescimento de Gliomas
Via Métodos Estocásticos**

VOLTA REDONDA

2018

OTÁVIO XAVIER BARBOSA

Simulação Computacional do Crescimento de Gliomas Via Métodos Estocásticos

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:

Wesley Luiz da Silva Assis

Coorientador:

Vanessa da Silva Garcia
Gustavo Benitez Alvarez

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

VOLTA REDONDA

2018

Simulação Computacional do Crescimento de Gliomas Via Métodos Estocásticos

Otávio Xavier Barbosa

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. Wesley Luiz da Silva Assis, D.Sc. /
MCCT-UFF(Presidente)

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

Prof^a. Nilmara Almeida Guimarães, D.Sc. / IFRJ

Volta Redonda, 28 de setembro de 2018.

-À Irene Nazaré Xavier Barbosa.

Agradecimentos

Para Deus, pela saúde e pela ajuda que mais ninguém pode dar.

À minha família, que sempre esteve ao meu lado me apoiando em todos os momentos da minha vida.

Aos meus orientadores, que me ajudaram e me apoiaram desde o início da escolha do tema.

Aos amigos do programa que me apoiaram intensamente.

Resumo

Gliomas são tumores cerebrais primários agressivos e invasivos, no qual o mais comum e maligno, glioblastoma multiforme, possui uma combinação de rápido crescimento e invasibilidade. Inúmeros trabalhos existentes tratam o crescimento de gliomas em meios homogêneos, porém, o cérebro na realidade é um meio heterogêneo constituído de massa cinza e massa branca, por este motivo existe a necessidade de levar em consideração as características mais próximas das condições reais do cérebro. O objetivo do trabalho é simular computacionalmente o crescimento do glioma em geometria 3D em meio heterogêneo. Utilizando-se um modelo contínuo para o estudo do tumor, foram desenvolvidos códigos computacionais para simular de maneira numérica a evolução dinâmica do glioma. Inicialmente utiliza-se o método de diferenças finitas para resolver a equação reativa-difusiva, a qual fornece o valor da concentração de células cancerosas. De posse dos valores das concentrações de células doentes obtidas pela solução da equação diferencial parcial, calcula-se o raio do tumor através da margem detectável do tumor. Com os resultados da evolução do raio em função do tempo, foram implementado os métodos estocásticos baseados nas teorias de Cone Causal e Monte Carlo. Os resultados encontrados se mostraram satisfatórios tanto para a evolução do raio do tumor quanto para a representação tridimensional do glioma. Ao final do trabalho pôde-se concluir que é possível calcular a evolução de gliomas em 1D e representa-la em 3D com o uso de métodos estocásticos. Esta mesma metodologia pode ser usada para representar crescimento de tumores cerebrais em massa branca e massa cinza.

Abstract

Gliomas are aggressive and invasive primary brain tumors, in which the most common and malignant glioblastoma has a combination of rapid growth and invasiveness. Numerous extant works address the growth of gliomas in homogeneous, however, the brain is actually a heterogeneous medium consisting of gray matter and white matter, so there is a need to take into account the real characteristics of the brain. The objective of this work is to simulate the computationally the growth of glioma in 3D geometry in heterogeneous environment. Using a continuous model for the study of the tumor, computational codes were developed to numerically simulate the dynamic evolution of the glioma. Initially, the finite difference method is used to solve the reactive-diffusive equation, which gives the value of the cancer cell concentration. Given the values of the patient cell concentrations obtained by the solution of the partial differential equation, the tumor radius is calculated through the detectable margin of the tumor. With the results of the evolution of the radius as a function of time, stochastic methods were implemented based on theories of Causal Cone and Monte Carlo. The results found were satisfactory both for the evolution of the tumor radius and for the three-dimensional representation of the glioma. At the end of the work it was concluded that it is possible to calculate the evolution of gliomas in 1D and represent it in 3D with the use of stochastic methods. This same methodology can be used to represent growth of brain tumors in white matter and gray matter.

Palavras-chave

1. Equação Reação e Difusão
2. Modelo Contínuo de Crescimento
3. Método do Cone Causal
4. Método de Monte Carlo
5. Método de Diferenças Finitas

Glossário

INCA	:	Instituto Nacional do Câncer
OMS	:	Organização Mundial da Saúde
EDP	:	Equação Diferencial Parcial
EDO	:	Equação Diferencial Ordinária
MRI	:	Imagem de Ressonância Magnética
PET	:	Tomografia por Emissão de Póstron
GBM	:	Glioblastoma Multiforme
MCC	:	Método do Cone Causal
MMC	:	Método de Monte Carlo
FDP	:	Função Densidade de Probabilidade
MC	:	Matéria Cinza
MB	:	Matéria Branca

Conteúdo

Lista de Figuras	x
Lista de Tabelas	xi
1 Introdução	12
1.1 Contextualização	12
1.2 Viabilidade e Justificativa do trabalho	13
1.3 Objetivos	14
1.4 Organização da Dissertação	14
2 Revisão Bibliográfica	15
2.1 Gliomas	15
2.2 Modelos de Crescimento de Gliomas	17
2.2.1 Modelos Discretos	17
2.2.2 Modelos Contínuos	19
2.2.3 Modelos Híbridos	21
2.3 Modelos Estocásticos	22
2.3.1 Método do Cone Causal- MCC	23
2.3.2 Método de Monte Carlo - MMC	25
3 Metodologia	29
3.1 Adimensionalização	29
3.2 Método de Diferenças Finitas	31

3.2.1	Fórmula de Diferenças Finitas - Série de Taylor	32
3.3	Análise de Estabilidade	37
3.4	Raio do Glioma	39
3.5	Cone Causal	40
3.6	Método de Monte Carlo	42
3.7	Código Computacional	43
4	Resultados	45
4.1	Verificação Unidimensional	45
4.2	Resultados Unidimensionais	46
4.3	Evolução do raio do tumor em função dos parâmetros D e ρ	49
4.4	Resultados Tridimensionais	51
5	Conclusões e Trabalhos Futuros	59
	Referências	61

Lista de Figuras

2.1	Representação tridimensional do cone causal	25
3.1	Representação Esquemática do Método de Crank-Nicolson	32
3.2	Fator de Crescimento do Erro para Método de Crank-Nicolson	39
3.3	Transposição do domínio 1D para 3D pelo método do Cone Causal	40
3.4	Distribuição das concentrações em função do Raio do glioma	41
3.5	Representação da função densidade de probabilidade em função do raio do glioma	42
3.6	Diagrama de blocos do código computacional	44
4.1	Simulação para Diferentes Δt	46
4.2	Concentração Inicial do Tumor com a Margem detectável	46
4.3	Verificação do código através do Raio do Glioma	47
4.4	Evolução do Raio do Glioma em Função do Tempo	49
4.5	Gráfico da Evolução do Raio do Tumor com variação dos parâmetros D e ρ	50
4.6	Representação do Glioma como Esfera.	51
4.7	Evolução do Raio do Tumor na Matéria Branca e Cinza em Função do Tempo	52
4.8	Resseções Cirúrgicas de Gliomas e Gliomas in vitro.	52
4.9	Volume do Glioma em Função do Raio	53
4.10	Concentração de Células em Função do Raio	55
4.11	Corte Transversal Glioma Via Método discreto.	55
4.12	Glioma em 3D Via Método Híbrido.	56
4.13	Concentração de Células em Função do Raio e dos Dias (I)	57
4.14	Concentração de Células em Função do Raio e dos Dias (II)	58

Lista de Tabelas

4.1	Evolução dos Raios do tumor	48
-----	---------------------------------------	----

Capítulo 1

Introdução

1.1 Contextualização

O crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos do corpo, podendo se espalhar para outras regiões inicialmente não afetadas, compreende a um conjunto de centenas de doenças que recebe o nome de câncer. Como essas células se dividem com muita rapidez, elas tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, gerando a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas. Em contrapartida, um tumor é considerado benigno quando há uma massa localizada de células que se multiplicam de maneira lenta e se assemelham ao seu tecido original, quase nunca oferecendo risco a vida de um paciente [1, 2, 3].

Cada conjunto distinto de células existentes no corpo gera um tipo diferente de câncer, ou seja, para cada tecido do corpo tem-se um tipo específico de doença. Para ilustrar essa diferenciação do tipo de câncer quanto a localização, pode-se citar os carcinomas, com origem nos tecidos epiteliais, e os sarcomas, que têm os tecidos conjuntivos como origem. A velocidade com que as células se multiplicam e a capacidade de invadir outros órgãos vizinhos ou muitas vezes distantes (metástase) é uma outra maneira de se diferenciar os tipos de câncer [1, 4]. Segundo dados do INCA, estão previstos mais de 600 mil novos casos de câncer para 2018 no Brasil.

Neste trabalho é estudado um tipo específico de câncer chamado de glioma. Os gliomas são tumores cerebrais primários altamente agressivos que invadem extensivamente o tecido normal circundante antes do início dos sintomas. Estes tumores recebem uma graduação variando de I até IV, conforme sua malignidade e velocidade de crescimento. Os gliomas de grau I são tratados como benignos com baixa velocidade de crescimento, os de grau II

normalmente são considerados benignos, porém podem evoluir para tumores de grau mais elevados, enquanto os de grau III e IV são considerados como tumores malignos, havendo algumas distinções entre eles [2].

Geralmente, as células cancerosas de maior grau são mais capazes de invadir tecidos normais e assim são consideradas malignas. Entretanto, mesmo com suas habilidades invasivas, os gliomas raramente realizam metástase para fora do cérebro [3].

Gliomas de alto grau, também chamados de glioblastoma multiforme, grau IV segundo Organização Mundial da Saúde(OMS), é o tipo mais comum de glioma encontrado em adultos. Este se distingue por alta necrose e por um crescimento mais rápido e mais invasivo. Pacientes com glioblastomas (GBM) possuem cem por cento de taxa de mortalidade e um tempo médio de sobrevivência de 10 a 12 meses após o diagnóstico e tratamento, com pouca incidência de sobrevida acima de três anos [2].

Os pacientes com glioblastomas podem apresentar diversos sintomas como dor de cabeça, náuseas, alterações de personalidade, dificuldade na fala e convulsões. O tratamento convencional indicado para pacientes diagnosticados com a doença consiste em cirurgia para remoção parcial ou total do volume tumoral, seguido do uso de radioterapia. Mesmo após a retirada do tumor por cirurgia, células remanescentes podem causar recorrência. Em alguns casos faz-se a combinação de radioterapia e quimioterapia [1, 5].

1.2 Viabilidade e Justificativa do trabalho

A simulação computacional do crescimento do tumor cerebral pode auxiliar na estimativa da expectativa da vida de pacientes, assim como estimar efeitos futuros dos danos cerebrais em relação aos sentidos e atitudes dos indivíduos e ajuda também na avaliação da eficiência dos tratamentos aplicados [6].

Para se simular computacionalmente o crescimento de gliomas ou de qualquer outro problema encontrado na natureza é preciso antes entender o comportamento do evento, e buscar análogos matemáticos que possam descrever o fenômeno em questão com o máximo de aproximação dos parâmetros relevantes do problema.

Está sendo proposto o uso de um modelo contínuo e de métodos estocásticos para o estudo do crescimento e evolução dos gliomas. Os modelos contínuos derivam, normalmente, da solução de uma equação diferencial parcial (equação de reação - difusão) enquanto os métodos estocásticos utilizados estarão baseados nas teorias do cone causal

e Monte Carlo.

Modelos contínuos para solução de problemas reativos-difusivos são geralmente de alto custo computacional quando realizados em 2d e literalmente impraticáveis quando a solução é levada a uma dimensão acima.

A grande possibilidade de êxito e também relevância deste trabalho é utilizar uma solução em apenas uma dimensão no espaço e transpor esta solução para três dimensões a partir de métodos estocásticos. Outro ponto a se destacar é que por vias desta metodologia é possível acompanhar visualmente a evolução do tumor e fazer quantificações dinâmicas de fração volumétrica, concentração, e avanço do raio médio.

1.3 Objetivos

O objetivo geral do presente trabalho é simular computacionalmente a evolução do crescimento do glioma em meio homogêneo e domínio 3D a partir de duas metodologias estocásticas.

Os objetivos específicos são solucionar a equação reativa-difusiva homogênea em uma dimensão. Utilizar o método de diferenças finitas para discretização das variáveis espacial e temporal. Calcular as concentrações das células cancerosas em todos os pontos da malha discreta. Gerar o volume esférico discreto a partir do raio do tumor utilizando o método do Cone Causal e gerar também o volume não uniforme do tumor de acordo com a anisotropia radial da concentração a partir do uso do método de Monte Carlo.

1.4 Organização da Dissertação

Além do presente capítulo, este trabalho se apresenta dividido em mais quatro capítulos. No capítulo 2 são apresentados todos os referenciais teóricos utilizados no trabalho, tanto da parte do estudo dos gliomas (modelo contínuo) quanto da parte dos métodos estocásticos (cone causal e Monte Carlo) aplicados nesta dissertação. O capítulo 3 é mostrado como os conceitos teóricos abordados no capítulo 2 são de fato aplicados no trabalho. No capítulo 4 são expostos os resultados computacionais obtidos após a implementação dos métodos e do modelo de crescimento pré-definidos anteriormente no capítulo 3 e por fim no capítulo 5 são apresentadas as considerações finais do trabalho e algumas propostas para trabalhos futuros;

Capítulo 2

Revisão Bibliográfica

Neste capítulo é apresentada a fundamentação teórica utilizada para a elaboração do presente trabalho. A primeira seção do capítulo há uma definição de gliomas e na seção 2.2 são apresentados os modelos matemáticos utilizados por pesquisadores no estudo de gliomas. Em 2.3, as teorias por traz dos métodos estocásticos do cone causal e Monte Carlo são definidas.

2.1 Gliomas

Gliomas são neoplasias de células gliais (células neurais capazes de se dividir) que geralmente ocorrem no hemisfério cerebral superior, mas que pode ser encontrado em todo o cérebro . São lesões malignas do cérebro caracterizadas por sua propensão para se proliferar e invadir o tecido de aparência normal [3].

Estes cérebros com tumores mostram diversos traços anatômicos e metabólicos que se manifestam diferentemente entre os pacientes, variando sua agressividade em gliomas de baixo grau (I e II) para gliomas de alto grau (III e IV). Aproximadamente 50% dos pacientes com gliomas são diagnosticados com glioblastoma multiforme (GBM), um Glioma de grau IV segundo dados da Organização mundial da Saúde, que é considerado como o tipo mais agressivo de tumor cerebral em adultos [4].

A dificuldade em tratar gliomas origina-se principalmente da invasividade das populações de células do tumor. Apesar dos tratamentos extensivos, incluindo a ressecção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia, os GBMs têm uma propensão a recorrer e provar ser fatal com uma sobrevida média de aproximadamente 1 ano [4].

Segundo Swanson [7], a modelagem matemática é uma ferramenta poderosa para

analisar problemas biológicos, permitindo desenvolver e testar hipóteses que possam levar a uma melhor compreensão do processo biológico. Os aspectos essenciais para uma abordagem mais realista de um modelo bem posto são:

- uma compreensão e apreciação sólida dos aspectos do problema biológico;
- uma representação matemática realista do importante fenômeno biológico;
- encontrar soluções úteis, de preferência quantitativas do que é crucialmente importante,
- uma interpretação biológica dos resultados matemáticos em termos das ideias e previsões. A matemática é ditada pela biologia e não vice-versa [8].

De extrema importância para a modelagem matemática, cada uma das variáveis da formulação pode ser considerada individualmente ou em conjunto para avaliar sua relevância ao problema biológico em estudo e sugerir hipóteses ou conclusões que possam ser testadas biologicamente [7].

Em comparação com resultados reais, o modelo pode ser modificado para emular mais precisamente os fenômenos. Este processo iterativo de calcular os resultados do modelo e fazer comparações biológicas podem continuar até o ponto em que o modelo sugere experimentos apropriados para esclarecer partes do mecanismo biológico ainda não compreendido e para enfim fazer previsões realistas [8].

Modelos computacionais que descrevem a dinâmica de gliomas foram iniciado na década de 90, onde os primeiros estudos objetivaram-se a modelar o efeito da quimioterapia e da ressecção cirúrgica sobre a evolução de gliomas de grau IV [9, 10, 11].

Apesar da estrutura matemática introduzida na época ainda estar em uso, houveram avanços consideráveis em sua forma de abordagem. Em particular, modelos digitais do cérebro, fornecidos por imagens de ressonância magnética, que permitem implementar as equações biofísicas em uma anatomia virtual precisa [12].

Assim, por sua vez, permite-se refinar o modelo, introduzindo, por exemplo, uma mobilidade celular diferente de acordo com a localização do cérebro: matéria branca e matéria cinzenta [13].

Em Stamatakos [4] aplicou-se a teoria padrão de reação-difusão a um problema específico em um domínio esférico de um tumor sólido avascular crescente. É suposto que o tumor é perfeitamente esférico em forma e que cresce de maneira radialmente simétrica.

A fase inicial de crescimento avascular pode ser estudada em laboratório através da cultura de células cancerígenas sob a forma de esferoides multicelulares. É bem conhecido que estes esferoides, cultivados a partir de linhas celulares tumorais ou espécimes reais de tumores in vivo, possuem crescimento cinético que são muito semelhantes aos tumores in vivo. Em razão disto os tumores são aproximados por esferoides.

No trabalho apresentado por Bellomo [2] é dito que o volume do glioma pode ser aproximado à equação do volume da esfera $V = \frac{4\pi r^3}{3}$, essa aproximação se deve ao fato do tumor ser considerado como um esferoide. Esta suposição é consistente com a borda detectável do tumor agindo como uma onda esfericamente simétrica via aproximação de Fisher.

2.2 Modelos de Crescimento de Gliomas

O avanço tecnológico em exames radiológicos atual, nos oferece técnicas de obtenção imagem não invasivas que nos permite detectar a anatomia de tumores cerebrais como anomalias nas atividades moleculares. Como exemplo destes exames pode-se citar a ressonância magnética por imagem (sigla em inglês MRI- Magnetic Resonance Imaging) e a tomografia por emissão de pósitron (sigla em inglês PET - Positron Emission Tomography) [4].

A complexidade biológica dos gliomas torna o tratamento difícil. Para um planejamento efetivo das estratégias de tratamento, é importante obter informações sobre as taxas de crescimento e invasão do tumor. Assim o uso de modelos matemáticos (utilizando dados obtidos pelas MRI e/ou humanos) podem auxiliar na quantificação dos efeitos da terapia no crescimento e invasão de tumores malignos [3].

Recentemente, vem sendo propostos modelos para compreender a dinâmica espacial e a proliferação das células de gliomas em função do tempo. Esses modelos podem ser divididos em duas abordagens: contínua, discreta e híbrida.

2.2.1 Modelos Discretos

Com o advento da computação e evolução dos hardwares, aumentaram significativamente a capacidade de armazenamento e processamento de dados. Devido a este motivo, o uso de modelos discretos para o estudo do crescimento de gliomas vem se tornando cada vez mais comum. Os modelos discretos, têm como característica descrever o comporta-

mento evolutivo do tumor à um nível microscópico, considerando as interações de uma célula individual com outra célula ou com o ambiente [4].

Os primeiros modelos discretos utilizados pela física para o estudo de tumores foram propostos por Eden e Willians & Bjerknes (Apud [14]).

O modelo de Eden é definido em uma malha de dimensão "d" onde pontos vazios são células normais e pontos ocupados são células cancerosas. No início do problema todos os pontos são considerados vazios, tendo apenas um ponto ocupado no centro da malha, ou seja, supõe-se que exista apenas uma célula cancerosa e tudo se inicie a partir desta. Os pontos da interface possuem pelo menos um vizinho do tipo oposto ao dele.

Existem três variações dos modelos de Eden:

- Eden A - Pontos da periferia do tumor são escolhidos ao acaso, com a mesma probabilidade e um ponto vazio na vizinhança também é escolhido ao acaso e por fim é ocupado;
- Eden B - Pontos vazios da interface do tumor é escolhido com igual probabilidade e é ocupada;
- Eden C - Um ponto da periferia do tumor é escolhido com igual probabilidade e todos os seus vizinhos são ocupados;

Esse processo de ocupação de pontos é repetido em cada método até que se atinja o número de células desejadas. Os três modelos de Eden geram padrões esféricos com bordas rugosas.

O Modelo de Willians & Bjerknes foi construído para estudar o crescimento de tumores na camada basal de um epitélio. Neste modelo, as células da periferia do tumor além ocupar um vizinho vazio, também podem elas próprias se transformarem em pontos vazios, ou seja, células cancerosas podem se transformar em células normais [14].

No artigo apresentado por Smolle [9] foi apresentado um modelo estocástico em uma malha quadrada onde as células podiam se dividir, mover ou morrer com igual probabilidade, de modo que $p_{div} + p_{mov} + p_{mor} = 1$.

Simulações computacionais com Autômatos celulares, no estudo de crescimento de tumores, são utilizados para representar características macroscópicas do crescimento por meio de quatro parâmetros microscópicos (probabilidade de divisão, espessura necrótica base, espessura proliferativa base e extensão máxima do tumor) [15].

Foi proposto em Patel et al. [16] um modelo de autômato celular para examinar os papéis da densidade vascular do tecido hospedeiro e do metabolismo do tumor na capacidade de um pequeno número de células transformadas monoclonais se transformarem em um tumor invasivo.

2.2.2 Modelos Contínuos

Modelos contínuos avaliam o crescimento e disseminação da densidade de células do tumor em um nível macroscópico, com aplicabilidade muito limitada a nível celular.

Trabalhos que apresentam modelos contínuos para o estudo do crescimento e proliferação de tumores cerebrais são descritos por equações diferenciais parciais (EDPs) e/ou integro-diferenciais acopladas, que levam em conta a evolução de populações de células tumorais como variáveis contínuas, excluindo o caráter discreto das células [14].

Modelos matemáticos contínuos foram usados inicialmente na metade da década de 1990 por (Tracqui, Cruywageni, Cook, Burgess) [10, 11, 17, 18] para apresentar um aspecto teórico que descrevesse a natureza invasiva dos gliomas, com ou sem regime de tratamento, considerando duas características relevantes: proliferação e difusão (mobilidade das células do glioma).

Estes modelos acima citados mostram que a taxa de difusão é mais determinante na sobrevivência do paciente em relação a taxa de proliferação do tumor [3, 13].

No presente trabalho é abordado o comportamento macroscópico do crescimento do tumor por meio de um modelo contínuo e com o auxílio dos métodos do cone causal e de Monte Carlo para visualizar em 3 dimensões a dinâmica evolutiva do glioma.

O modelo inicial que descreve a dinâmica de crescimento do glioma em um meio homogêneo representado por uma equação de reação e difusão:

$$\begin{cases} \frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot \mathbf{J} + \rho c, \\ \mathbf{J} = D \nabla c, \end{cases} \quad (2.1)$$

O termo difusivo, \mathbf{J} , representa o fluxo de migração das células do glioma, descrito pela lei de Fick, onde as células se movem de uma região de maior concentração para uma região de menor concentração. Uma maneira de ilustrar essa situação descrita pela lei de Fick é imaginar uma gota de leite caindo em uma xícara de café. Pode-se notar que a gota de leite ao entrar em contato com o café, começa a se dispersar em todas as direções. Isso

ocorre devido as moléculas de café estarem em movimento e se chocarem com as moléculas de leite, forçando seu deslocamento. Em um nível macroscópico, o comportamento destas partículas apresentam um movimento de difusão.

O modelo, quando levado em conta as condições iniciais e de contorno, pode ser posto da seguinte forma:

$$\begin{cases} \frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla c) + \rho c, & em \ \Omega \\ c(x, 0) = c_0; \quad n \cdot \nabla c = 0 & em \ \partial\Omega \end{cases} \quad (2.2)$$

onde:

$c(x,t)$ é a concentração de células em cm^3 ; t é o tempo em dias; D representa a mobilidade cm^2/dia ; ρ é a taxa de proliferação em $1/dia$; c_0 é a concentração inicial de células cancerosas; n é o vetor unitário normal ao contorno $\partial\Omega$ $n \cdot \nabla c = 0$ não há tumor para fora do crânio;

O cérebro humano na realidade, não é um meio homogêneo, composto por um único tecido em sua totalidade, mas sim heterogêneo, dividido em dois tecidos: matéria branca e matéria cinza. Gliomas tipicamente surgem na substância branca lobar ou na matéria cinzenta profunda do cérebro.

Nos estudos recentes sobre a velocidade de invasão e proliferação de células tumorais, tem sido suposto que os gliomas que surgem na matéria cinzenta profunda do cérebro vão demorar mais para se tornar de tamanho fatal em comparação com lesões na substância branca lobar, onde espera-se que a invasão e migração seja mais rápida e os tumores podem atingir tamanho fatal mais cedo comparado com células similarmente proliferativas em um local profundo de matéria cinzenta [19].

Segundo o trabalho apresentado por Swanson [13], para se considerar a heterogeneidade espacial do tecido cerebral, o coeficiente de difusão D se torna uma função da posição (x) , desta maneira é possível diferenciar as regiões com matéria cinza e branca do cérebro, ou seja, de acordo com o local onde o tumor se encontra a constante de difusão terá um valor específico.

O modelo que descreve a dinâmica de crescimento do glioma em um meio heterogêneo em função dos parâmetros $D(x)$ e ρ é dado por:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D(x) \nabla c) + \rho c \quad (2.3)$$

onde : $D(x) = D_g$ (matéria cinza); $D(x) = D_w$ (matéria branca) e $D_w > D_g$;

Os parâmetros D , D_g , D_w e ρ são estimados experimentalmente através de duas imagens de ressonância magnética (MRI) ou através do atlas anatômico BainWeb. A partir do conhecimento desses parâmetros também é possível estimar a velocidade de crescimento do raio do tumor, de acordo com a aproximação de Fisher [2, 7, 13] :

Caso Homogêneo

$$v = 2\sqrt{D\rho}; \quad (2.4)$$

Caso Heterogêneo

$$v_g = 2\sqrt{D_g\rho}; \quad (2.5)$$

$$v_w = 2\sqrt{D_w\rho}; \quad (2.6)$$

Onde: v_g - Velocidade de crescimento na matéria cinza; e v_w - Velocidade de crescimento na matéria branca;

Se faz necessário assumir que o tumor cresce em duas fases, na primeira o tumor é puramente proliferativo na forma de uma pequena e densa lesão e somente depois de um certo tempo decorrido o tumor se torna difusivo [10, 11, 17, 20, 18]. A equação (2.3) só pode ser aplicada a partir da fase dois ser iniciada, assegurando assim a condição de contorno que diz que não há tumor para fora do cérebro [13].

2.2.3 Modelos Híbridos

O termo híbrido se dá ao fato de se utilizar uma fusão de duas abordagens distintas. Com o intuito de tornar o problema estudado mais próximo da realidade, pode-se fazer uso de uma combinação dos modelos discretos e contínuos anteriormente explicados. Deste modo, serão levados em conta no estudo dos gliomas aspectos tanto microscópicos quanto macroscópicos.

Como exemplo de modelos híbridos cita-se o desenvolvido por Tanaka [21]. Este modelo é utilizado para simular o crescimento do glioma e invasão de células malignas. A porção discreta do modelo é capaz de capturar interações intercelulares, incluindo migração celular, comunicação intercelular, heterogeneidade da população celular espacial, diferenciação do fenótipo, eventos epigenéticos, proliferação e apoptose. Combinado

a isso, tem-se um modelo contínuo que permite que o tamanho dos tumores (observados através de imagens de MRI) possa ser avaliado.

2.3 Modelos Estocásticos

Modelos estocásticos representam situações em que existe uma incerteza, ou seja, são modelos para processos que apresentem uma certa aleatoriedade [22]. A palavra estocástica vem da palavra grega *stokhazesthai* que significa apontar ou adivinhar. Na vida real, a incerteza faz parte do dia a dia, então modelos estocásticos podem de fato, representar um grande número de fenômenos.

O Contrário de um modelo estocástico é um modelo determinístico, que prevê resultados com cem por cento de certeza. Os modelos determinísticos sempre possuem um conjunto de equações que descrevem as entradas e saídas do sistema com exatidão. Por outro lado, os modelos estocásticos provavelmente produzirão resultados diferentes toda vez que o modelo for executado.

Um modelo estocástico reflete todas as informações do problema estudado, onde probabilidades são atribuídas a cada evento específico do estudo, e essas probabilidades nos permitem fazer previsões futuras ou fornecer informações complementares ao fenômenos [23].

De um ponto de vista de aplicação, o cálculo estocástico pode ser descrito como um campo da matemática que envolve o cálculo infinitesimal de funções não diferenciáveis. O uso deste tipo de cálculo se faz necessário quando se precisa introduzir fatores até então não previstos no modelamento. Neste ponto as probabilidades entram em ação e os resultados são o cálculo de funções aleatórias ou processos estocásticos [24].

Em algumas áreas do conhecimento, acompanhar comportamento evolutivo da geometria de um sistema físico no tempo pode se tornar algo complexo de se prever. No caso do crescimento de gliomas, o posicionamento do núcleo do tumor e a direção em que este crescerá pode-se dar de maneira completamente aleatória [25]. Nesses casos, a utilização de métodos estatísticos fornecem aproximações razoáveis para tal compreensão/visualização. O ramo da matemática que auxilia na solução destes problemas se chama Geometria Estocástica, que tem foco em estruturas geométricas aleatórias [22].

Os processos estocásticos são onipresentes em sistemas biológicos. Exemplos importantes da aplicação variam desde de diferenciação celular, migração de animais a risco de

doenças infecciosas [26].

A interface das células cancerosas malignas com o tecido saudável circundante fornece outro cenário relevante para os processos estocásticos. A perturbação do equilíbrio entre as células neoplásicas (com crescimento desordenado) formadas precocemente e as células normais resultam na invasão e disseminação das células malignas e, eventualmente, a transição de um tumor benigno para um tumor maligno.

Essa interação célula a célula é crucial na definição da base de estágios avançados do câncer: diferentes caminhos nas fases iniciais do crescimento produzirão diferentes histórias naturais do tumor, que serão refletidas não apenas nas distintas morfologias exibidas mas também na diversidade de respostas às terapias [26].

2.3.1 Método do Cone Causal- MCC

Uma das primeiras utilizações deste método foi visto em Cahn [27] na área de metalurgia, onde foi utilizado o método do cone causal para processos de nucleação e crescimento cinético em um domínio finito. No trabalho de Chan foi usado o método do cone causal em contra partida a teoria JMAK (Kolmogorov-Johnson-Mehl-Avrami), que leva em conta fatores como "núcleos fantasmas" e "volumes estendidos" que são construções que permitem estimativas exatas da fração transformada. Com o uso do MCC não há a necessidade da utilização de tais fatores.

Ainda na área metalúrgica, Rios e Villa [28] fizeram uso do método do cone causal para aplicação de geometria estocástica em transformações de nucleação e crescimento.

Antes de apresentar a teoria por trás do método é importante definir alguns conceitos com relação aos processos de nucleação e crescimento. Para isso, quatro elementos básicos e fundamentais precisam ser definidos primeiramente:

- **Nucleação:** apresenta a taxa com que novos núcleos serão formados;
- **Dimensão do Crescimento:** define em quantas dimensões o crescimento se dará, ou seja, em 1D, 2D ou 3D;
- **Taxa de Crescimento:** representa a taxa com que uma característica do sistema é alterada;
- **Impingement:** situação em que novas regiões geradas começam a interferir no crescimento do outro;

O processo nucleação e crescimento é um modelo de simulação, utilizado em condições em que núcleos nascem em certo tempo e se localizam de maneira aleatórias no espaço, e cada núcleo individual gera uma região que irá evoluir no tempo de acordo com uma lei de crescimento determinada [29].

O cone causal de um ponto x em um tempo t nos fornece informações da densidade de volume média e também da fração volumétrica dos processos de nucleação e crescimento, representado por $C(x, t)$ [29].

O cone causal é definido como a região espaço-tempo:

$$C(x, t) = \{(y, s) \in [0, t] \times \{R^d : x \in \Theta_s^t(y)\}\} \quad (2.7)$$

de modo que ao menos um evento de nucleação precisa ocorrer com intuito de cobrir o ponto x em um tempo t , ou seja, é um subconjunto de $R^+ \times R^d$. Onde $\Theta_s^t(y)$ é o grão obtido com a evolução $t \geq s$ para um núcleo q surgiu em s e y .

$$V_v(x, t) = P(x \in \Theta^t) = P(N(C(x, t)) > 0) \quad (2.8)$$

V_v é a fração volumétrica transformada, P é a probabilidade que exista N pontos em $C(x, t)$ e Θ^t é a região transformada no tempo.

Assumindo G como a taxa de crescimento dependendo apenas de t , assim, diz-se que $x \in \Theta_s^t(y)$ é equivalente a $y \in \Theta_s^t(x)$; a seção no tempo $s \in [0, t]$ do $C(x, t)$ é apenas a região coberta por um grão que nasce em uma posição x e cresce até um intervalo de tempo t , deste modo a equação acima se torna:

$$C(x, t) = \{(y, s) \in [0, t] \times \{R^d : y \in B_{R(s,t)}(x)\}\} \quad (2.9)$$

onde $B_{R(s,t)}(x)$ é a bola centrada em x e raio $R(s, t) = \int G(\tau) d\tau$

A teoria do cone causal, em uma visão tridimensional, fala que existe pelo menos um núcleo transformado em um ponto da matriz dentro da esfera de raio R , centrada nesse ponto. Com o aumento do raio a cada iteração, o volume da esfera aumenta e a probabilidade de haverem núcleos, dentro da esfera, também aumenta [30].

A junção de todas as esferas que evoluem com o tempo, cria-se um "Cone do Tempo", cujo o nome do modelo. Assim tem-se um problema em quatro dimensões, três dimensões espaciais e uma dimensão temporal. É relevante dizer que cada ponto isolado dentro da

matriz possui seu "cone" independente [30].

A figura 2.1 é uma ilustração direta para essa situação citada no paragrafo anterior, porém, é importante ressaltar, que para facilitar a visualização e melhor compreensão foram utilizadas duas dimensões espaciais e uma dimensão temporal.

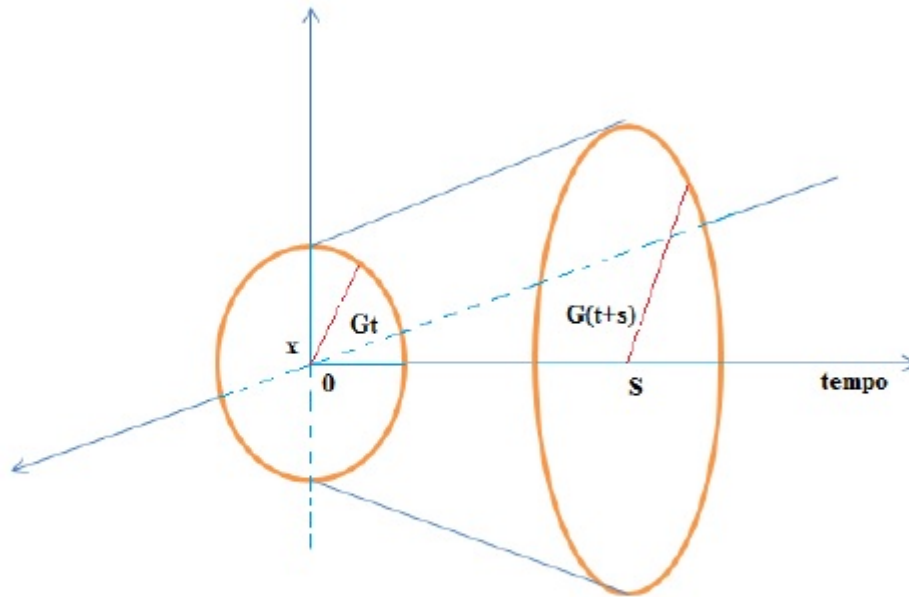


Figura 2.1: Representação tridimensional do cone causal
Fonte:[30]

2.3.2 Método de Monte Carlo - MMC

O método de Monte Carlo foi formalizado em 1949, por artigo publicado por John Von Neumann e Stanislav Ulam. O nome se deu ao caráter aleatório dos jogos de roletas comum em cassinos, em especial o cassino de Monte Carlo.

As várias técnicas comumente referidas como métodos Monte Carlo compreendem abordagens para imitar eventos estocásticos que podem ser decompostos em processos isolados e em abordagens estatísticas para resolver numericamente integrais definidas multidimensionais .

As simulações de Monte Carlo são geralmente relacionadas com grandes séries de experimentos com computadores usando números aleatórios não correlacionados. O método se tornou bastante difundido graças aos avanços da tecnologia de processamento de dados por computadores [31].

Normalmente, os modelos de Monte Carlo podem ser divididos em três etapas características. Na primeira etapa, o problema físico sob investigação é traduzido em um modelo análogo probabilístico ou estatístico. Na segunda etapa, o modelo probabilístico é resolvido por um experimento de amostragem estocástica numérica, incluindo um grande número de operações aritméticas e lógicas. Na terceira etapa, os dados obtidos são analisados usando métodos estatísticos [32].

Em varias aplicações diretas do método de Monte Carlo, o problema físico é simulado sem haver a necessidade de se descreverem as equações matemáticas que modelam o comportamento real do sistema, necessitando apenas que o problema físico estudado seja descrito por funções densidades de probabilidade, que descrevem o processo físico do fenômeno de estudo.

Assim, o MMC se dá em estimar determinadas quantidades, analisando como o sistema se comporta após um número grande de eventos analisados individualmente. Ou seja, para resolver um problema através do MMC se faz necessário somente simular matematicamente o problema físico em questão e não mais resolver uma equação ou conjunto de equações que regem o problema [33].

O método de Monte Carlo se qualifica pela impossibilidade de se ter a solução analítica do problema, mas o esperado é de uma boa aproximação do resultado após um grande número de amostras serem processadas.

No trabalho de Astolfo [34] foi descrito uma prova de conceito para rastreamento de células in vivo usando células de tumor F98 com nanopartículas de ouro carregadas, que imita o glioblastoma multiforme, em modelo de camundongo. Antes do estudo in vivo, um referencial teórico baseado em simulações de Monte Carlo foi desenvolvido, que permitiu otimizar configurações em equipamentos de imagem. As previsões teóricas foram comparadas ao resultado dos experimentos in vivo.

No ano de 2015, Mason et al. [35] usou o modelo de Monte Carlo para estudar a cinética e anisotropia do modelo de crescimento de grãos. A adequação de algumas características (previstas em alguns modelos de Monte Carlo chamados de Ising e Potts) para a simulação do crescimento de grãos foi examinada, e várias modificações na função

Hamiltoniana e na probabilidade de transição foram propostas.

O modelo resultante foi mostrado não só para reproduzir o habitual comportamento de simulações de crescimento de grãos, mas também para reduzir substancialmente o efeito da rede subjacente de pixels na microestrutura em comparação com simulações contemporâneas.

Em Tan et al. [36] foi investigado uma abordagem para simulação de Monte Carlo com intuito de modelar o crescimento de grãos na presença de temperatura não uniforme, que poderia variar com o tempo.

Primeiro dimensionaram o MMC para os processos físicos de crescimento através da adaptação de dados experimentais. Com base no relacionamento de escala, derivou-se uma função de probabilidade de seleção de local de grade para considerar o efeito de um campo de temperatura que varia espacialmente.

Das diversas técnicas de utilização do método de Monte Carlo existentes (hit-or-Miss, Metrópolis, Ising, Potts), foi usado neste trabalho um modelo chamado por alguns autores como método de Monte Carlo cinético. Para a aplicação deste são necessários três informações básicas:

1. Função Densidade de Probabilidade;
2. Gerador de números aleatórios;
3. Técnicas de amostragem;

A função densidade de probabilidade (FDP) representada por $f(x)$ é uma medida de observar x , de modo que:

- $f(x) \geq 0$, desde que não existam valores negativos;
- $f(x)$ é normalizada no domínio de x , ou seja: $\int_{x_{min}}^{x_{max}} f(x)dx = 1$;

Em associação a essas funções, tem-se as funções densidade cumulativas, equação 2.10, definidas como:

$$\int_{x_{min}}^{x_{max}} f(x')dx' = c(x) \quad (2.10)$$

Com as seguintes propriedades:

- $c(x_{min}) = 0$ no início do domínio;
- $c(x_{max}) = 1$ no fim do domínio.

Toda simulação de Monte Carlo necessita de um gerador de números aleatórios. Estes números possuem aleatoriedade com intuito de se aproximar ao ocorrido na natureza. Estes números compreendem um intervalo de $[0,1]$ por exemplo, e são úteis na tomada de decisão para problemas físicos que apresentam um número grande de resultados possíveis [33].

De posse das funções densidade de probabilidade que representam o fenômeno físico estudado e de um gerador de números aleatórios é possível estabelecer técnicas de amostragem que relacionam as FDP e os números aleatórios r . Para tal, é necessário que se tenha uma FDP $f(x)$ válida em um intervalo qualquer $[a,b]$. Se tal função é integrável no mesmo intervalo, é possível construir a função de probabilidade cumulativa dada pela equação (2.10).

Se $f(x)$ estiver normalizada temos que $c(b) = 1$. Como $c(x)$ está compreendida entre o intervalo $[0,1]$, é possível analisar essa função de probabilidade cumulativa por meio da variável r que é distribuída uniformemente entre 0 e 1, tal que $r = c(x)$, ou $x = \frac{1}{r}$. Assim, pode-se encontrar um de x da função densidade de probabilidade por meio de um número aleatório r .

Capítulo 3

Metodologia

Neste capítulo serão apresentados os métodos utilizados para resolver a equação diferencial parcial e uma apresentação de como o método do cone causal e Monte Carlo foi aplicado no problema estudado de posse dos resultados obtidos com a solução da equação reativa-difusiva.

Na seção 3.1 é apresentado como as variáveis foram adimensionalizadas, 3.2 o método numérico usado para a solução da EDP, 3.3 análise de estabilidade do método numérico, 3.4 é apresentado como o raio do tumor é calculado, 3.5 é mostrado como o método do cone causal foi empregado ao trabalho, 3.6 é mostrado como o método de Monte Carlo foi aplicado no crescimento de gliomas e por fim, na seção 3.7 é apresentado a sequência de passos que o código computacional obedece para fornecer os resultados obtidos no presente trabalho.

3.1 Adimensionalização

A equação de reação e difusão estudada neste trabalho foi resolvida em uma dimensão, desta forma o domínio espacial é dado por $x \in [0, L]$, onde L é o tamanho do domínio, adotado como 20cm, sendo o tamanho médio de um crânio humano. Pode-se escrever a equação 2.2 de maneira adimensionalizada (por conveniência computacional), para isso precisa-se adimensionalizar as variáveis presentes na EDP. Essas adimensionalizações usadas no presente trabalho seguem como as usadas em [5, 37]. Assim as variáveis se apresentam da forma:

$$\bar{x} = \frac{x}{L}, \bar{t} = \rho t \text{ e } \bar{c} = \frac{cL^3}{c_0}.$$

Desta maneira, o domínio espacial computacional se apresenta como $\bar{x} \in [0, 1]$, e o

domínio temporal fica como $\bar{t} \in [0, \rho t_f]$, assim a cada termo da equação 2.2 pode ser reescrita da seguinte forma:

•Termo Temporal:

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

•Termo Difusivo:

$$\frac{\partial c}{\partial x} = \frac{\partial c}{\partial \bar{x}} \frac{\partial \bar{x}}{\partial x} = \frac{1}{L} \frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{x}} \quad (3.2)$$

e

$$\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} = \frac{1}{L^2} \frac{\partial^2 c}{\partial \bar{x}^2} = \frac{c_0}{L^5} \frac{\partial^2 \bar{c}}{\partial \bar{x}^2} \quad (3.3)$$

Com as variáveis adimensionalizadas, a substituição destas na equação 2.2 tem-se:

$$\frac{\rho c_0}{L^3} \frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \frac{D c_0}{L^5} \frac{\partial^2 \bar{c}}{\partial \bar{x}^2} + \frac{\rho c_0}{L^3} \bar{c} \quad (3.4)$$

Fazendo algumas simplificações:

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \frac{D}{\rho L^2} \frac{\partial^2 \bar{c}}{\partial \bar{x}^2} + \bar{c} \quad (3.5)$$

Para a EDP se manter sem dimensão, toma-se $D^* = \frac{D}{\rho L^2}$, na equação 2.2 adimensionalizada:

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = D^* \nabla^2 \bar{c} + \bar{c} \quad (3.6)$$

A condição inicial imposta ao problema seguindo o utilizado por [5, 37] ,diz que existe uma concentração inicial de células e é definido:

$$\bar{c}(\bar{x}, 0) = L^3 e^{-100\bar{x}^2}; \quad (3.7)$$

e com condição de contorno $n \cdot \nabla c = 0$, que diz não haverá metástase,ou seja, não existe tumor para fora do cérebro.

3.2 Método de Diferenças Finitas

O uso da diferenciação fornece uma medida da taxa de variação de uma grandeza física com o passar do tempo. Grandezas que variam com o tempo são amplamente estudadas em disciplinas da área da ciência. Pode-se citar como exemplo de grandezas que variam com o decorrer do tempo a velocidade e a aceleração [38].

Uma função que necessite ser diferenciada pode ser dada como uma expressão analítica ou como um conjunto de pontos discretos. Se tal função for dada como uma expressão matemática simples, sua derivada pode ser encontrada analiticamente. Porém, quando a expressão é difícil ou impossível, é necessário utilizar diferenciação numérica. Quando a expressão é apresentada como um conjunto de pontos discretos, utiliza-se um método numérico para realizar a diferenciação. A diferenciação numérica também é importante em alguns dos métodos numéricos empregados na solução de equações diferenciais [38].

No presente trabalho, foi utilizado o método de diferenças finitas para resolver o problema descrito pela equação diferencial parcial adimensionalizada 3.6. Assim, o domínio contínuo do problema foi discretizado produzindo uma malha com um número finito de pontos discretos.

Utilizando aproximações por equações algébricas obtidas por séries de Taylor é possível discretizar o problema e suas condições iniciais e de contorno. Substituindo essas aproximações no modelo tem-se um sistema de equações algébricas linear. Deste modo, a solução numérica do problema se dá resolvendo esse sistema de equações [5].

Para a solução do problema adimensional em um 1D foi utilizado o método de Crank-Nicolson implícito pela sua precisão de segunda ordem e estabilidade já testadas anteriormente em trabalhos que estudam o crescimento de gliomas apresentados por [5, 39].

O método de Crank-Nicolson implícito discretiza a parte temporal do modelo através da fórmula de diferenças finitas centrada de primeira ordem, porém a parte espacial é aproximada pela média de cada fórmula de diferenças finitas no passo de tempo “k + 1” e no passo de tempo anterior, “k”, assim como foi empregado em [5, 39].

O domínio espacial é discretizado em M seções $\left(\Delta\bar{x} = \frac{\bar{x}_f - \bar{x}_i}{M}\right)$, e o domínio temporal foi dividido em K seções $\left(\Delta\bar{t} = \frac{\bar{t}_f - \bar{t}_i}{K}\right)$, onde ‘i’ representa o ponto inicial e ‘f’ o ponto final.

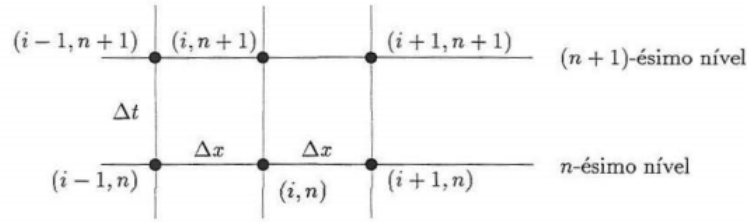


Figura 3.1: Representação Esquemática do Método de Crank-Nicolson

3.2.1 Fórmula de Diferenças Finitas - Série de Taylor

Teorema 3.2.1 (Teorema de Taylor [40]) *Suponha que $f \in C^n[a, b]$, que $f^{(n+1)}$ exista em $[a, b]$ e que $x_0 \in [a, b]$. Para todo $x \in [a, b]$, existe um número $\xi(x)$ entre x_0 e x tal que $f(x) = P_n(x) + R_n(x)$, onde*

$$P_n(x) = f(x_0) + f'(x_0)(x-x_0) + \frac{f''(x_0)}{2!}(x-x_0)^2 + \dots + \frac{f^n(x_0)}{n!}(x-x_0)^n = \sum_{k=0}^n \frac{f^k(x_0)}{k!}(x-x_0)^k$$

e

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

O polinômio de Taylor de grau n , $P_n(x)$, apresentado no teorema acima, quando tomado o limite com $n \rightarrow \infty$ recebe o nome de série de Taylor de f em x_0 , e $R_n(x)$ é chamado de erro relativo a $P_n(x)$ [41, 40].

Para a obtenção da fórmula de diferenças finitas é utilizado a aproximação para a condição de contorno do modelo. A condição de contorno do problema, que diz que não há fluxo para do domínio, ou seja, $\frac{\partial c}{\partial x} = 0$ tanto no primeiro quanto no último nó do domínio 1D.

Conhecendo três pontos da função é possível aproximar as derivadas no primeiro nó do contorno: $(\bar{x}, C(\bar{x}))$, $(\bar{x} + \Delta x, C(\bar{x} + \Delta x))$ e $(\bar{x} + 2\Delta x, C(\bar{x} + 2\Delta x))$. Deste modo pode-se aproximar a derivada como:

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

sendo \bar{x} a posição do nó, os valores de $C(\bar{x} + \Delta x)$ e $C(\bar{x} + 2\Delta x)$ são aproximados por

série de Taylor do seguinte modo:

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

e

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

Substituindo 3.9 e 3.10 em 3.8, obtem-se:

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

Com os três pontos do contorno deve-se haver três restrições para os coeficientes não determinados, e para se ter uma precisão de segunda ordem na derivada primeira, é necessário impor os seguintes vínculos ao sistema: $(a_1 + a_2 + a_3) = 0$; $(a_2 + 2a_3)\Delta x = 1$; $(a_2 + 4a_3)\Delta x^2 = 0$ [5].

A solução para esse sistema é:

$$a_1 = -\frac{3}{2\Delta x}; a_2 = \frac{2}{\Delta x}; a_3 = -\frac{1}{2\Delta x}. \quad (3.12)$$

Substituindo a solução do sistema 3.12 em 3.8 tem-se a aproximação de diferenças finitas para a primeira derivada da concentração em função da posição, com segunda ordem de precisão:

$$\frac{\partial c}{\partial x} \approx \frac{1}{2\Delta x}[-3C(\bar{x}) + 4C(\bar{x} + \Delta x) - C(\bar{x} + 2\Delta x)] \quad (3.13)$$

representando em notação indicial:

$$\frac{\partial c}{\partial x} \approx \frac{1}{2\Delta x}[-3C_i + 4C_{i+1} - C_{i+2}] \quad (3.14)$$

De maneira análoga é possível se obter a fórmula de diferenças finitas para os demais termos da equação 3.6 . Deste modo são apresentadas as fórmulas de diferenças finitas para os demais termos restantes da equação 3.6:

•Avançada no tempo

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial t} = \frac{\bar{C}_i^{k+1} - \bar{C}_i^k}{\Delta \bar{t}} \quad (3.15)$$

- Centrada de 2ª ordem

$$\frac{\partial^2 \bar{c}}{\partial \bar{x}^2} = \frac{\bar{C}_{i+1} - 2\bar{C}_i + \bar{C}_{i-1}}{\Delta \bar{x}^2} \quad (3.16)$$

- Avançada de 2ª ordem

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{x}} = \frac{-3\bar{C}_i + 4\bar{C}_{i+1} - \bar{C}_{i+2}}{2\Delta \bar{x}} \quad (3.17)$$

- Retrasada de 2ª ordem

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{x}} = \frac{3\bar{C}_i - 4\bar{C}_{i-1} + \bar{C}_{i-2}}{2\Delta \bar{x}} \quad (3.18)$$

No método de Crank-Nicolson , as derivadas do modelo são aproximadas pelas equações 3.8 e 3.9 porém, os termos espaciais são aproximados a partir da média das fórmulas de diferenças finitas, logo:

$$\frac{\bar{C}_i^{k+1} - \bar{C}_i^k}{\Delta \bar{t}} = \frac{D^*}{2} \left(\frac{\bar{C}_{i+1}^{k+1} - 2\bar{C}_i^{k+1} + \bar{C}_{i-1}^{k+1}}{\Delta \bar{x}^2} + \frac{\bar{C}_{i+1}^k - 2\bar{C}_i^k + \bar{C}_{i-1}^k}{\Delta \bar{x}^2} \right) + \frac{\bar{C}_i^{k+1} + \bar{C}_i^k}{2} \quad (3.19)$$

Fazendo algumas manipulações

$$\bar{C}_i^{k+1} - \bar{C}_i^k = \frac{D^* \Delta \bar{t}}{2\Delta \bar{x}^2} (\bar{C}_{i+1}^{k+1} - 2\bar{C}_i^{k+1} + \bar{C}_{i-1}^{k+1} + \bar{C}_{i+1}^k - 2\bar{C}_i^k + \bar{C}_{i-1}^k) + \frac{\Delta \bar{t}}{2} (\bar{C}_i^{k+1} + \bar{C}_i^k) \quad (3.20)$$

$$\text{Definindo } \lambda = \frac{D^* \Delta \bar{t}}{\Delta \bar{x}^2};$$

assim:

$$\bar{C}_i^{k+1} - \bar{C}_i^k = \frac{\lambda}{2} (\bar{C}_{i+1}^{k+1} - 2\bar{C}_i^{k+1} + \bar{C}_{i-1}^{k+1} + \bar{C}_{i+1}^k - 2\bar{C}_i^k + \bar{C}_{i-1}^k) + \frac{\Delta \bar{t}}{2} (\bar{C}_i^{k+1} + \bar{C}_i^k) \quad (3.21)$$

Que por fim resulta na equação algébrica abaixo:

$$-\frac{\lambda}{2} \bar{C}_{i+1}^{k+1} + \left(1 + \lambda - \frac{\Delta \bar{t}}{2}\right) \bar{C}_i^{k+1} - \frac{\lambda}{2} \bar{C}_{i-1}^{k+1} = \frac{\lambda}{2} \bar{C}_{i+1}^k + \left(1 - \lambda + \frac{\Delta \bar{t}}{2}\right) \bar{C}_i^k + \frac{\lambda}{2} \bar{C}_{i-1}^k \quad (3.22)$$

As equações do contorno também são aproximadas pela média das equações 3.10 e 3.11 [5, 39]. A condição de contorno diz que não há tumor para fora do cérebro, ou seja, a derivada da concentração em função da posição é igual a zero. Logo, foi utilizado como contorno os três primeiros pontos do domínio em uma dimensão e os três últimos pontos desta reta finita de pontos, como apresentado:

- Primeiro ponto da malha

$$\frac{1}{2} \left(\frac{-3\bar{C}_1^{k+1} + 4\bar{C}_2^{k+1} - \bar{C}_3^{k+1}}{2\Delta\bar{x}} + \frac{-3\bar{C}_1^k + 4\bar{C}_2^k - \bar{C}_3^k}{2\Delta\bar{x}} \right) = 0 \quad (3.23)$$

- Último ponto da malha

$$\frac{1}{2} \left(\frac{3\bar{C}_{M+1}^{k+1} - 4\bar{C}_M^{k+1} + \bar{C}_{M-1}^{k+1}}{2\Delta\bar{x}} + \frac{3\bar{C}_{M+1}^k - 4\bar{C}_M^k + \bar{C}_{M-1}^k}{2\Delta\bar{x}} \right) = 0 \quad (3.24)$$

Reescrevendo

- Primeiro ponto da malha

$$\frac{-3\bar{C}_1^{k+1} + 4\bar{C}_2^{k+1} - \bar{C}_3^{k+1}}{4\Delta\bar{x}} = \frac{+3\bar{C}_1^k - 4\bar{C}_2^k + \bar{C}_3^k}{4\Delta\bar{x}} \quad (3.25)$$

- Último ponto da malha

$$\frac{3\bar{C}_{M+1}^{k+1} - 4\bar{C}_M^{k+1} + \bar{C}_{M-1}^{k+1}}{4\Delta\bar{x}} = \frac{-3\bar{C}_{M+1}^k + 4\bar{C}_M^k - \bar{C}_{M-1}^k}{4\Delta\bar{x}} \quad (3.26)$$

Com as discretizações 3.15, 3.18 e 3.19, forma-se um sistema de equações lineares de cada nó do problema em passo do tempo [5, 39], que pode ser representada da seguinte forma:

$$AX^{k+1} = b^k \quad (3.27)$$

onde:

$$b^k = EX^k \quad (3.28)$$

Tomando $\varphi = 1 - \frac{\Delta\bar{t}}{2} + \lambda$ e $\psi = 1 + \frac{\Delta\bar{t}}{2} - \lambda$, as matrizes tridiagonais A e E tem a

forma:

$$A = \begin{bmatrix} -\frac{3}{4\Delta\bar{x}} & \frac{1}{\Delta\bar{x}} & -\frac{1}{4\Delta\bar{x}} & 0 & 0 & \dots & 0 \\ -\frac{\lambda}{2} & \varphi & -\frac{\lambda}{2} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{\lambda}{2} & \varphi & -\frac{\lambda}{2} & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{\lambda}{2} & \varphi & -\frac{\lambda}{2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{4\Delta\bar{x}} & -\frac{1}{\Delta\bar{x}} & \frac{3}{4\Delta\bar{x}} \end{bmatrix}$$

$$E = \begin{bmatrix} \frac{3}{4\Delta\bar{x}} & -\frac{1}{\Delta\bar{x}} & \frac{1}{4\Delta\bar{x}} & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \frac{\lambda}{2} & \psi & \frac{\lambda}{2} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\lambda}{2} & \psi & \frac{\lambda}{2} & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\lambda}{2} & \psi & \frac{\lambda}{2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{4\Delta\bar{x}} & \frac{1}{\Delta\bar{x}} & -\frac{3}{4\Delta\bar{x}} \end{bmatrix}$$

O vetor que carrega as incógnitas a cada passo de tempo

$$X^k = \begin{bmatrix} \bar{C}_1^k \\ \bar{C}_2^k \\ \bar{C}_3^k \\ \vdots \\ \bar{C}_M^k \\ \bar{C}_{M+1}^k \end{bmatrix}$$

$$X^{k+1} = \begin{bmatrix} \bar{C}_1^{k+1} \\ \bar{C}_2^{k+1} \\ \bar{C}_3^{k+1} \\ \vdots \\ \bar{C}_M^{k+1} \\ \bar{C}_{M+1}^{k+1} \end{bmatrix}$$

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

3.3 Análise de Estabilidade

Ao lidar com problemas físicos que variam com o passar do tempo, se torna indispensável o controle dos erros fruto das aproximações feitas no modelo, de modo que não tenham influência na solução do método numérico aplicado [42].

Foi utilizado o método de análise de estabilidade de Von Neumann para analisar o crescimento do erro. A escolha do método se deu ao fato de se poder remover as condições de contorno para a análise de estabilidade de problemas lineares [5, 41].

O método diz que a solução numérica S_n obtida pela simulação é dada pela solução exata S_e do problema acrescida de um erro ϵ proveniente das aproximações.

$$S_n = S_e + \epsilon \quad (3.29)$$

A solução exata satisfaz a equação, deste modo o erro também deve satisfazer a equação para que possuam a mesma propriedade de crescimento para o erro numérico e para a solução numérica [43].

O método de Von Neumann considera que o erro pode ser expresso em termos de uma expansão em séries de Fourier

$$\epsilon(x, t) = \sum_{m=1}^M e^{at} e^{ikx} \quad (3.30)$$

onde a é uma constante, $k = \frac{\pi m}{L}$ é o número de onda e $M = \frac{L}{\Delta x}$.

Porém, a equação para o erro é linear, com isso pode-se fazer a substituição de qualquer um dos termos na equação. Isso quer dizer que cada componente da série apresenta o mesmo comportamento da série como um todo. Logo:

$$\epsilon(x, t) = e^{at} e^{ikx} \quad (3.31)$$

Substituindo o erro na equação discreta que descreve o fenômeno estudado no presente trabalho 3.22 pode-se determinar em quais condições o fator de crescimento (G) vai se manter controlado. Para que a solução seja estável ao longo das iterações no tempo, é necessário que o erro diminua a cada nova iteração. Ou seja:

$$|G| \leq 1, \quad (3.32)$$

Substituindo 3.31 na equação discreta 3.22 temos:

$$-\frac{\lambda}{2}e^{a(t+\Delta t)}e^{ik(x+\Delta x)} + \varphi e^{a(t+\Delta t)}e^{ikx} - \frac{\lambda}{2}e^{a(t+\Delta t)}e^{ik(x-\Delta x)} = \frac{\lambda}{2}e^{at}e^{ik(x+\Delta x)} + \psi e^{at}e^{ikx} + \frac{\lambda}{2}e^{at}e^{ik(x-\Delta x)} \quad (3.33)$$

Fazendo algumas simplificações e usando a relação

$$\cos\theta = \frac{e^{ik\Delta x} + e^{-ik\Delta x}}{2}; \varphi = 1 + \lambda - \frac{\Delta t}{2}; \psi = 1 - \lambda + \frac{\Delta t}{2}$$

chegamos a seguinte relação para o fator de crescimento G para o método de Crank Nicolson:

$$G = e^{a\Delta t} = \frac{\lambda \cos\theta + 1 - \lambda + (\frac{\Delta t}{2})}{-\lambda \cos\theta + 1 + \lambda - (\frac{\Delta t}{2})} \quad (3.34)$$

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

Para ser satisfeita a condição de estabilidade 3.32 se faz necessário ter:

$$(1 - \cos\theta) - \frac{\Delta t}{2\lambda} \geq 0 \quad (3.35)$$

Pode-se notar que para o pior caso de estabilidade, quando $\cos\theta = 1$, tem-se:

$$\frac{\Delta t}{2\lambda} \leq 0 \quad (3.36)$$

Pode-se notar que haverá instabilidade principalmente para o pior caso, quando $\cos\theta = 1$. Uma análise mais detalhada da estabilidade para este problema é feita em [5]. Um estudo gráfico da equação (3.35) mostra que com escolhas apropriadas para $\Delta \bar{t}$ e λ pode-se obter $|G|$ próximo de 1. Logo, valores $\Delta \bar{t}$ e $\Delta \bar{x}$ da ordem de 10^{-3} garantem a estabilidade do método de Crank-Nicolson para os valores de D e ρ considerados neste trabalho.

Para analisar a instabilidade do método, acompanhou-se a variação do ângulo θ e se utilizou três valores para Δt e Δx .

- 1º caso) $\Delta t = 0,001$ e $\Delta x = 0,001$;
- 2º caso) $\Delta t = 0,001$ e $\Delta x = 0,01$;
- 3º caso) $\Delta t = 0,1$ e $\Delta x = 0,1$;

Segundo a figura 3.2, valores do primeiro e segundo caso foram satisfatórios, apre-

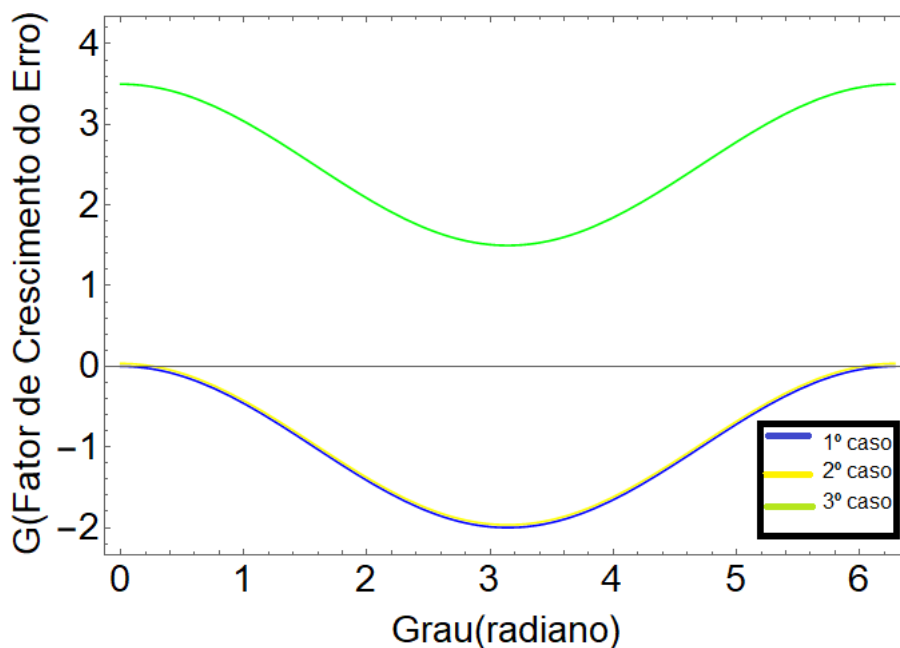


Figura 3.2: Fator de Crescimento do Erro para Método de Crank-Nicolson

sentando valores de crescimento do erro menor ou igual a zero, porém o primeiro caso mostrou uma melhor discretização para minimização do erro.

O 3º caso apresentou valor maior do que um para o fator de crescimento. Para qualquer valor de θ a condição não será satisfeita, apresentando uma instabilidade do método para estes valores de discretização.

3.4 Raio do Glioma

No estudo macroscópico dos gliomas sua forma é adotada como um esferoide, e essa aproximação quanto a sua geometria se dá aos resultados obtidos em imagens de ressonância magnética. O cálculo do raio é feito através da margem detectável do tumor que é de 40.000 células/ cm^2 ou de 61,26% da concentração inicial do tumor [44].

$$r = \begin{cases} 0 & \text{se } \frac{\bar{c}(\bar{x}, \bar{t})}{\bar{c}_0} < 61,26; \\ \bar{x} & \text{se } \frac{\bar{c}(\bar{x}, \bar{t})}{\bar{c}_0} \geq 61,26; \end{cases}$$

Deste modo o programa percorre as posições do vetor concentração a cada passo de tempo procurando em qual posição do domínio espacial se encontra o raio do tumor.

3.5 Cone Causal

O método do cone causal é fundamental neste trabalho, pois fica incumbido para este método fazer a transposição do domínio em uma dimensão para três dimensões. Além disso o método do cone causal age como uma fronteira delimitadora para o método de Monte Carlo. De modo que não pode existir valores de concentração para fora da esfera gerada em um dado instante de tempo t qualquer em análise.

O programa utiliza os valores do raio do tumor obtidos pela solução da equação 2.2 e assim é possível calcular o volume do glioma. Como o problema estudado neste trabalho se trata do crescimento de tumores, o método não necessita procurar onde há núcleos para transformá-los. O câncer se encontra concentrado em uma região específica do espaço, logo, a cada valor de raio, obtido pela margem detectável do glioma, o programa irá transformar todos os pontos internos ao raio inicial. Assim, a cada incremento no valor do raio, o algoritmo transforma todos os pontos existentes entre o raio anterior e o atual, gerando uma nova esfera de maior volume que a anterior. Esse processo se repete enquanto novos valores de raio forem passados para o cone causal.

Ao final deste processo, o programa nos fornece cascas esféricas concêntricas transpondo o domínio inicial em uma dimensão para um domínio tridimensional.

A figura 3.3 ilustra o crescimento do glioma para diferentes valores de raio, obtidas através do método do cone causal. Como a forma dos gliomas são adotadas como um esferoide, a aproximação fornecida pelo método apresenta uma boa representação.

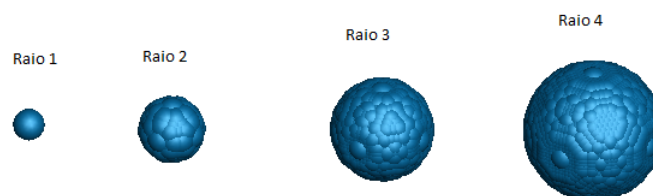


Figura 3.3: Transposição do domínio 1D para 3D pelo método do Cone Causal

O método também nos possibilita uma visualização de como as concentrações das células do tumor se distribuem em função dos diferentes valores de raio. Como o problema é descrito por uma equação reação-difusão, já era esperado que a região com maior valor de concentração esteja localizada no centro do tumor e o menor valor em sua borda.

A figura 3.4 representa em duas dimensões como as concentrações das células do glioma se apresentam em função do raio no método do cone causal.

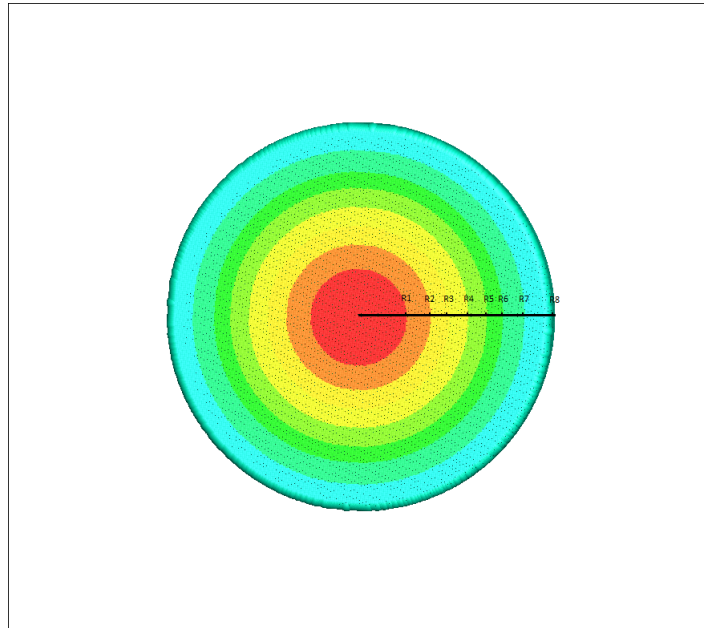


Figura 3.4: Distribuição das concentrações em função do Raio do glioma

O volume do cone causal, pode ser calculado pelo polinômio ajustado em função do tempo para $t \geq 1$ como na equação 3.37 [45]:

$$V(t) = \frac{4\pi t^3}{3} - \frac{1t^2}{22} - \frac{79t}{30} + \frac{347}{36} \quad (3.37)$$

A equação 3.37 não é válida para $t = 0$. É possível se desprezar os termos com potências pequenas, isso se deve ao fato de que para tempos muito grande (tendendo ao infinito) os termos com grau menores que dois passam a ser insignificantes quando comparados com o termo de grau três.

Deste modo a expressão se reduz à equação 3.38

$$V(t) \cong \frac{4\pi t^3}{3} \quad (3.38)$$

Logo, pode-se dizer que o erro do método do cone causal é proveniente destes termos negligenciados na equação 3.37.

3.6 Método de Monte Carlo

Uma das características dos gliomas é o fato de crescer aleatoriamente em qualquer direção sem que haja uma maneira de prever para qual direção irá se infiltrar e se espalhar. Por este motivo o método de Monte Carlo foi escolhido para simular o crescimento do glioma em três dimensões.

Para aplicação do método de Monte Carlo se faz necessário a utilização de uma função densidade de probabilidade. Esta função foi gerada a partir dos resultados obtidos pelos valores de concentração de células do glioma (valores obtidos pela solução da equação 2.2) em cada passo de tempo.

As concentrações possuem um valor máximo de células no centro que vai diminuindo de acordo com que se afasta do mesmo. Deste modo, ao dividir o maior valor de concentração (próximo ao centro) pelos valores de concentração dos demais pontos da malha, obtém-se um gradiente de concentração, que vai variar de um (no centro) até próximo de zero quanto mais for se afastando.

Na figura 3.5 está representado uma ilustração para a função densidade de probabilidade em função do raio do tumor em um dado tempo qualquer.

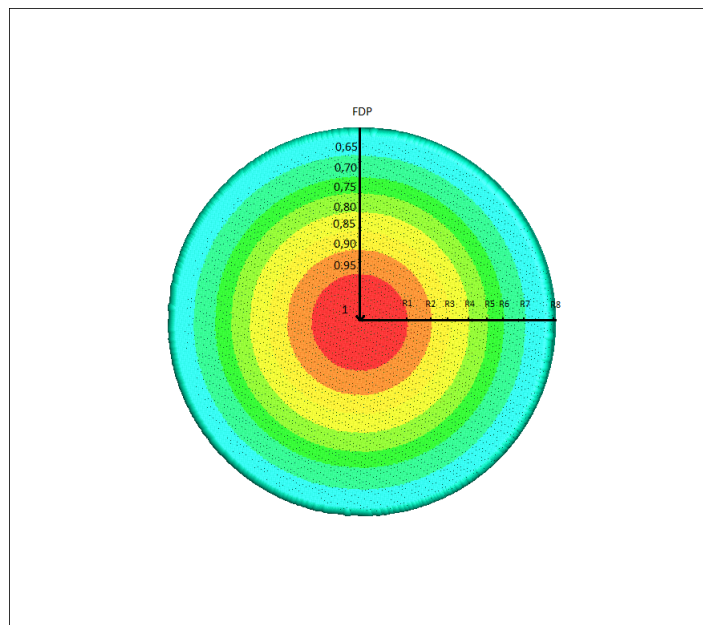


Figura 3.5: Representação da função densidade de probabilidade em função do raio do glioma

Anteriormente, o programa, através do método do cone causal já calculou a esfera máxima que pode chegar o glioma em instante de tempo inicial . Deste modo tem-se o

domínio máximo que o método de Monte Carlo pode utilizar para começar a realizar as nucleações.

Assim, após a FDP ser calculada o programa sorteia aleatoriamente um ponto dentro da esfera obtida pelo método do cone causal e gera um número aleatório entre $[0,1]$ e executa a seguinte condição: se o número aleatório for menor ou igual a FDP referente àquele ponto, então ele transforma esse ponto, caso a condição não seja satisfeita o algoritmo não transforma o ponto e parte para outro ponto da malha tridimensional.

A condição anteriormente citada é repetida para todos os pontos existente dentro da esfera gerada pelo MCC no tempo t_0 . Para cada ponto diferente sorteado dentro da esfera um novo numero aleatório é gerado para testar a condição imposta.

Ao incrementar o tempo, uma nova concentração é calculada fornecendo uma nova função densidade de probabilidade, e deste modo, o método de Monte Carlo é novamente aplicado ao problema realizando os testes para todos os pontos do novo domínio espacial gerado pelo método do cone causal. Isto se repete até cobrir todo o domínio temporal.

3.7 Código Computacional

Os códigos computacionais presentes no trabalho foram desenvolvidos em linguagem Fortran 90 por meio do IDE Microsoft Visual Studio 2012^R.

As imagens geradas para a simulação do crescimento do tumor foram obtidas por meio do programa Tecplot. Os gráficos foram obtidos por meio do software Wolfram Mathematica 11^R.

O código computacional utilizado no trabalho respeita aos seguintes passos:

- Entrada de dados que alimentam a matriz A e o vetor b ;
- O sistema linear é resolvido fornecendo as concentrações e o raio do tumor para cada incremento de tempo;
- Com os raios calculados o método do cone causal gera esferas responsável pela transposição do domínio 1D para 3D e também funciona como limitador espacial para o método de Monte Carlo;
- O método de Monte Carlo utiliza as FDPs obtidas pelas concentrações de células em função do raio e um gerador aleatório de números entre $[0,1]$, para verificar a condição previamente definida, para por fim realizar as nucleações.

- Esses processos se repetem até o último incremento de tempo.

Para ilustrar os passos acima citados, a figura 3.6 apresenta o digrama de blocos do código computacional.

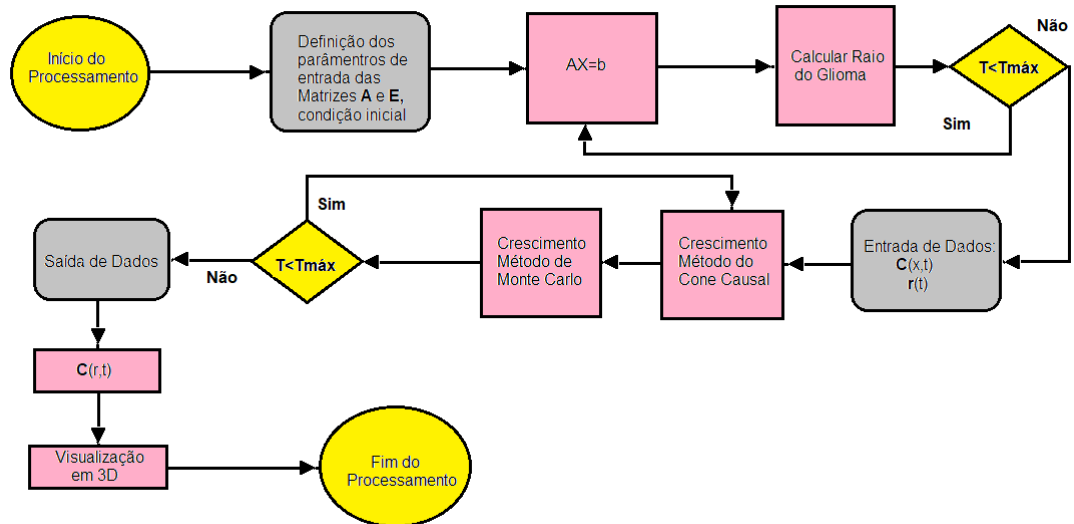


Figura 3.6: Diagrama de blocos do código computacional

Capítulo 4

Resultados

Neste capítulo são expostos os resultados obtidos pela implementação dos modelos teóricos descritos no capítulo revisão bibliográfica e suas implementações em metodologia. Na seção 4.1 foi feita a verificação do código unidimensional, 4.2 são apresentados os resultados obtidos em uma dimensão, 4.3 é feita uma análise da evolução do raio do tumor em função dos parâmetros D e ρ e a seção 4.4 os resultados em três dimensões.

Os resultados mostrados no presente capítulo foram calculados em um notebook samsung, windows 10, processador Intel(R) Core(TM) i7-3^a Geração, HD de 1 terabyte, memória RAM 6GB, sistema operacional de 64bits e processador com base x64.

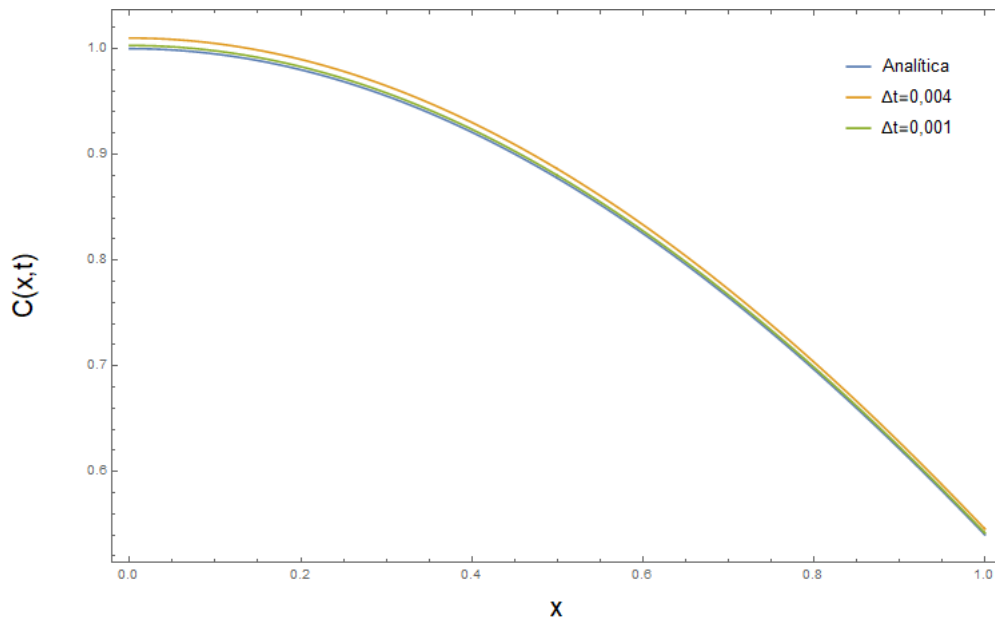
O tempo médio gasto em cada simulação foi em torno de 15 minutos.

4.1 Verificação Unidimensional

Considerando o problema em uma dimensão espacial com $D^* = 1$ e condições iniciais e de contorno de modo que a solução seja $c(x, t) = \cos(x)e^{-2t}$. As soluções exatas e numéricas são apresentadas com diferentes discretizações na parte temporal. A parte espacial foi mantida a discretização $\Delta x = 0,001$

Pode-se notar pela figura 4.1 que o erro é menor a medida que aumenta-se a discretização da parte temporal Δt . Apresentando um erro numérico de $E = 0,005$ para um $\Delta t = 0,004$ e um erro $E = 0,0002$ para $\Delta t = 0,001$

Os resultados apresentados se justificam pela análise de estabilidade e das estimativas clássicas do erro, levando em conta que o problema é condicionalmente estável para a metodologia usada.

Figura 4.1: Simulação para Diferentes Δt

4.2 Resultados Unidimensionais

Os parâmetros utilizados nas simulações foram baseados nos dados retirados dos artigos e dissertações que serviram como base teórica para esta dissertação [37, 5].

O raio do tumor é calculado a partir da margem detectável, apresentado no capítulo 3 seção 3.4. Assim, é possível se obter o gráfico, Figura 4.2, onde foi calculado o raio do tumor através desta margem detectável, margem azul na figura. Em outras palavras, o comprimento desta margem, no eixo x , é o raio do tumor(1,4cm).

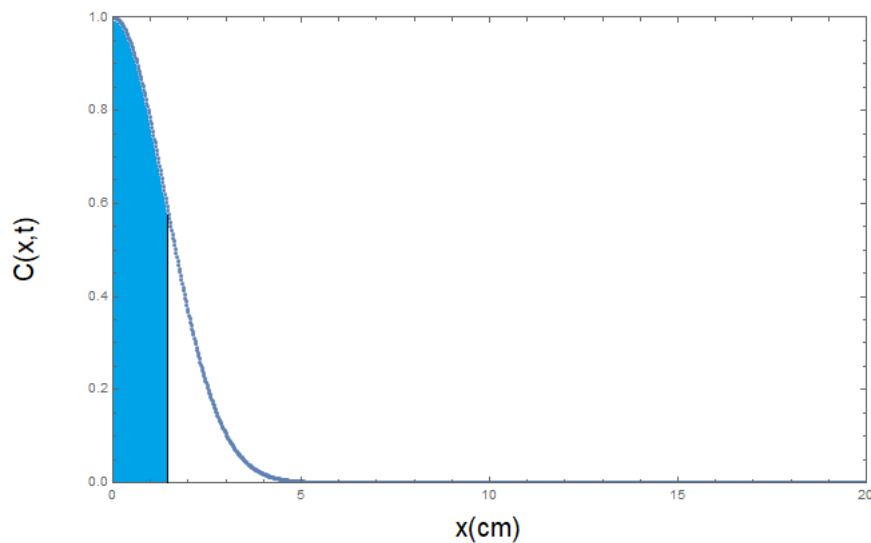
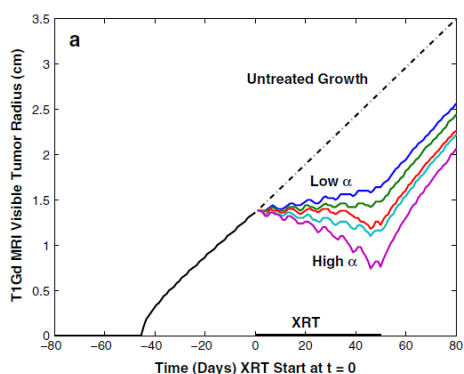


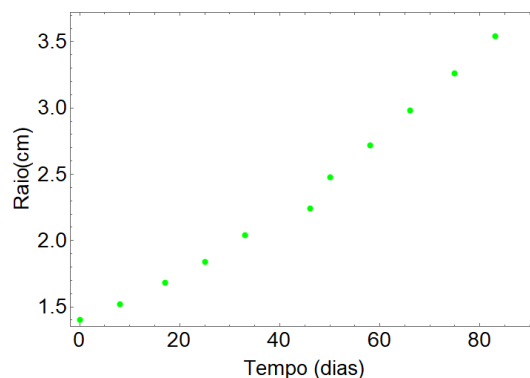
Figura 4.2: Concentração Inicial do Tumor com a Margem detectável

Os domínios espaciais e temporais foram discretizados com valores encontrados em [14]. As discretizações para o espaço e tempo são respectivamente $\Delta x = 0,001$ e $\Delta t = 0,001$. Esses valores garantem a estabilidade do método de diferenças finitas usado para resolver a equação 2.2.

Para uma segunda validação do código computacional, utilizou-se inicialmente valores de D e ρ encontrados no trabalho de Rockne et al. [37], com o intuito de comparar a evolução do raio do tumor em função dos dias. Na figura 4.3 a, é apresentado curvas do crescimento do raio em função do tempo para diferentes doses de terapia e também é apresentado uma reta para o caso sem tratamento. Comparando com a figura 4.3 b, pode-se notar que o raio inicial e final são iguais, mostrando que o código implementado neste trabalho é capaz de reproduzir com boa aproximação os valores reproduzidos em trabalhos anteriores.



(a) Evolução do Raio Não tratado. Fonte [37]



(b) Evolução do Raio Não tratado Simulado

Figura 4.3: Verificação do código através do Raio do Glioma

Além da situação descrita anteriormente, foram simulados duas situações distintas para os valores de coeficientes de difusão. Esses valores escolhidos foram retirados do artigo de Swanson [13], onde foi estudado o crescimento de um glioma com distinção da região do cérebro em que se encontravam, ou seja, matéria branca (MB) ou matéria cinza (MC). Neste trabalho foram discutidos algumas diferenças quanto a velocidade de

crescimento do tumor (obtidos pela aproximação de Fisher) em relação ao local em que o mesmo se encontra.

Os valores usados no trabalho para os coeficientes de difusão e reação foram respectivamente $D_g = 0,0013\text{cm}^2/\text{dia}$, $D_w = 0,0065\text{cm}^2/\text{dia}$ e $\rho = 0.012/\text{dia}$.

Utilizando estes valores de constantes de difusão, reação, Δx e Δt no código implementado obtivemos as concentrações em função da posição e do tempo, e por meio da margem detectável do tumor foi possível calcular os raios em função do tempo.

A tabela 4.1 nos mostra como o raio do tumor evolui com o passar do tempo de acordo com o seu respectivo coeficiente de difusão.

Tabela 4.1: Evolução dos Raios do tumor

Tempo(dias)	Raio D_w (cm)	Raio D_g (cm)
0	1,40	1,40
8	1,52	1,52
17	1,68	1,66
25	1,82	1,78
33	1,96	1,90
46	2,10	2,00
50	2,24	2,12
58	2,38	2,22
66	2,52	2,32
75	2,64	2,42
83	2,78	2,52

De acordo com (Murray, Swanson, Elaff [3, 13, 6]) o raio detectável por imagem e o raio letal são respectivamente 1,5cm e 3,0cm. O tempo médio para atingir o raio máximo, suficiente para matar um indivíduo, é cerca de 80 a 110 dias, o que vai de acordo com os resultados obtidos nas simulações do presente trabalho.

Na figura 4.4 a, é apresentado os resultados adquiridos na simulação para um coeficiente de difusão na matéria branca enquanto na figura 4.4 b, os valores do raio do glioma na matéria cinza, utilizando em ambos os parâmetros retirados de [13] para cada meio. Nestes gráficos nota-se uma diferença no raio máximo atingido em um período médio de oitenta dias. Essa diferença no raio final está de acordo com o encontrado na teoria que diz que a velocidade de crescimento do tumor é maior na matéria branca quando comparado com a matéria cinza [3, 2, 13].

Isso deixa claro que dependendo da localização inicial do tumor, o tempo para atingir o seu raio letal vai variar de acordo com sua posição, sendo mais rápido na matéria branca

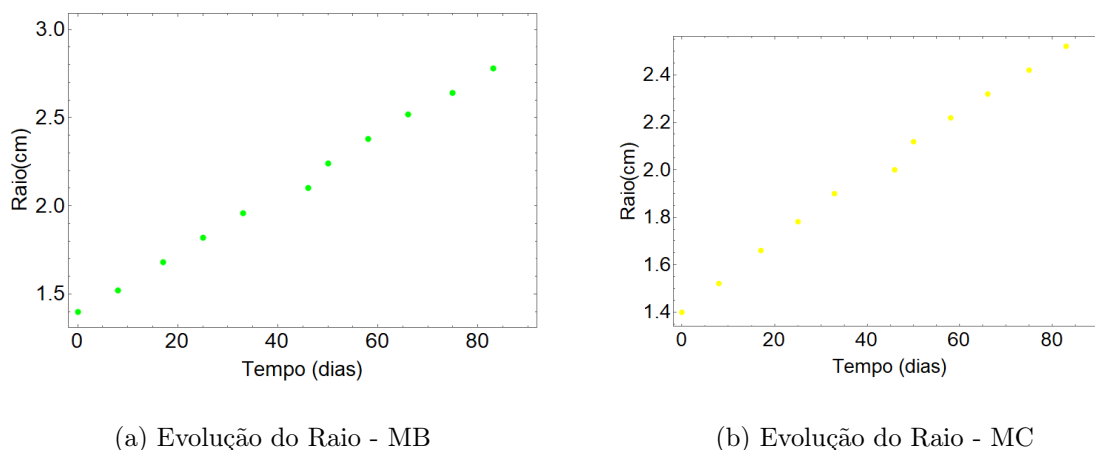


Figura 4.4: Evolução do Raio do Glioma em Função do Tempo

e mais devagar na matéria cinza. De acordo com a aproximação de Fisher (equação 2.4) os valores encontrados em Swanson [13] temos $v_w = 0,018cm/dia$ e $v_g = 0,008cm/dia$.

4.3 Evolução do raio do tumor em função dos parâmetros D e ρ

O modelo de reação e difusão apresentado no presente trabalho reproduz a dinâmica do glioma como função dos parâmetros D e ρ . Esses parâmetros são calculados, como dito anteriormente no capítulo 2, a partir de duas imagens de ressonância magnética sem utilização de alguma forma de tratamento. De posse destes valores é possível estimar a velocidade de crescimento aproximado do raio do tumor [3].

A variação de tais parâmetros possibilita a distinção do grau do tumor, sendo os considerados de alto grau (IV) com valores altos de D e ρ , os dois de grau intermediários com valores baixo valor de D e alto de ρ (III) ou alto de D e baixo de ρ (II) e por fim os gliomas de baixo grau (I), com valores baixo de D e de ρ [2].

Para apresentar a dinâmica da evolução do raio do glioma em função da variação dos parâmetros D e ρ utilizou-se um intervalo de dez vezes o valor dos parâmetros como recomendado em [13, 20]. Deste modo os valores utilizados foram: $D_{alto} = 0,0065cm^2/dia$, $D_{baixo} = 0,00065cm^2/dia$, $\rho_{alto} = 0,012/dia$ e $\rho_{baixo} = 0,0012/dia$.

O resultado da evolução do raio do tumor para esses diferentes valores de D e ρ é apresentado na Figura 4.5

De acordo com os gráficos da figura 4.5 é possível notar que a velocidade de crescimento

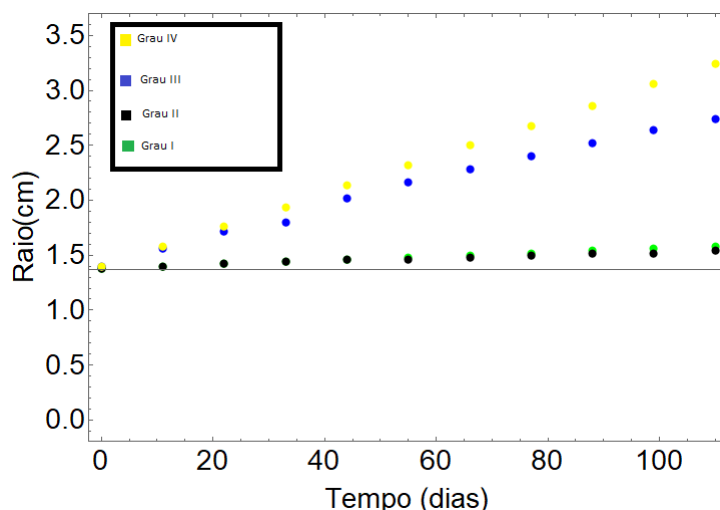


Figura 4.5: Gráfico da Evolução do Raio do Tumor com variação dos parâmetros D e ρ

do raio do tumor está diretamente ligado ao valor de ρ . Nos gliomas de grau III e IV onde foi usado o ρ_{alto} , o raio do tumor atinge o tamanho letal em um período de aproximadamente de 110 dias após poder ser detectado por imagem (linha contínua do gráfico).

Quando utilizado o ρ_{baixo} o raio permanece próximo a margem detectável do tumor, não havendo muita variação. Porém o raio do tumor de grau I é ligeiramente maior que o de grau II no final de um período de 110 dias. O fato do glioma de grau I apresentar um raio maior que o de grau II em 110 dias (figura 4.5) é explicado pela relação $\frac{\rho}{D}$. Essa razão explicita o quão proliferativo ou difusivo um tumor pode ser, e comparando essa razão para os graus I e II tem-se: $GrauI = \frac{\rho_{baixo}}{D_{baixo}} = 1,84$; $GrauII = \frac{\rho_{baixo}}{D_{alto}} = 0,18$.

Logo temos que o glioma de grau I apresenta uma relação $\frac{\rho}{D}$ maior que o de grau II, mostrando-se ser mais proliferativo, justificando o fato de apresentar um raio maior glioma de grau I do que o de grau II ao final de 110 dias (figura 4.5)

Porém pela aproximação de Fisher (equação 2.4) temos que a velocidade do raio do glioma de II é maior que o de grau I: $v_{II} = 0,0018cm/dia$ e $v_{I} = 0,0056cm/dia$ Isso foi verificado pelo código que mostrou que raio do tumor atinge o tamanho letal no glioma de grau I em 1000 dias enquanto que o de grau II após decorrido um total de 640 dias. Esses valores encontrados na simulação estão de acordo com os dados obtidos em [11, 46, 18].

Com esses resultados apresentados pelos gráficos descritos pela Figura 4.5, verifica-se o que foi apresentado por Swanson [7], que diz que tumores predominantemente proliferativos são mais detectáveis por exames de imagem, enquanto que em tumores mais difusivos, a mobilidade das células aumentam, se tornando mais difíceis de serem notados

por imagens de ressonância.

Além disso, tumores de menor grau estão associados a um tempo maior de sobrevivência, pois a velocidade de crescimento do raio do tumor é menor. Já os tumores de alto grau são associados a uma expectativa de vida mais baixa, por sua velocidade de crescimento ser maior. Estes resultados são importantes no auxílio do planejamento da terapia, pois o conhecimento dos parâmetros D e ρ permitem obter o grau de malignidade do tumor [5].

4.4 Resultados Tridimensionais

Os resultados adquiridos pelas simulações em três dimensões foram calculados em uma malha cúbica de $300 \times 300 \times 300$ que fornece uma boa discretização da malha com um total de 27.000.000 de pontos para serem transformados.

Nestes resultados, o esperado pelos cálculos é uma representação das concentrações de células do glioma em função da evolução do raio em três dimensões. Conforme mostrado em Chaplain [47] o tumor é perfeitamente esférico em forma e tem o crescimento de maneira radialmente simétrica, com maior concentração de células próximo ao centro e diminuindo de acordo com o distanciamento do centro. A figura 4.6 retirada de Chaplain [47] ilustra a forma esférica do glioma.

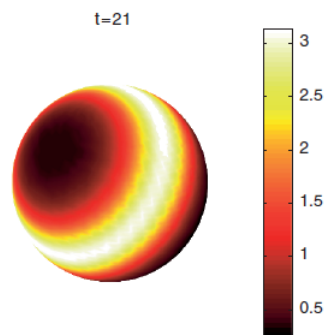


Figura 4.6: Representação do Glioma como Esfera.

Fonte: [47]

As esferas mostradas na figura 4.7 estão em conformidade com o apresentado em Tanaka [21]. Nelas pode-se notar uma simetria esférica e além disso, é também possível se ver aspectos irregulares nas suas bordas, o que se é esperado quando analisados experimentos in vitro do crescimento de gliomas [48].

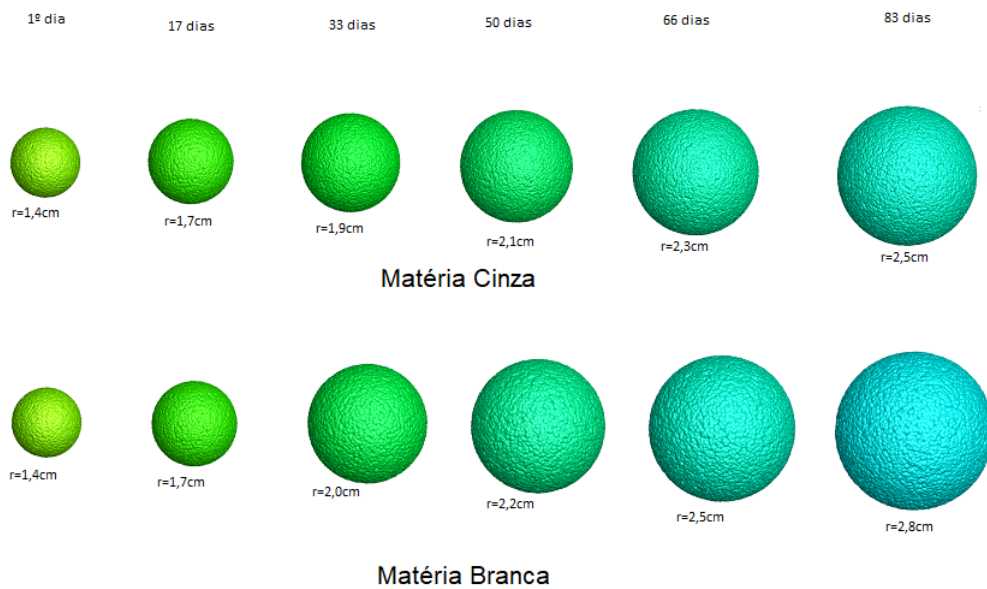


Figura 4.7: Evolução do Raio do Tumor na Matéria Branca e Cinza em Função do Tempo

Uma ilustração para essa forma irregular dos gliomas pode ser verificada na figura 4.8, em que é perceptível o quanto irregular são suas bordas. Nesta imagem temos na primeira fileira resseções cirúrgicas de glioma e nas duas abaixo são gliomas cultivados in vitro.



Figura 4.8: Resseções Cirúrgicas de Gliomas e Gliomas in vitro.

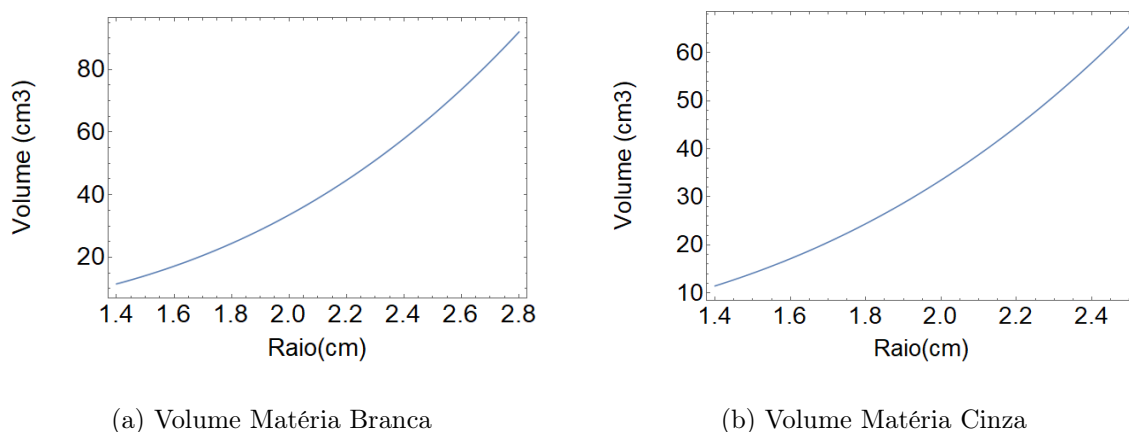
Fonte: [49]

Em Bellomo [2] é dito que o volume do glioma pode ser aproximado à equação do volume da esfera $V = \frac{4\pi r^3}{3}$, essa aproximação se deve ao fato do tumor ser considerado

como um esferoide (se aproximam da forma de uma esfera).

Os volumes dos tumores simulados no trabalho na matéria branca e na matéria cinza estão apresentados nos gráficos 4.9 a e b respectivamente. O volume inicial para as duas figuras coincidem (pois o raio inicial é igual para ambos) apresentando o valor aproximado de $11,5 \text{ cm}^3$ e o volume final após um período de 80 dias na MB e na MC são respectivamente de 92 cm^3 e 65 cm^3 .

Os valores encontrados neste trabalho estão de acordo com os valores médios de volume encontrados na teoria para o volume detectável inicial e para o volume letal. Em Burgess et al. [18] é apresentado uma faixa de valores para o volume detectável que compreende um intervalo de 10 cm^3 a 29 cm^3 , enquanto o volume letal do tumor está dentro de um intervalo aceito de 58 cm^3 até 100 cm^3 .



(a) Volume Matéria Branca

(b) Volume Matéria Cinza

Figura 4.9: Volume do Glioma em Função do Raio

Uma característica marcante dos glioblastomas, é que ao invés de formar uma massa sólida de tumor com limite bem definido, ele tende a formar um gradiente suave das concentrações de células. É sabido que as células tumorais se infiltram nos tecidos adjacentes do cérebro, podendo ser encontrado vários centímetros além do aumento da massa tumoral visível em imagens de ressonância magnética. Embora o avanço em exames de imagens seja bastante relevantes, ainda hoje não é possível identificar áreas de baixa infiltração de células tumorais [25].

Na prática atual, o planejamento da radioterapia é tipicamente baseado no volume bruto do tumor visível nas imagens de ressonância magnética. Muitos praticantes respondem pelo crescimento infiltrativo expandindo o volume bruto do tumor com uma margem de 1 a 3 cm para formar o volume clínico alvo, que é irradiado por uma dose homogênea de 60 Gy (gray). O atual procedimento de planejamento de tratamento pode ser melho-

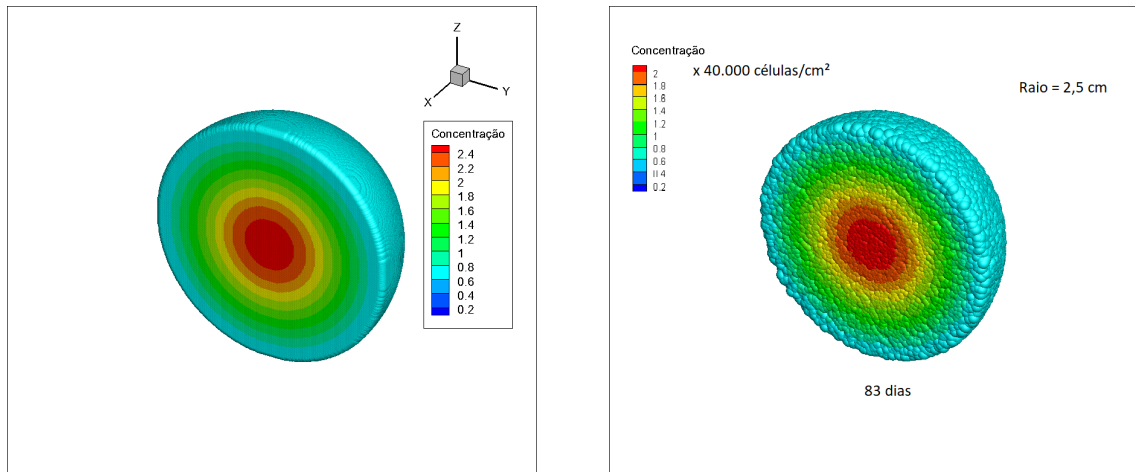
rado pela contabilização de duas características de crescimento de gliomas: crescimento anisotrópico do tumor e a densidade de células tumorais que varia espacialmente [25].

Para uma análise do caráter anisotrópico das concentrações nos resultados apresentados neste trabalho, é necessário uma visualização do interior do tumor, pois deste modo é possível analisar como as concentrações de células estão se distribuindo desde o centro até a borda do glioma. Assim, foi feito um corte transversal no glioma para uma percepção de tal característica acima citada.

Na figura 4.10 são apresentados duas imagens do glioma simulado no trabalho. A figura (a) representa a distribuição das concentrações pelo método do cone causal, enquanto a figura (b) mostra o resultado final após a implementação do método de Monte Carlo. Ambas as imagens representam o estado do glioma com mesmo raio, concentração e mesmo instante de tempo. É perceptível a diferença na representação das concentrações de células em cada caso. Na figura (a) vê-se uma figura lisa, com densidade homogênea em toda extensão do raio. Por sua vez, a figura (b) mostra uma variação na concentração de células. A região de maior concentração localiza-se no centro, porém a medida que vai se aproximando da borda menos pontos são transformados, diminuindo a concentração de células. A ideia é representar o gradiente de concentrações apresentado em Unkelbach [25]. Deste modo, nota-se menos espaços próximo ao núcleo e mais espaçados em direção a margem externa.

A combinação dos métodos de Monte Carlo e do cone causal se mostram eficazes para a representação de gliomas, visto que segundo Stamatakos e Bellomo [4, 2] os gliomas são considerados como esféroides, assim o método do cone causal gera uma esfera lisa que serve como um delimitador e o método de Monte Carlo realiza as transformações dando o caráter anisotrópico das concentrações e gerando uma esfera com bordas irregulares.

A figura 4.11 retirada de Kansal et al. [15], mostra um corte transversal de um glioma em três dimensões com uso de métodos discretos por meio de um autômato celular com o uso de quatro parâmetros microscópicos como já mencionado anteriormente no capítulo 2 seção 2.2.1. Neste ponto apresentado na figura 4.11, o tumor atingiu o raio letal de 3,0 cm, e a região em preto representam células mortas, em amarelo células com baixo nível de oxigênio e em vermelho representam as células proliferativas. Nesta figura é possível notar que o padrão esférico com bordas irregular se assemelha com o apresentado na figura 4.10 b simulada no presente trabalho. Apesar do uso de metodologias distintas para o estudo do glioma, as geometrias finais dos tumores se mostram bem próximas.



(a) Cone Causal

(b) Monte Carlo

Figura 4.10: Concentração de Células em Função do Raio

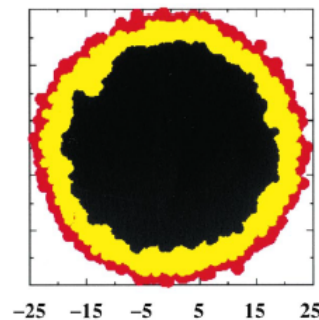


Figura 4.11: Corte Transversal Glioma Via Método discreto.

Fonte: [15]

Já na figura 4.12, extraída de Tanaka [21] onde se utilizou metodologia híbrida para a simulação de um glioblastoma multiforme após atingir o raio letal. Nota-se uma semelhança com o mostrado na figura 4.10, seguindo o padrão esférico com bordas irregulares. Visto que em Tanaka [21] a parte contínua foi resolvida uma EDP em três dimensões e após isso foi utilizado um método estocástico que leva em consideração diversos parâmetros.

Estes parâmetros incluem o número de dias desde o último evento de proliferação, número de dias desde o último evento de migração de células e a localização da célula em coordenadas esféricas. Novas células migratórias são adicionadas à matriz com proliferação



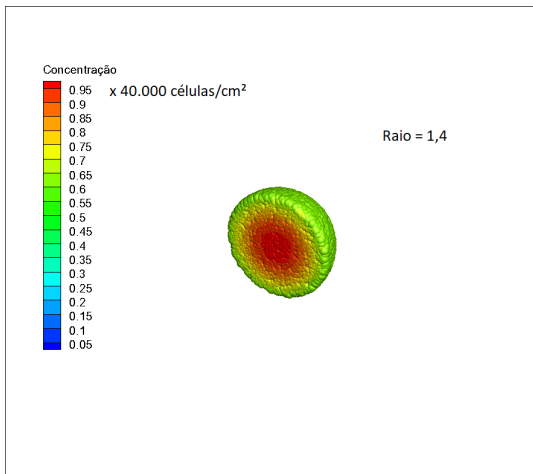
Extent of radial migration: $R_r = 30.865 \text{ mm}$

Figura 4.12: Glioma em 3D Via Método Híbrido.
Fonte: [21]

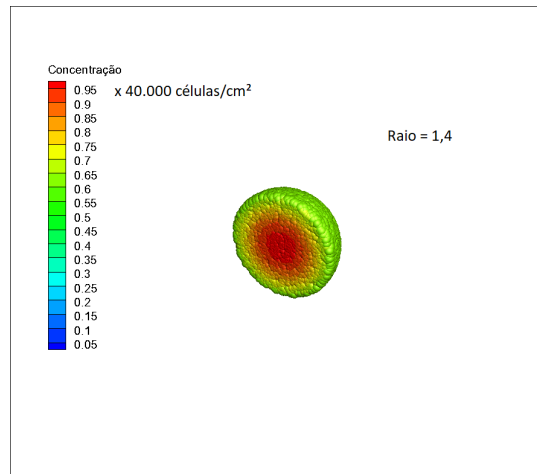
e os contadores de migração são definidos como zero e o raio igual a raio atual do tumor com ângulos θ e ϕ aleatoriamente prescrito. Em seguida, cada célula migratória de glioma é avaliada quanto a proliferação, migração ou apoptose (morte celular). Uma função teste gaussiana normal, é gerada para determinar a probabilidade de proliferação.

Nas figuras 4.13 e 4.14 estão apresentadas as variações das concentrações em função do raio do tumor para os dois valores de coeficientes de difusão usados no trabalho a cada passo do tempo. Na legenda da figura estão apresentados a concentração máxima (próximo ao centro) de cada figura, tanto na matéria branca (MB) quanto na matéria cinza (MC).

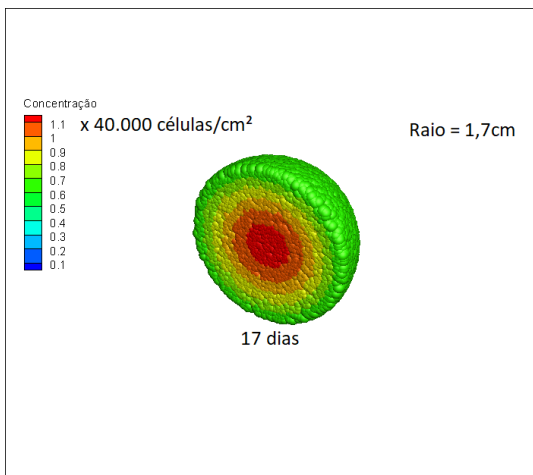
É possível notar pela sequência de figuras 4.13 e 4.14, que a concentração de células ao final de um período de 83 dias é maior na matéria branca em comparação com a matéria cinza. Isso era esperado visto que o coeficiente de reação (ρ) é o mesmo para ambos os casos. Porém os coeficientes de difusão (D_w e D_g) são distintos em cada matéria, sendo que o coeficiente de difusão na matéria branca é maior que o coeficiente de difusão na matéria cinza [13].



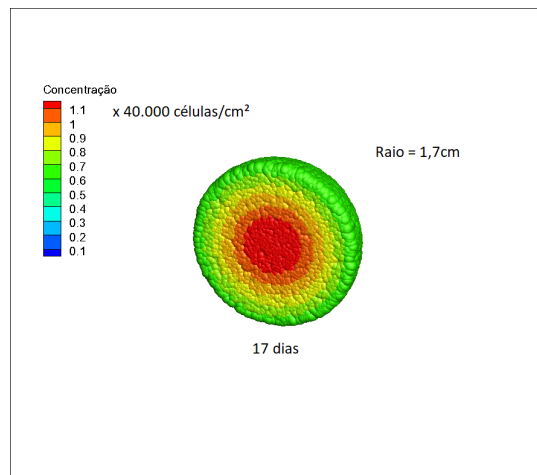
(a) MB - 40.000 células/cm²



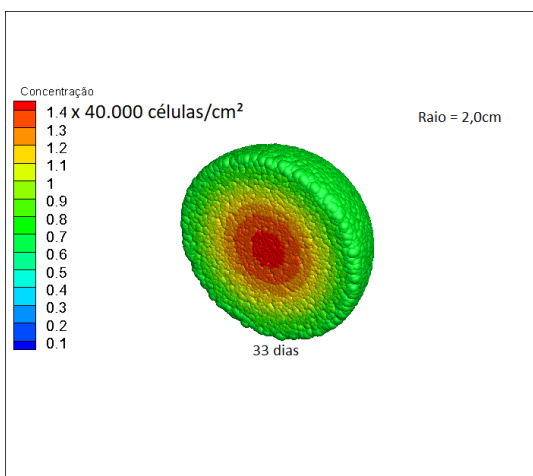
(b) MC - 40.000 células/cm²



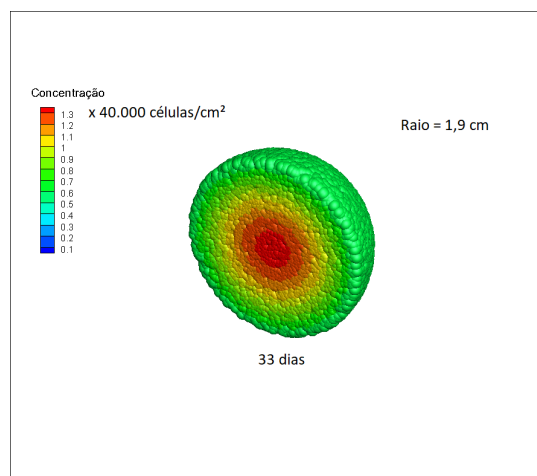
(c) MB - 49.000 células/cm²



(d) MC - 48.000 células/cm²

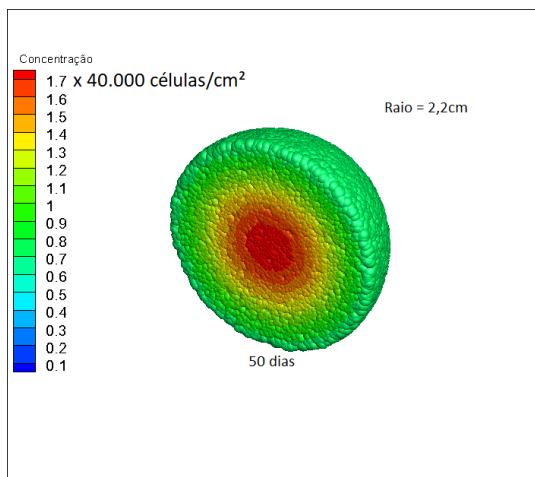


(e) MB - 59.000 células/cm²

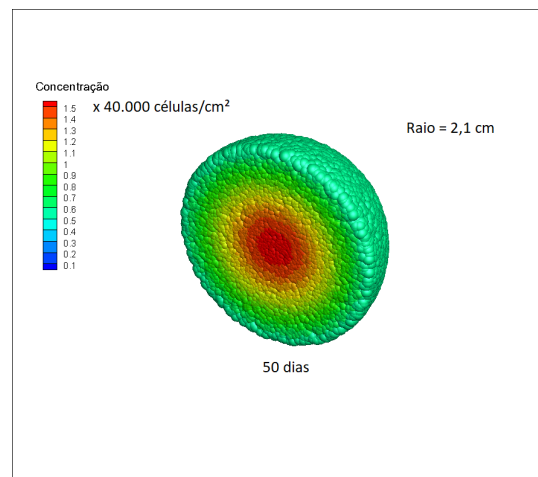


(f) MC - 58.000 células/cm²

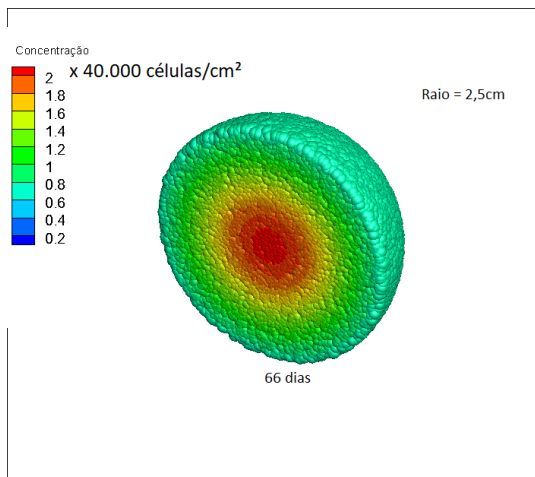
Figura 4.13: Concentração de Células em Função do Raio e dos Dias (I)



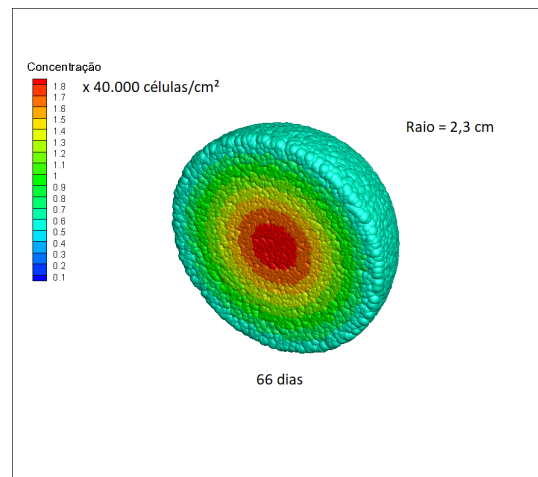
(a) MB - 72.000 células/cm²



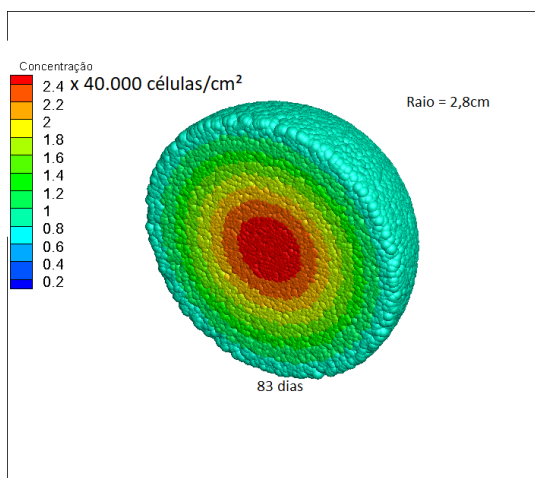
(b) MC - 70.000 células/cm²



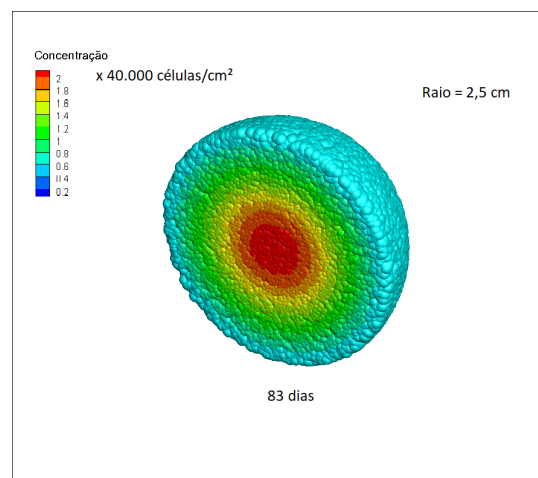
(c) MB - 88.000 células/cm²



(d) MC - 85.000 células/cm²



(e) MB - 107.000 células/cm²



(f) MC - 103.000 células/cm²

Figura 4.14: Concentração de Células em Função do Raio e dos Dias (II)

Capítulo 5

Conclusões e Trabalhos Futuros

Neste Capítulo são apresentadas as conclusões mais importantes do trabalho assim como sugestões para trabalhos futuros.

O crescimento de tumores cerebrais apresentado no trabalho pôde ser representado por uma equação de reação e difusão, em que a solução desta equação fornece as concentrações de células por unidade de área. Para a solução da EDP acima citada foram utilizados métodos numéricos (diferenças finitas para discretização da variável espacial e o método de Crank-Nicolson para a discretização da variável temporal) que se mostraram eficazes em virtude dos resultados alcançados, tanto na estabilidade quanto na precisão em comparação com resultados teóricos.

A solução da equação reativa-difusiva forneceu os valores da concentração para todos os pontos da malha em diferentes tempos. De posse destes valores foi possível calcular o raio do tumor, através da margem detectável, para todos os tempos analisados. Esses raios calculados em diferentes tempos se mostraram razoáveis quando confrontados com os valores teóricos do raio inicial detectável e do raio letal.

A utilização dos métodos estocásticos, Cone Causal e Monte Carlo, possibilitou a geração do volume do glioma. Com isso, pode-se mostrar a variação das concentrações de células em função do raio do tumor, apresentando assim um gradiente de densidade de células que explicita o caráter anisotrópico das concentrações.

Conclui-se que a solução da equação diferencial parcial em uma dimensão fornece valores razoáveis em comparação com os trabalhos encontrados em duas ou mais dimensões, porém com um custo computacional significativamente menor. Isso é fácil perceber pelo fato do sistema matricial (equação 3.27) apresentado no capítulo 3 seção 3.2, onde a matriz de coeficientes A e E são tridiagonais, enquanto que em duas dimensões a mesmas

matrizes se tornam pentadiagonais como visto em [5].

Outro ponto que se pode concluir, é que os métodos estocásticos escolhidos para ser usado neste trabalho, utilizam os valores de concentração e raio do tumor (provenientes da solução da EDP em 1D) e de números aleatórios para testar a condição criada para realizar as nucleações e gerar o glioma em três dimensões, enquanto que os demais métodos estocásticos estudados para a elaboração do presente trabalho utilizam no mínimo 4 parâmetros distintos. O que mais uma vez mostra um custo computacional menor no método usado em comparação com os textos usados como referência.

Para trabalhos futuros é sugerido a inclusão de um termo relativo a alguma terapia, seja quimioterapia ou radioterapia (ou ambas em conjunto), para acompanhar o involução do raio do glioma em função do tratamento. Outra sugestão é a simulação do crescimento de um glioma com velocidade de crescimento diferente para cada região, simulando um meio heterogêneo.

Referências

- [1] INCA. Instituto Nacional de Câncer(INCA). <http://www.inca.gov.br/>, 2017. [Acessado em 11/2017].
- [2] BELLOMO, N., TORINO, P., AVELLANEDA, M. *Modeling and Simulation in Science , Engineering and Technology Series Editor*. Birkhäuser, 2004.
- [3] MURRAY, J. D. *Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications, third edition*. Springer, 2002.
- [4] STAMATAKOS, G., DEISBOECK, T. *Multiscale Cancer Modeling*. Taylor and Francis Group, 2010.
- [5] DA SILVA, J. J. Modelagem Computacional Aplicada ao Tratamento de Câncer Via Medicina Nuclear . Dissertação de Mestrado, Universidade Federal Fluminense, 2014.
- [6] ELAFF, I. Comparative study between spatio-temporal models for brain tumor growth. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 496, 4 (2018), 1263–1268.
- [7] SWANSON, K. R., BRIDGE, C., MURRAY, J. D., ALVORD, E. C. Virtual and real brain tumors: Using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. *Journal of the Neurological Sciences* 216, 1 (2003), 1–10.
- [8] MURRAY, J. D. *Mathematical Biology: I. An Introduction, Third Edition*. Springer, 2001.
- [9] SMOLLE, J., STETTNER, H. Computer simulation of tumor cell invasion by a stochastic. *Journal of Theoretical Biology* 160 (1993), 63–72.
- [10] TRACQUI, P., WOODWARD, D. E., COOK, J., CRUYWAGEN, G. C., MURRAY, J. D., ALVORD, E. C. A mathematical model of glioma growth: the effect of chemotherapy on spatio-temporal growth. *Cell proliferation* 28 (1995), 17–31.
- [11] CRUYWAGEN, G. C., TRACQUI, P., WOODWARD, D. E., COOK, J., MURRAY, J. D., ALVORD, E. C. The modeling of diffusive tumours. *J. Biol. Sys* 3 (1995), 937–945.
- [12] ANGELINI, E. D., CLATZ, O., MANDONNET, E., KONUKOGLU, E., CAPELLE, L., DUFFAU, H. Glioma Dynamics and Computational Models: A Review of Segmentation, Registration, and In Silico Growth Algorithms and their Clinical Applications. *Current Medical Imaging Reviews* 3, 4 (2007), 262–276.
- [13] SWANSON, K. R., ALVORD, J., MURRAY, J. D. A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter. *Cell Proliferation* 33, 5 (2000), 317–329.

- [14] JUNIOR, S. *Modelos de Reação Difusão para o Crescimento de Tumores*. PhD thesis, Universidade Federal de Minas Gerais, 2003.
- [15] KANSAL, A. R., TORQUATO, S., HARSH IV, G. R., CHIOCCA, E. A., DEISBOECK, T. S. Cellular automaton of idealized brain tumor growth dynamics. *Bio Systems* 55 (2000), 119–127.
- [16] PATEL, A. A., GAWLINSKI, E. T., LEMIEUX, S. K., GATENBY, R. A. A Cellular Automaton Model of Early Tumor Growth and Invasion * : The Effects of Native Tissue Vascularity and Increased Anaerobic Tumor Metabolism. *Journal of Theoretical Biology* 213, 3 (2001), 315–332.
- [17] COOK, J., CRUYWAGEN, G. C., TRACQUI, P., WOODWARD, D. E., MURRAY, J. D., ALVORD, E. C. Resection of gliomas and life expectancys. *J. Neuro-Oncol* 24 (1995), 131.
- [18] BURGESS, P. K., KULESA, P. M., MURRAY, J. D., ALVORD, E. C. The interaction of growth rates and diffusion coefficients in a three-dimensional mathematical model of gliomas. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 56, 6 (1997), 704–713.
- [19] RAMNARAYAN, R., DODD, S., DAS, K., HEIDECKE, V., RAINOV, N. G. Overall survival in patients with malignant glioma may be significantly longer with tumors located in deep grey matter. *Journal of the Neurological Sciences* 260, 1-2 (2007), 49–56.
- [20] WOODWARD, D. E., COOK, J., TRACQUI, P., CRUYWAGEN, G. C., MURRAY, J. D., ALVORD, E. C. A mathematical model of glioma growth: the effect of extent of surgical resection. *Cell proliferation* 29, 6 (1996), 269–288.
- [21] TANAKA, M. L., DEBINSKI, W., PURI, I. Hybrid mathematical model of glioma progression. *Cell Proliferation* 42, 5 (2009), 637–646.
- [22] NELSON, B. L. *Stochastic Modeling: Analysis and Simulation*. Dover, 2010.
- [23] BRZEZNIAK, Z. AND ZASTAWNIAK, T. . *Basic Stochastic Processes* . Springer, 2005.
- [24] KLEBANER, F. C. *Introduction To Stochastic Calculus With Applications*. Imperial College, 2007.
- [25] UNKELBACH, J., MENZE, B. H., KONUKOGLU, E., DITTMANN, F., LE, M., AYACHE, N., SHIH, H. A. Radiotherapy planning for glioblastoma based on a tumor growth model: Improving target volume delineation. *Physics in Medicine and Biology* 59, 3 (2014), 747–770.
- [26] RODRÍGUEZ, C. R., FERNÁNDEZ CALVO, G., RAMIS-CONDE, I., BELMONTE-BEITIA, J. Stochastic modelling of slow-progressing tumors: Analysis and applications to the cell interplay and control of low grade gliomas. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation* 49 (2017), 63–80.
- [27] CAHN, J. W. The Time Cone Method for Nucleation and Growth Kinetics on a Finite Domain. *Materials Research Society Symposium - Proceedings* 398 (1996), 425–437.

- [28] RIOS, P. R., VILLA, E. Application of Stochastic Geometry to Nucleation and Growth Transformations. *Acta Materialia* (2007).
- [29] OLIVEIRA, S. Simulação de Reações Simultâneas pelo método do Cone Causal. *Metallum Eventos Técnicos* (2010).
- [30] RIBEIRO, T. C. S. *Simulação Computacional da Microestrutura das Transformações por Nucleação e Crescimento*. PhD thesis, Universidade Federal Fluminense, 2011.
- [31] RAAB, D. *COMPUTATIONAL MATERIALS SCIENCE The simulation of materials microstructures and properties*. Wiley - VCH, 1998.
- [32] LESAR, R. *Introduction to Computational Materials Science*. Cambridge University, 2013.
- [33] YORIYAZ, H. Método de Monte Carlo : princípios e aplicações em Física Médica Monte Carlo Method : principles and applications in Medical Physics. *Revista Brasileira de Física Médica* 3, 1 (2009), 141–149.
- [34] ASTOLFO, A., SCHÜLTKE, E., MENK, R. H., KIRCH, R. D., JUURLINK, B. H. J., HALL, C., HARSAN, L., STEBEL, M., BARBETTA, D., TROMBA, G., ARFELLI, F. In-vivo visualization of gold loaded cells in mice using x-ray computed tomography. *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine* 9 (2012), 284–292.
- [35] MASON, J. K., LIND, J., LI, S. F., REED, B. W., KUMAR, M. Kinetics and anisotropy of the Monte Carlo model of grain growth. *Acta Materialia* 82 (2015), 155–166.
- [36] TAN, Y., MANIATTY, A., ZHENG, C., WEN, J. Monte Carlo grain growth modeling with local temperature gradients. *Modelling and Simulation in Materials Science and Engineering* 25, 6 (2017).
- [37] ROCKNE, R., ALVORD, E. C., ROCKHILL, J. K., SWANSON, K. R. A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy. *Journal of Mathematical Biology* 58, 4-5 (2009), 561–578.
- [38] GILAT, A., SUBRAMANIAM, V. *Métodos Numéricos para Engenheiros e Cientistas Uma introdução com aplicações usando o MATLAB*. bookman, 2008.
- [39] DE JESUS, J. C. Modelagem do Crescimento de Glioma por Séries Temporais em Resposta à Radioterapia . Dissertação de Mestrado, Universidade Federal Fluminense, 2014.
- [40] BURDEN, R. L., FAIRES, J. D. *Numerical Analysis*, 9th ed. Cengage Learning, 2010.
- [41] FRANCO, N. M. B. *Cálculo Numérico*. Universidade de São Paulo, 2006.
- [42] HIRSCH, C. *Numerical Computation of Internal and External Flows*. Butterworth-Heinemann, 2007.
- [43] NIKIFORAKIS, N. *Computational Fluid Mechanics and Heat Transfer*. Journal of Fluid Mechanics, 2001.

-
- [44] DE SOUZA, É. B. Otimização do plano de tratamento por radioterapia em pacientes com gliomas via algoritmos genéticos . Dissertação de Mestrado, Universidade Federal Fluminense, 2015.
- [45] ALVES, A. L. M. Simulação Computacional de Reações com Nucleação e Crescimento de Fases Simultâneas e Sequenciais pelo Método do Cone Causal. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal Fluminense, 2015.
- [46] ALVORD, E. C., PATHOLOGY, D., SURGERY, N. Commentary Patterns of Growth of Gliomas. *ReVision*, May (1995), 1013–1017.
- [47] CHAPLAIN, M. A. J. *Multiscale Problems in the Life Sciences From Microscopic to Macroscopic*. Springer, 2008.
- [48] ARAUJO, R. P., MCELWAIN, D. L. A history of the study of solid tumour growth: The contribution of mathematical modelling. *Bulletin of Mathematical Biology* 66, 5 (2004), 1039–1091.
- [49] EXPRESS, M. Medical Express. <https://www.medicalxpress.com/>, 2018. [Acessado em 06/2018].