

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Instituto de Física e Matemática
Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática



Dissertação

**Solução do Modelo de Reação-Difusão de Swanson via *Split* e Simetrias para
Simulação da Concentração Celular do Glioblastoma Multiforme**

Jorge Luiz de Mello Caurio Junior

Pelotas, 2024

Jorge Luiz de Mello Caurio Junior

**Solução do Modelo de Reação-Difusão de Swanson via *Split* e Simetrias para
Simulação da Concentração Celular do Glioblastoma Multiforme**

Dissertação de mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática do Instituto de Física e Matemática da Universidade Federal de Pelotas, como requisito à obtenção do título de Mestre em Modelagem Matemática.

Orientador: Prof. Dr. Claudio Zen Petersen
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Fernanda Tumelero

Pelotas, 2024

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação da Publicação

C371s Caurio Junior, Jorge Luiz de Mello

Solução do modelo de reação-difusão de Swanson via *Split* e simetrias para simulação da concentração celular do glioblastoma multiforme [recurso eletrônico] / Jorge Luiz de Mello Caurio Junior ; Claudio Zen Petersen, orientador ; Fernanda Tumelero, coorientadora. — Pelotas, 2024.
74 f. : il.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática, Instituto de Física e Matemática, Universidade Federal de Pelotas, 2024.

1. Modelo de Swanson. 2. *Split*. 3. Simetrias. 4. Solução exata. I. Petersen, Claudio Zen, orient. II. Tumelero, Fernanda, coorient. III. Título.

CDD 511.8

Jorge Luiz de Mello Caurio Junior

**Solução do Modelo de Reação-Difusão de Swanson via *Split* e Simetrias para
Simulação da Concentração Celular do Glioblastoma Multiforme**

Data da Defesa: 06 de setembro de 2024

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Claudio Zen Petersen (Orientador) (UFPel)

Doutor em Engenharia Mecânica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Brasil.

Prof^a. Dr^a. Fernanda Tumelero (Co-Orientadora) (FURG)

Doutora em Engenharia Mecânica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Brasil.

Prof. Dr. Jorge Rodolfo Silva Zabadal (UFRGS)

Doutor em Engenharia Mecânica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Brasil.

Prof. Dr. Guilherme Jahnecke Weymar (UFPel)

Doutor em Engenharia Mecânica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Brasil.

Prof^a. Dr^a. Bárbara Denicol do Amaral Rodriguez (FURG)

Doutora em Engenharia Mecânica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Brasil.

A meus filhos Sofia, Náthan e Anthony, que nunca se esqueçam que o universo foi feito para ser visto pelos seus olhos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pois sem o seu consentimento eu não teria conseguido.

Agradeço aos meus pais, Jorge e Gladis, cujo apoio inabalável e amor constante me guiaram em cada passo de minha jornada.

Agradeço a minha esposa Carina, por nossa família e por me proporcionar a oportunidade de perseguir o meu propósito.

Agradeço ao Professor Claudio Zen Petersen por seu auxílio, dedicação e amizade, sempre visando me orientar durante o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço a Professora Fernanda Tumelero por sua colaboração de maneira impecável neste trabalho.

Agradeço aos colegas do Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática da UFPel, pelos momentos de descontração essenciais para o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço a CAPES pelo apoio financeiro.

Agradeço a UFPEL pela possibilidade de cursar o mestrado de maneira gratuita e de qualidade.

RESUMO

CAURIO JUNIOR, Jorge Luiz de Mello. **Solução do Modelo de Reação-Difusão de Swanson via *Split* e Simetrias para Simulação da Concentração Celular do Glioblastoma Multiforme**. Orientador: Claudio Zen Petersen. 2024. 74 f. Dissertação (Mestrado em Modelagem Matemática) – Instituto de Física e Matemática, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2024.

O presente trabalho propõe uma solução exata via o método *Split* e simetrias para um modelo utilizado para simular a taxa de crescimento de células cancerosas preferencialmente na região cerebral. O modelo utilizado é o de Swanson, considerando o coeficiente de difusão constante e com o termo referente a atenuação resultante de terapias. De acordo com a literatura, esse modelo vem sendo resolvido de forma preponderante numérica. A obtenção de sua solução exata pode auxiliar no tratamento de determinados tipos de câncer, uma vez que sua implementação de forma mais precisa permite a simulação de diferentes cenários reais, auxiliando assim no tratamento do tumor. Propõe-se uma solução que seja livre de qualquer erro inerente aos métodos numéricos, aproximações dos operadores, resíduos resultantes de aproximações de séries e que não necessite de verificação de convergência. Ainda verifica-se que, devido ao caráter da solução, há uma simplicidade na implementação computacional e, conseqüentemente, baixo custo computacional. Além disso, observa-se que a superposição de soluções demonstra adaptabilidade a condições de contorno variadas. Ao final, faz-se uma análise qualitativa e quantitativa dos resultados obtidos, assim mostrando-se a influência do tratamento na concentração celular tumoral.

Palavras-chave: Modelo de Swanson. *Split*. Simetrias. Solução exata.

ABSTRACT

CAURIO JUNIOR, Jorge Luiz de Mello. **Solution of the Swanson Reaction-Diffusion Model via *Split* and Symmetries for Simulation of the Growth Rate of Cellular Concentration of Glioblastoma Multiforme**. Advisor: Claudio Zen Petersen. 2024. 74 f. Dissertation (Masters in Computer Science) – Technology Development Center, Federal University of Pelotas, Pelotas, 2024.

The present work intends to propose an exact solution via Split and symmetries for a model used to simulate the growth rate of cancer cells in a specific region of the human body. The model employed is Swanson's model, considering a constant diffusion coefficient and with the term related to attenuation resulting from therapies. This model has predominantly been solved numerically. Obtaining the exact solution of the Swanson model can assist in treating certain types of cancer, as implementing a more precise model allows for simulating different real scenarios, thereby aiding in tumor treatment. The proposed solution is free from any errors inherent in numerical methods, operator approximations, residues resulting from series approximations, and does not require verifying its convergence. It is also noted that due to the nature of the solution, computational implementation is simple and consequently low computational cost. Additionally, it is observed that the superposition of solutions demonstrates adaptability to various boundary conditions. Finally, a qualitative and quantitative analysis of the obtained results is conducted, demonstrating the influence of the treatment on tumor cell concentration.

Keywords: Swanson Model. *Split*. Symmetries. Exact solution.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Processo de metástase	14
Figura 2	Célula cancerosa	15
Figura 3	Agente cancerígeno	15
Figura 4	Multiplicação de células tumorais	15
Figura 5	Imagem do GBM proveniente de tomografia	16
Figura 6	Reator BNCT	17
Figura 7	Paciente se preparando para terapia de captura de nêutrons por boro.	18
Figura 8	Monitoramento BNCT	18
Figura 9	Imagem ilustrativa do funcionamento da BNCT(a)	20
Figura 10	Imagem ilustrativa do funcionamento da BNCT(b)	31
Figura 11	Concentração celular tumoral ao longo de um ano em escala logarítmica.	45
Figura 12	Concentração celular tumoral ao longo de um ano (adimensional).	46
Figura 13	Representação da Solução Normalizada em $t = 365 \text{ dias}$	47
Figura 14	Representação da curva de nível com C_0 em $t = 0 \text{ dia}$	47
Figura 15	Representação da curva de nível com C_0 em $t = 120 \text{ dias}$	48
Figura 16	Representação da curva de nível com C_0 em $t = 240 \text{ dias}$	48
Figura 17	Representação da curva de nível com C_0 em $t = 365 \text{ dias}$	49
Figura 18	Crescimento tumoral mensal em escala logarítmica.	50
Figura 19	Crescimento tumoral mensal (adimensional).	50
Figura 20	Crescimento celular tumoral anual sob efeito de BNCT em escala logarítmica.	52
Figura 21	Comparação do crescimento celular tumoral anual mostrando-se a influência do tratamento da BNCT.	53
Figura 22	Crescimento celular tumoral anual sob efeito do BNCT (adimensional).	54
Figura 23	Comparação do crescimento celular tumoral anual sob efeito do BNCT (adimensional).	54
Figura 24	Crescimento celular tumoral mensal sob efeito do BNCT em escala logarítmica.	56
Figura 25	Comparação do crescimento celular tumoral mensal, com e sem o tratamento de BNCT e em escala logarítmica.	57
Figura 26	Crescimento celular tumoral mensal sob efeito do BNCT (adimensional).	58
Figura 27	Comparação do crescimento celular tumoral mensal, com e sem o tratamento de BNCT (adimensional).	58

Figura 28	Concentração anual de coeficientes randômicos de difusão e proliferação de células tumorais em escala logarítmica.	60
Figura 29	Concentração celular tumoral mensal com coeficientes randômicos de difusão e proliferação em escala logarítmica.	61
Figura 30	Concentração anual dos coeficientes randômicos de difusão e proliferação de células tumorais, sob o efeito da BNCT e em escala logarítmica.	64
Figura 31	Concentração anual dos coeficientes randômicos de difusão e proliferação de células tumorais sob o efeito da BNCT (adimensional).	64
Figura 32	Concentração mensal dos coeficientes randômicos de difusão e proliferação de células tumorais, sob o efeito da BNCT e em escala logarítmica.	65
Figura 33	Concentração mensal dos coeficientes randômicos de difusão e proliferação de células tumorais sob o efeito da BNCT (adimensional).	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Principais inovações nos modelos matemáticos contínuos sobre gliomas.	24
Tabela 2	Tabela de Concentração ao longo de um ano.	45
Tabela 3	Tabela de Concentração ao longo de um mês.	49
Tabela 4	Tabela de Concentração ao longo de um ano sob efeito da BNCT .	51
Tabela 5	Comparação da concentração anual, com e sem a influência da terapia BNCT.	52
Tabela 6	Tabela de Concentração ao longo de um mês sob influência da BNCT.	55
Tabela 7	Comparação da concentração mensal, com e sem a influência da terapia BNCT.	56
Tabela 8	Resultados da concentração celular tumoral para valores aleatórios de D e ρ em intervalos de um ano.	60
Tabela 9	Resultados da concentração celular tumoral para valores aleatórios de D e ρ no intervalo de um mês.	62
Tabela 10	Resultados da concentração celular tumoral para valores aleatórios de D e ρ , sob influência da BNCT, durante um ano.	63
Tabela 11	Resultados da concentração celular tumoral mensal para valores aleatórios de D e ρ , sob influência da BNCT.	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

GBM	Glioblastoma Multiforme
NCT	<i>Neutron Capture Therapy</i>
BNCT	<i>Boron Neutron Capture Therapy</i>
MGH	<i>Massachusetts General laboratoty</i>
MIT	<i>Massachusetts Institute of technology</i>
BPA	Borofenilalanina
BSH	<i>Sodium Borocapate</i>
BNL	<i>Brookhaven National Laboratory</i>
TC	Tomografia Computadorizada
EDP	Equação Diferencial Parcial
EDPs	Equações Diferenciais parciais
FLAIR	<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
RT	<i>Radiotherapy</i>
DTI	<i>Diffusion Tensor Imaging</i>
FET	<i>Fluoroethyl-Tyrosine</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
q-HATM	Método de Transformação de Análise de Homotopia-Q
LADM	Método de Decomposição de Adomian Laplace

LISTA DE SÍMBOLOS

C	Concentração celular na posição \vec{r} no tempo t , mm^3
∇^2	Laplaciano
ρ	Taxa líquida de crescimento celular, t^{-1}
\vec{J}	Fluxo de difusão celular
D	Coeficiente de difusão espacial, mm^2/t
R	Termo de atenuação referente ao tratamento com BNCT
C_0	Distribuição inicial de células tumorais, mm^3
L, A, B	Operadores diferenciais lineares
A^{-1}	Operador linear inverso de A
$h_{(A)}$	Espaço nulo referente ao operador A
I	Operador identidade
η_0	Solução $\in h(A) \cap h(A^{-1}B)$
f_k	Soluções exatas da equação original
$g_k(x, y, t)$	Funções a determinar
$a_k(y), b_k(y)$	Funções auxiliares
c_k	Coeficientes a determinar
\tilde{C}	Termo correspondente a concentração celular transformado

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Sobre o Câncer	14
1.1.1	O tratamento do GBM	16
1.2	A importância da modelagem matemática	21
1.3	Objetivos	25
2	METODOLOGIA DE SOLUÇÃO DO MODELO PROPOSTO	27
2.1	Desenvolvimento da solução via método <i>Split</i> e simetrias	32
3	RESULTADOS	44
3.1	Análise do crescimento celular anual sem o tratamento de BNCT	44
3.2	Análise do crescimento celular tumoral mensal	49
3.3	Análise do crescimento celular anual com o tratamento de BNCT	51
3.4	Análise do crescimento celular mensal com o tratamento de BNCT	55
3.5	Análise Perturbativa de Parâmetros de Difusão e Proliferação Celular anual	59
3.6	Análise Perturbativa de Parâmetros de Difusão e Proliferação Celular mensal	61
3.7	Análise Perturbativa de Parâmetros Biológicos com o tratamento da BNCT	63
4	CONCLUSÃO	67
	REFERÊNCIAS	69

1 INTRODUÇÃO

1.1 Sobre o Câncer

Câncer é um termo genérico que representa um grupo de mais de 100 doenças que afetam qualquer parte do corpo humano. Caracteriza-se pelo crescimento de células que se multiplicam de maneira desordenada e descontrolada, dividindo-se mais rapidamente do que as células normais do tecido à sua volta, resultando em crescimento celular contínuo. Essas células tumorais têm a capacidade para formar novos vasos sanguíneos que as nutrirão e manterão as atividades de crescimento descontrolado, invadindo os tecidos e órgãos e podendo espalhar-se a locais distantes de onde o tumor originou. Esse processo é conhecido como metástase e ocorre via vasos linfáticos ou sanguíneos para outras regiões do corpo. A Figura (1) mostra uma ilustração do processo de metástase.

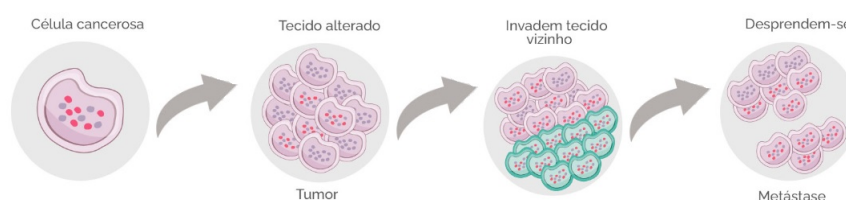


Figura 1 – Processo de metástase

Fonte: Adaptado de (INCA, 2023)

Os fatores que acarretam o desenvolvimento da doença são variados e vão desde a exposição do homem a agentes contaminantes ambientais, tais como gases, radiações e tabagismo, até causas hereditárias. As células cancerosas são, geralmente, menos especializadas nas suas funções do que as suas correspondentes normais. Conforme vão substituindo as células normais, os tecidos invadidos vão perdendo suas funções. Por exemplo, a invasão dos pulmões causa alterações respiratórias, e a invasão do cérebro pode gerar alterações neurológicas (INCA, 2023). A Figura (2) ilustra o processo de carcinogênese, que é o processo pelo qual células normais se transformam em células cancerosas quando expostas a agentes cancerígenos.

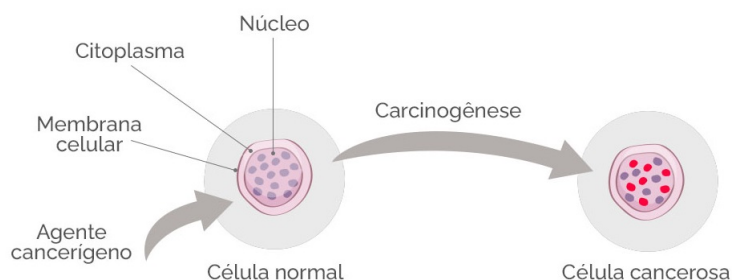


Figura 2 – Célula cancerosa

Fonte: Adaptado de (INCA, 2023)

Entre os vários tipos de câncer, destacam-se os gliomas, que constituem um tumor a partir de células gliais, que são células neurais com capacidade de divisão. Essas neoplasias têm uma localização predominante no hemisfério cerebral superior, embora possam ocorrer em diversas áreas do cérebro. Geralmente, crescem e se proliferam nos tecidos adjacentes antes que o paciente possa observar qualquer tipo de sintoma. São tumores cerebrais primários altamente invasivos que se espalham difusamente pelo cérebro. Aproximadamente 50% dos tumores cerebrais são deste tipo, sendo o mais agressivo deles conhecido por glioblastoma multiforme (GBM), que gera expectativa de vida de seis a doze meses (HATZIKIROU et al., 2005).

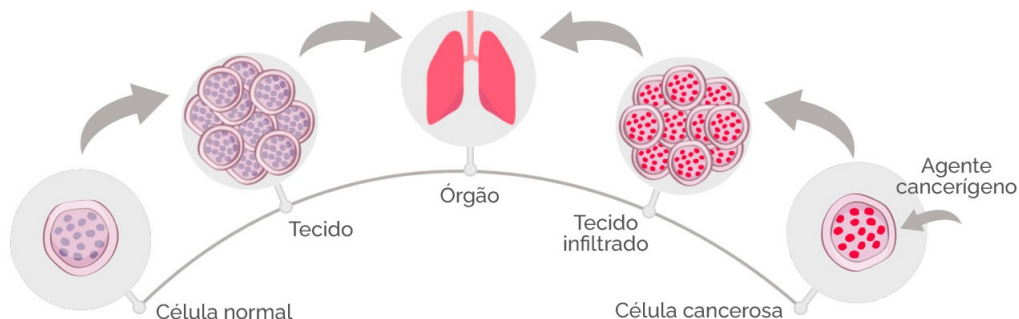


Figura 3 – Agente cancerígeno

Fonte: Adaptado de (INCA, 2023)

As Figuras (3) e (4) são ilustrações da multiplicação e acúmulo de células tumorais que resultam na formação de tumores.



Figura 4 – Multiplicação de células tumorais

Fonte: Adaptado de (INCA, 2023)

1.1.1 O tratamento do GBM

Os tipos de tratamentos convencionais para o câncer cerebral variam de acordo com o tipo e localização do tumor, podendo ser utilizados separadamente ou em conjunto. Entre os tratamentos mais utilizados estão: a cirurgia de retirada do tumor, que depende da sua localização no cérebro; a radioterapia, que utiliza radiação ionizante para destruir ou inibir o crescimento das células anormais que formam o tumor; e a quimioterapia, que utiliza medicamentos anticancerígenos para destruir as células tumorais, porém por ser um tratamento sistêmico, afeta não apenas as células tumorais, mas também as células saudáveis do organismo (AUFFINGER et al., 2012).

O GBM é extremamente agressivo e os portadores do tumor possuem um tempo de sobrevida baixo, uma vez que o tumor é de difícil tratamento, pois muitas vezes a área em que se aloja é de complicado acesso, conforme é mostrado na Figura (5), para realização de tratamentos convencionais, como cirurgias de remoção de tecidos cancerosos. Além disso, os tratamentos de radioterapia e quimioterapia não respondem com eficácia para este tipo específico de câncer. Em pacientes com tratamento adequado e efetivo (cirurgia, radioterapia e quimioterapia) a média de sobrevida é de aproximadamente 1 a 2 anos. Em muitos casos, quando não há destruição de 99,99% das células cancerosas, a probabilidade do tumor retornar é muito grande (DALLE, 1999).

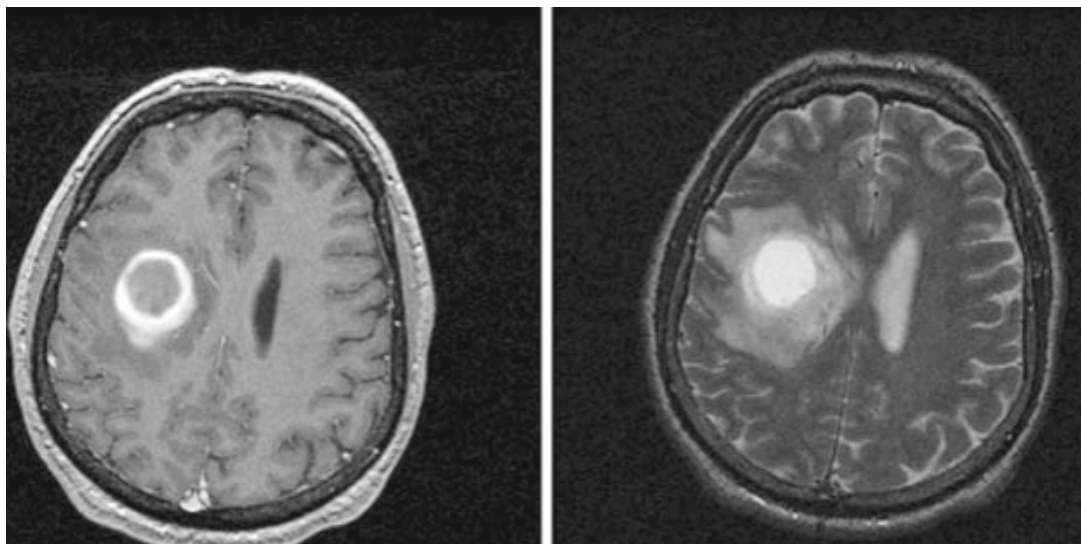


Figura 5 – Imagem do GBM proveniente de tomografia

Fonte: Adaptado de (ROCKNE et al., 2009)

Diante da resistência e da inespecificidade dos tratamentos frente ao tumor, o maior desafio está no desenvolvimento de estratégias mais específicas para as células tumorais e menos agressivas as células saudáveis. Com isso, surgiu o conceito da terapia de captura de nêutrons, em inglês *Neutron Capture Therapy* (NCT).

A NCT é uma técnica radioterápica em que a energia útil de tratamento não é fornecida diretamente pela radiação, mas sim pela reação nuclear promovida pelo feixe

de nêutrons. Essa técnica consiste na administração de um composto que seja absorvido preferencialmente pelas células tumorais e que também sirva de carregador de um nuclídeo. Quando este nuclídeo interage com o campo de irradiação, mais especificamente com nêutrons de baixa energia (nêutrons térmicos), ocorre uma reação que libera a energia útil do tratamento (SIQUEIRA et al., 2019).

Um caso particular de NCT é a *Boron Neutron Capture Therapy* (BNCT), proposta pelo biofísico Gordon L. Locher no ano de 1936. No entanto, essa terapia veio a ser testada clinicamente em meados de 1950 no *Massachusetts General laboratoty (MGH) - Massachusetts Institute of technology* (MIT), localizado nos Estados Unidos da América, porém sem sucesso (PEREIRA, 2009).

A BNCT tem fundamento na observação de que certos nuclídeos, radioativos ou estáveis, possuem a capacidade de absorver e, por meio de uma reação nuclear, liberar uma quantidade de energia letal para as células. A Figura (6) mostra um reator utilizado no tratamento de BNCT.

É uma terapia caracterizada por ser não invasiva e trata-se de um sistema binário de tratamento para o câncer, sendo administrada em duas etapas.



Figura 6 – Reator BNCT

Fonte: Adaptado de (NATURE, 2024)

Na primeira, administra-se no paciente um fármaco, um composto químico não-tóxico à base de Boro-10 (^{10}B), que se distribui pelo tecido, concentrando-se no tumor devido aos mecanismos de carregamento do composto *borofenilalanina* (BPA-frutose). Na segunda etapa, o paciente é submetido à irradiação por um feixe de nêutrons epitérmicos, colimado e filtrado. Este tipo de feixe é utilizado porque possui uma boa capacidade de penetração, podendo alcançar até 8 cm, permitindo que os nêutrons atravessem a pele e os ossos, atingindo regiões mais profundas do cérebro. Isso possibilita o tratamento de tumores localizados em áreas de difícil acesso, onde a remoção

cirúrgica seria inviável devido aos danos que poderiam causar ao tecido cerebral sadio (FERREIRA, 2013).



Figura 7 – Paciente se preparando para terapia de captura de nêutrons por boro.

Fonte: Adaptado de (NATURE, 2024)

As Figuras (7) e (8) mostram a preparação e o monitoramento do tratamento via BNCT.

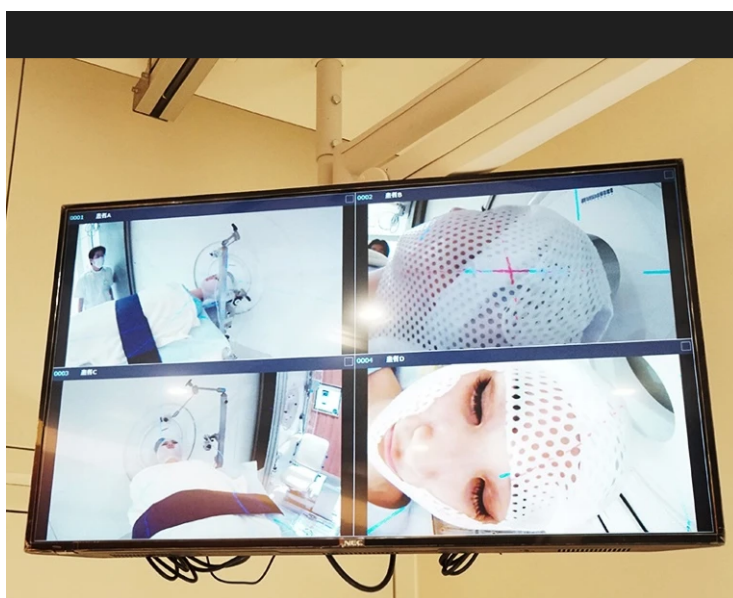


Figura 8 – Monitoramento BNCT

Fonte: Adaptado de (NATURE, 2024)

Em 1988, no *New England Medical Center* em Harvard, juntamente com o MIT e o MGH, observou-se que as células cancerígenas aderiam melhor a certos tipos de fármacos, por isso passou-se a fazer a utilização dos compostos *borofenilalanina* (BPA-frutose) e *sodium borocapate* (BSH) (SILVA, 2014).

Esses compostos proporcionaram um diferencial de concentração de 1:3 a 1:4 no tecido sadio em relação ao cancerígeno, isto é, há uma maior concentração de Boro nas células tumorais em comparação com as células saudáveis (CAMPOS, 2000). Após a irradiação, o feixe de nêutrons interage com o átomo de ^{10}B , que está mais concentrado na região do tumor, produzindo reações de captura, $(^{10}\text{B} + ^1_0\text{n}) \rightarrow (^4_2\text{He} + ^7_3\text{Li})$. Esta reação libera, em grande parte, duas partículas pesadas, uma partícula alfa (^4He) e um átomo de lítio (^7Li), com energia de aproximadamente 2,79 MeV por reação e com alcance aproximadamente igual à medida do diâmetro da célula. O resultado dessa reação nuclear, uma partícula alfa e um átomo de lítio, possui altas energias e capacidade de ionização, mas baixíssimo percurso no tecido (GARCIA, 2009). Essa energia é liberada predominantemente como energia cinética dos produtos da reação que interagem com o meio.

Nesse sentido, a partícula alfa e o átomo de lítio destroem parte da célula e percorrem uma distância muito pequena, cerca de 14 micrômetros, ou seja, da ordem do diâmetro de poucas células, destruindo deste modo a célula que continha os átomos de Boro e uma ou outra na vizinhança. As partículas alfa (^4He) e Lítio (^7Li), possuem uma alta transferência de energia, ocasionando dano cerca de 8 vezes maior nas células tumorais comparados com a radioterapia convencional, que utiliza radiação gama. Podemos assim dizer que BNCT é aproximadamente 8 vezes mais eficaz no dano às células cancerígenas do que a radiação gama isolada (DALLE, 1999). A Figura (9) ilustra o tratamento via BNCT.

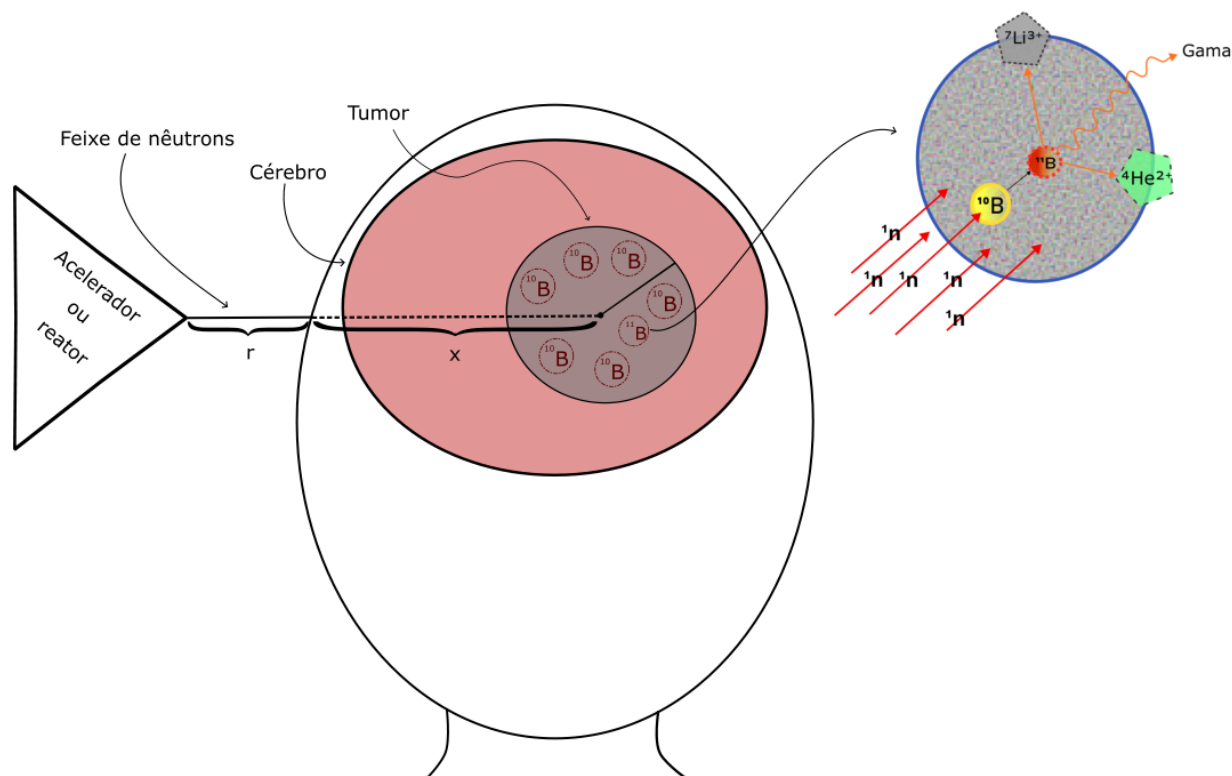


Figura 9 – Imagem ilustrativa do funcionamento da BNCT(a)

Em 1994, o *Brookhaven National Laboratory* (BNL) iniciou as tentativas clínicas usando o novo composto BPA em um reator nuclear de pesquisa modificado para aplicações médicas. No ano de 1996, o MIT iniciou tratamentos para glioblastoma com o novo composto, já em 1997 começaram os estudos clínicos em Petten, na Holanda. Até o ano de 1999, foram tratados 38 pacientes no BNL, 30 no MIT e 5 em Petten (MACHADO; FORTES; TIJERO, 2010).

Uma quantidade significativa de trabalhos experimentais e alguns trabalhos teóricos têm sido dedicados a tentar entender porque os gliomas são tão difíceis de tratar. Ao contrário de muitos outros tumores, os gliomas podem se difundir amplamente. Experimentos indicam que, dentro de 7 dias após a implantação de um tumor no cérebro de um rato, células de glioma podem ser identificadas em todo o sistema nervoso central. O crescimento tumoral localmente denso persiste onde o tecido canceroso foi inicialmente implantado, mas há células tumorais isoladas por todo o sistema nervoso central (SILBERGELD; CHICOINE, 1997).

Existem vários tratamentos regularmente utilizados para gliomas, principalmente quimioterapia, radioterapia e intervenção cirúrgica. A recorrência do crescimento tumoral além da margem de ressecção é um fenômeno bem documentado na pesquisa sobre gliomas conforme Kreth et al. (1993). Tanto os experimentalistas quanto os teó-

ricos acreditam que as células invadidas à distância são responsáveis pela regeneração do tumor após a cirurgia. Isso ocorre porque a densidade de células cancerígenas (que permanecem após a ressecção) é mais alta no contorno da ressecção, tornando o ressurgimento mais provável nesse local (MURRAY, 2003).

De maneira alternativa, em Silbergeld; Chicoine (1997) sugere-se a hipótese de que o tecido cerebral danificado no local da ressecção libera citocinas que recrutam as células tumorais difusamente invadidas. Percebe-se que ambas explicações são consistentes com o argumento de que a natureza difusa dos gliomas é fundamentalmente responsável pela recorrência do tumor próximo à margem de ressecção.

A complexidade biológica dos gliomas torna o tratamento uma tarefa difícil. Para o planejamento de estratégias de tratamento eficazes, informações sobre as taxas de crescimento e características de invasão dos tumores são cruciais.

Como todos os tumores, os aspectos biológicos e clínicos dos gliomas são complexos, e os detalhes do seu crescimento espacial-temporal ainda não são bem compreendidos. Existe uma necessidade urgente de abordagens inovadoras para o tratamento de gliomas.(MURRAY, 2003).

O início de tentativas clínicas de certa forma torna-se possível devido a comprovação científica através de simulações computacionais de modelos matemáticos relacionados ao problema, uma vez que são obtidos resultados favoráveis ao tratamento.

1.2 A importância da modelagem matemática

O uso de modelagem matemática pode ajudar a quantificar os efeitos da ressecção, difusão e proliferação celular, quimioterapia e radioterapia no crescimento e na difusão de gliomas malignos.

A modelagem matemática desempenha um papel fundamental na simulação do crescimento do câncer, pois fornece uma ferramenta poderosa para compreender e prever o comportamento complexo das células cancerígenas. Ela auxilia os pesquisadores a estudar a dinâmica dessas populações, o impacto de tratamentos potenciais e a evolução ao longo do tempo. Além disso, a modelagem matemática ajuda a analisar variações de parâmetros, a otimizar estratégias de tratamento, a avaliar o prognóstico dos pacientes e a economizar recursos. Portanto, sendo fundamental na pesquisa e no desenvolvimento de terapias mais eficazes e na compreensão aprofundada do câncer, a modelagem matemática é vital para o avanço da oncologia e para um melhor atendimento aos pacientes. Ela consiste em traduzir essas situações do mundo real em equações e representações matemáticas, permitindo uma análise mais profunda e uma compreensão mais abrangente de fenômenos naturais e processos complexos.

Uma das principais vantagens da modelagem matemática é a capacidade de realizar simulações variadas, especialmente quando situações reais são difíceis ou im-

praticáveis de serem reproduzidas em laboratório. Os modelos matemáticos permitem simular cenários hipotéticos, testar diferentes variáveis e avaliar possíveis resultados sem correr riscos ou incorrer em altos custos. São um fator muito importante para orientar pesquisadores das mais diversas áreas. Permitem projetar diferentes cenários e analisá-los, contribuindo com elementos para a tomada de decisões sobre como equacionar problemas.

Os modelos teóricos mais simples e não tão precisos envolvem apenas o número total de células no tumor, com o crescimento do tumor geralmente assumido como exponencial, Gompertziano ou logístico (MARUSIC et al., 1994). Tais modelos não levam em consideração a disposição espacial das células em uma localização anatômica específica ou a disseminação espacial das células cancerígenas. Esses aspectos espaciais são cruciais para estimar o crescimento do tumor, uma vez que determinam a invasividade e a fronteira aparente do tumor. É necessário tentar determinar a extensão da infiltração do tumor na maioria das situações de tratamento, como estimar o benefício provável da ressecção cirúrgica (ALVORD JR., 1991). Cabe ressaltar que a ausência de um modelo simples que descreve o crescimento e a recorrência de gliomas humanos de maneira precisa ou exata torna difícil justificar, porque os resultados do tratamento por excisão cirúrgica são tão decepcionantes e ineficazes a longo prazo (KRETH et al., 1993). Um aspecto importante do trabalho a ser desenvolvido aqui é como o modelo pode fornecer informações clínicas significativas e úteis, com uma relação direta com o cuidado do paciente.

Importante destacar que podemos estimar os parâmetros do modelo, incluindo a taxa de proliferação ou crescimento, assim como o coeficiente de difusão das células, a partir de dados clínicos obtidos a partir de tomografias computadorizadas (TC) sucessivas de pacientes e trabalhos experimentais independentes (MURRAY, 2003).

Os modelos matemáticos desenvolvidos anteriormente ao visto em Rockne et al. (2009), como os trabalhos em Tracqui et al. (1995), Woodward et al. (1996) e Burgess et al. (1997) utilizam um quadro teórico para descrever a natureza invasiva dos gliomas, sem e com regimes de terapia, isolando duas características: a proliferação e a difusão. Nesse contexto, a difusão representa a motilidade ativa das células dos gliomas.

Além disso, o modelo de Swanson considera que a evolução da população de células tumorais de glioma é principalmente governada pela proliferação e difusão. Supõe-se que as células tumorais cresçam exponencialmente. Isso é uma reflexão razoável da biologia para a escala de tempo com a qual este trabalho foca, ou seja, o tempo até o óbito do paciente (MURRAY, 2003).

Os modelos matemáticos do GBM são ferramentas poderosas que permitem aos pesquisadores explorar cenários hipotéticos, analisar dados clínicos e experimentais, e testar estratégias terapêuticas antes de sua implementação em pacientes. Dados de

ressonância magnética realizados em pacientes são utilizados nos estudos para comparação e validação dos modelos matemáticos que descrevem o crescimento tumoral, visando obter precisão nos resultados. Nesse contexto, os modelos matemáticos *in silico* simulam o comportamento de um tumor através de informações experimentais e dados clínicos. Também pode-se dividir os modelos em duas categorias dependendo da escala do tumor: escala microscópica (modelos discretos ou estocásticos) ou macroescala (modelos contínuos ou analíticos) (FALCO et al., 2021).

Muitos estudos têm sido realizados para melhorar a compreensão das principais características do GBM. Durante as últimas décadas, foram feitas pesquisas nas áreas da matemática e da física, propondo diversos modelos matemáticos para analisar diferentes aspectos da evolução do tumor. Cabe-se ressaltar que Falco et al. (2021) apresenta uma revisão bibliográfica sobre diferentes modelos matemáticos em neuro-oncologia, classificando-os e indicando os avanços de cada um. A Tabela (1) resume de forma clara os principais trabalhos que abordam modelos matemáticos contínuos.

Ainda podem ser citados outros estudos que se destacam. Como em Jackson; Juliano; Hawkins-daarud (2015), que se concentra em uma série de resultados clinicamente relevantes usando modelagem matemática específica do paciente, onde o modelo incorpora duas características marcantes do GBM, proliferação e invasão.

Em Koh; Cha; Park (2018), apresenta-se um modelo *in vitro* tridimensional baseado em matriz extracelular derivado de tecido do paciente, assim as células GBM exibiram morfologia heterogênea e alteraram as rotas de invasão de maneira adaptativa ao microambiente. Já em Moghaddasi; Bezak (2017), desenvolve-se um modelo com simulações por Monte Carlo de tratamento BNCT para GBM, investigando a eficácia dessa terapia.

Em Han et al. (2019), propõe-se um modelo matemático de crescimento do GBM com processos explícitos de motilidade, nascimento e morte das células, gerando uma solução que imita a progressão do tumor. Desenvolvem-se vários métodos para aproximar as principais características do perfil de onda, que podem ser comparados com dados de ressonância magnética.

Em Mohd; Sulaiman; Alias (2021a), Mohd; Sulaiman; Alias (2021b), a equação da concentração do tumor glioblastoma multiforme (GBM) é numericamente resolvida em termos de taxas líquidas de proliferação e invasão. O método de transformação de análise de homotopia-Q (q-HATM) e o método de decomposição de Adomian Laplace (LADM) são aplicados para resolver o modelo proposto.

No trabalho de Alonzo; Serandour; Saad (2022), vários fenômenos são considerados na modelagem, gerando um sistema não-linear com 4 equações e 4 incógnitas (densidade de células tumorais, concentração de O_2 , densidade das células endoteliais e concentração do fator de crescimento endotelial vascular). O sistema é resolvido numericamente utilizando diferentes tratamentos (cirurgia, quimioterapia e radioterapia).

Tabela 1 – Principais inovações nos modelos matemáticos contínuos sobre gliomas.

Autores	Características	Predição
(OWEN; STEEL, 1969)	Relação entre cinética celular e crescimento do tumor bruto	Crescimento tumoral e produção celular vs. perda celular
(SWANSON; ALVORD; MURRAY, 2002)	Quantificação do crescimento espaço-temporal e invasão de gliomas em três dimensões	Crescimento tumoral e invasão microscópica
(SWANSON; ALVORD; MURRAY, 2000)	Taxas de difusão aumentadas de células malignas na matéria branca em comparação com a matéria cinzenta	Padrão de invasão microscópica a e submicroscópica do cérebro por células de glioma
(JBABDI et al., 2005)	Implementação da difusão modelada de glioma por meio da introdução de anisotropia cerebral, detectável com imagem por tensor de difusão	Padrão de migração de células de glioma
(CRISTINI; LI; LOWENGRUB, 2009)	Papel da vasculatura do microambiente e quimiotaxia no comportamento invasivo do glioma	Padrão de invasividade tumoral
(MACKLIN; LOWENGRUB, 2007)	Implementação do papel das propriedades do microambiente na detecção da morfologia do câncer	Predição da morfologia 3D do tumor e propriedades malignas
(HARPOLD; ALVORD JR.; SWANSON, 2007)	Analisando a relação entre velocidade de crescimento tumoral e taxa de proliferação celular	Tempo de sobrevivência
(SWANSON et al., 2008)	Analisando a velocidade de propagação do tumor a partir da ressonância magnética específica do paciente	Tempo de sobrevivência
(WANG et al., 2009)	Quantificação da taxa cinética específica do paciente de proliferação de células malignas desde ressonância magnética pré-operatória seriada	Taxa de difusão e desenvolvimento de GBM para cada paciente
(ROCKNE et al., 2009)	Incorporando o efeito da radioterapia no modelo matemático de crescimento do glioma	Dimensão do tumor após protocolo de RT
(UNKELBACH et al., 2014)	Análise da infiltração de células malignas por meio de imagens FLAIR e predição da resposta do RT	Otimização da radioterapia específica do paciente e dosagem de taxa de queda
(ZHAO; ADJEI, 2015)	Papel da angiogênese no desenvolvimento e agressividade do tumor	Efeito de drogas antiangiogênicas
(SAUT; LAGAERT; COLIN, 2014)	Papel da hipóxia no desenvolvimento e invasão tumoral	Predição do comportamento tumoral (fenótipo proliferativo vs. invasivo)
(COLOMBO et al., 2015)	Analisando DTI pré-operatório específico do paciente para revelar heterogeneidade pessoal e anisotropia do tecido cerebral	Crescimento tumoral
(LIPKOVA et al., 2019)	Integração de informações complementares de ressonância magnética e FET-PET para inferir a densidade de células tumorais em pacientes com GBM para adaptar a radioterapia	Resposta individual ao RT
(ACERBI et al., 2021)	Introduzindo em um modelo mecânico contínuo a heterogeneidade e a anisotropidade dos feixes cerebrais do DTI específico do paciente	Crescimento tumoral, invasão e recorrência

Fonte: Adaptado de (FALCO et al., 2021).

pia).

Em Tursynkozha et al. (2023), propõe-se um modelo de GBM de reação-difusão de duas populações validado por dados in vitro. O modelo assume que as células

tumorais têm maior probabilidade de migrar para melhores locais quando os recursos são mais limitados em suas posições atuais.

Nesse sentido, buscam-se soluções exatas para o modelo de reação-difusão proposto em Rockne et al. (2009), com os quais os efeitos de várias estratégias de tratamento para tumores específicos possam ser examinados. Destaca-se a importância de obter uma solução exata, a fim de determinar com precisão a população de células tumorais, evitando os erros inerentes dos métodos numéricos, como a discretização dos operadores diferenciais, a resolução dos sistemas lineares resultantes e a aproximação dos coeficientes associados, entre outros. Além disso, cabe ressaltar o fato da solução exata não requer análises de estabilidade, consistência e convergência, nem a necessidade de estabelecer critérios para truncamentos de séries, situação muito comum para soluções em representação analítica.

Portanto, fica evidente a importância da obtenção de soluções exatas para uma grande variedade de problemas, incluindo este, devido ao caráter preciso e simples que fornecem. Pode-se citar alguns trabalhos já desenvolvidos com este viés, como o de Sperotto (2007), que propõe métodos baseados no desenvolvimento de séries geométricas com a finalidade de obter soluções exatas de equações diferenciais parciais para problemas difusivos transientes; Zabadal; Poffal; Leite (2006), que utiliza o método *Split*, que através de um esquema iterativo fornece uma sequência de soluções exatas com um número crescente de funções arbitrárias e parâmetros; Zabadal et al. (2006) que apresenta métodos híbridos para solução de problemas difusivos relativos à dispersão de poluentes em meio aquático; Zabadal; Ribeiro; Poffal (2014) e Zabadal; Poffal (2004) que utilizam métodos provenientes das Álgebras de Lie com a finalidade de encontrar soluções exatas. Também cabe citar Zabadal et al. (2022) que traz modelos para simulação molecular, aplicando transformações de Bäcklund, a fim de eliminar as funções tipo onda de Klein-Gordon e Schrödinger.

1.3 Objetivos

O objetivo deste trabalho é propor uma metodologia exata e simples para determinar a concentração celular do Glioblastoma Multiforme (GBM). A abordagem proposta visa fornecer soluções que se apresentam como superposições de estruturas, permitindo a introdução de um número ilimitado de constantes arbitrárias. Estas constantes ajudam a satisfazer as condições iniciais e de contorno do problema. Além disso, a metodologia busca otimizar o tempo computacional e minimizar os erros associados aos métodos numéricos. Dessa forma, por estar livre de erros de aproximação, a solução exata aumenta a confiabilidade na precisão e na eficácia do modelo para descrever o comportamento do Glioblastoma Multiforme, em comparação com métodos numéricos amplamente utilizados na literatura. Nesse sentido, através de métodos

baseados em simetria vistos em Beck (2009) e Sperotto (2007), inicia-se verificando se a metodologia funciona de maneira satisfatória para o modelo proposto por Rockne et al. (2009) com algumas simplificações. Em seguida, o objetivo é estender o processo para o modelo completo.

Aplica-se a metodologia a um modelo bidimensional em geometria cartesiana, sem o termo de atenuação referente ao tratamento com a BNCT e com coeficiente de difusão constante. Trata-se de usar a própria simetria da equação para fornecer as estruturas sobrepostas de solução, método que é baseado nas Álgebras de Lie. Nesse sentido, procura-se desmembrar a equação original em equações que podem ser resolvidas individualmente de maneira mais simples. Isso possibilita o desenvolvimento de algoritmos de resolução que exigem apenas conhecimentos básicos de cálculo, como derivadas parciais e integração, que vem ao auxílio para a resolução da equação.

Uma vez que a metodologia pode ser aplicada ao modelo que considera o tratamento via BNCT, gera-se a possibilidade de prever resultados de ensaios clínicos e validar abordagens terapêuticas antes de serem testadas em pacientes reais. Isso pode economizar tempo e recursos, além de reduzir os riscos para os pacientes envolvidos nos ensaios clínicos.

Esta dissertação está distribuída em quatro capítulos. No primeiro, procura-se fazer uma breve introdução do problema e de seus parâmetros biológicos, além de destacar a relevância do trabalho proposto. No segundo, apresenta-se o modelo de reação-difusão e a metodologia utilizada, a fim de obter-se uma solução exata e simples para o problema. No terceiro, são apresentados os resultados simulados do problema proposto e faz-se uma simulação para averiguar seus parâmetros através de uma análise qualitativa e quantitativa, observando-se suas possíveis consequências. Por fim, no quarto capítulo, apresenta-se a conclusão do estudo e discute-se sobre as perspectivas futuras de trabalho.

2 METODOLOGIA DE SOLUÇÃO DO MODELO PROPOSTO

No início da década de 1990, o grupo de Murray (TRACQUI et al., 1995) definiu o modelo espacial-temporal básico para o crescimento de gliomas, com base na definição clássica de câncer como uma proliferação descontrolada de células com capacidade de invasão e metástase. Esse modelo foi simplificado aproveitando o fato de que gliomas praticamente nunca se metastizam fora do cérebro e de que a proliferação do tumor segue a lei de crescimento logístico, exponencial ou de Gompertz. O modelo resultante é uma equação de difusão-conservação, expressa como

$$\begin{bmatrix} \text{Taxa de variação} \\ \text{da densidade} \\ \text{de células} \\ \text{de glioma} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \text{Difusão} \\ \text{líquida} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \text{Proliferação} \\ \text{líquida} \\ \text{de células} \\ \text{de glioma} \end{bmatrix}.$$

Então considerando o termo $C(\vec{r}, t)$ como sendo a concentração de células por milímetros cúbicos na posição $\vec{r} \in \mathbb{R}^3$ do domínio Ω no tempo t em *dias*, o modelo pode ser equacionado por:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \nabla \cdot \vec{J} + \rho C, \quad (1)$$

onde ρ (1/*dia*) representa a taxa líquida de crescimento das células, incluindo proliferação e morte (ou perda), \vec{J} é o fluxo de difusão de células, proporcional ao gradiente da densidade celular, considerando o coeficiente de difusão constante. Assim tem-se que

$$\vec{J} = D \nabla C, \quad (2)$$

onde D (mm^2/dia) é o coeficiente de difusão das células no tecido cerebral.

Embora se saiba que o tecido cerebral é dividido em matéria branca e cinza (MURRAY, 2003), o modelo teórico mencionado acima considera o tecido cerebral como homogêneo. Assim, as taxas de difusão e crescimento das células tumorais são consideradas constantes em todo o cérebro.

Tendo em vista isto, pode-se reescrever a Equação (1) substituindo o termo da

Equação (2) como

$$\overbrace{\frac{\partial C}{\partial t}}^{\text{taxa de variação da concentração de células de glioma}} = \overbrace{D \nabla^2 C}^{\text{difusão líquida de células de glioma}} + \overbrace{\rho C}^{\text{proliferação líquida de células de glioma}}. \quad (3)$$

O primeiro e segundo termo da Equação (3), no lado direito, representam a dispersão e proliferação líquida de células, respectivamente. O termo de proliferação descreve o crescimento da massa tumoral, assumindo uma lei exponencial dependendo de ρ . O termo de dispersão descreve a invasão do tumor no tecido tumoral adjacente, assumindo a lei de difusão de Fick, ou seja, o fluxo de concentração ocorre do sentido de maior para o de menor concentração.

De acordo com Rockne et al. (2009), uma característica essencial deste modelo é a formação de uma frente de onda de células tumorais. Nota-se que isso resulta na aproximação assintótica de uma velocidade constante, $v = \sqrt{2D\rho}$, a aproximação de Fisher (MURRAY, 2003). Essa velocidade representa o valor do médio, que cresce aproximadamente de forma linear no tempo, utilizando o coeficiente de proliferação ρ e o coeficiente de difusão D constantes.

Mesmo que C possa representar qualquer população de tumor, esta equação de reação-difusão é um modelo apropriado para gliomas por várias razões. Em particular, evidências *in vivo* sugerem que o avanço observável do tumor viaja radialmente a uma taxa aproximadamente constante e cresce com simetria esférica, alinhando-se com a aproximação de Fisher. Além disso, a velocidade constante de crescimento não tratado sugere que D e ρ são características intrínsecas ao tumor (ROCKNE et al., 2009).

Nesse sentido, os parâmetros D e ρ podem ser calculados para um tumor individual a partir de exames de ressonância magnética pré-tratamento. Isso elimina a necessidade de estimativa e exploração de grandes domínios de parâmetros, fornecendo uma métrica imediatamente aplicável para o crescimento e invasão de gliomas para qualquer tumor específico *in vivo* (HARPOLD; ALVORD JR.; SWANSON, 2007).

Esse modelo, representado pela Equação (3) foi aprimorado em Rockne et al. (2009) já com o propósito de descrever a difusão e proliferação de células tumorais e o efeito do tratamento radioterápico, a fim de obter uma estimativa da concentração tumoral no espaço-tempo para o Glioblastoma Multiforme. Assim tem-se

$$\begin{bmatrix} \text{Taxa de variação} \\ \text{da densidade} \\ \text{de células} \\ \text{de glioma} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \text{Difusão} \\ \text{líquida} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \text{Proliferação} \\ \text{líquida} \\ \text{de células} \\ \text{de glioma} \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \text{Resultado do} \\ \text{tratamento} \\ \text{via BNCT} \end{bmatrix},$$

com isso, acrescentando na Equação (3), o termo representando o tratamento através da terapia de captura de nêutrons pelo Boro (BNCT)

$$\begin{array}{ccccccc} \text{taxa de variação} & & \text{difusão líquida} & & \text{proliferação líquida} & & \text{termo de atenuação} \\ \text{da concentração de} & & \text{de células} & & \text{de células} & & \text{referente ao tratamento} \\ \text{células de glioma} & & \text{de glioma} & & \text{de células} & & \text{com BNCT} \\ & & & & \text{de glioma} & & \\ \widehat{\frac{\partial C}{\partial t}} & = & \widehat{D \nabla^2 C} & + & \widehat{\rho C} & - & \widehat{RC} \end{array} \quad (4)$$

Então, toma-se como

$$\frac{\partial C(\vec{r}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot D(\vec{r}) \nabla C(\vec{r}, t) + \rho C(\vec{r}, t) - R(\alpha, d(\vec{r}, t)) C(\vec{r}, t), \quad (5)$$

com $t \geq 0$, considerando $C(\vec{r}, 0) = C_0$ como a concentração inicial de células cancerígenas, sendo C_0 a distribuição inicial de células tumorais no $t = 0$. A condição de contorno é $\hat{n} \cdot \nabla C(\vec{r}, t) = 0$ em $\partial\Omega$, onde \hat{n} é o vetor unitário normal ao contorno $\partial\Omega$ (cérebro) fechado e limitado. O fluxo nulo representa o fato de não haver metástase para fora do cérebro. Além disso, $D(\vec{r})$ é o coeficiente de difusão espacial com unidades de mm^2 por dia, e ρ representa a taxa de proliferação das células por dia. Com isso, o termo $\nabla \cdot (D(\vec{r}) \nabla C(\vec{r}, t))$ descreve a difusão líquida das células dos gliomas, $\rho C(\vec{r}, t)$ representa a taxa de proliferação das células dos gliomas e $R(\alpha, d(\vec{r}, t)) C(\vec{r}, t)$ representa o termo de atenuação referente a concentração do crescimento tumoral, com $d(\vec{r}, t)$ representando a dose absorvida de radiação definida no espaço-tempo e α um parâmetro de sensibilidade à radiação.

Cabe ressaltar que o termo R utiliza o modelo para calcular os efeitos causados pelo fracionamento da dose, a fim de relacionar a probabilidade S de sobrevivência das células com a dose biológica efetiva (BED), dado por

$$S(\alpha, d(\vec{r}, t)) = e^{-\alpha BED} \quad (6)$$

e

$$BED = n \left(d + \frac{d^2}{\alpha/\beta} \right), \quad (7)$$

sendo d a dose absorvida, considerando uma fonte de nêutrons unidirecional e isotrópica, e n o número de frações. Esse modelo faz uso de dois parâmetros radiobiológicos ajustados a cada paciente, sendo α (em unidades de $[1/Gy]$), proporcional a dose utilizada e β (em unidades de $[1/Gy^2]$), proporcional ao quadrado desta dose (SIQUEIRA et al., 2019). Assim, o termo R da Equação (5) pode ser escrito como

$$R(\alpha, d(\vec{r}, t)) = \begin{cases} 0, & t \notin \text{terapia} \\ 1 - S(\alpha, d(\vec{r}, t)), & t \in \text{terapia} \end{cases} \quad (8)$$

Para que a BNCT seja efetiva, é necessário que o fluxo de nêutrons na região de

tratamento esteja no intervalo $[10^9, 10^{13}] \left(\frac{\text{neutrons}}{\text{cm}^2 \text{ s}} \right)$. Para atingir tais condições de irradiação, reatores nucleares ou aceleradores de partículas são duas fontes adequadas para uso na BNCT (SIQUEIRA et al., 2019).

Os efeitos do tratamento via BNCT no crescimento tumoral são análogos aos da radioterapia, com a diferença que a dose $d(\vec{r}, t)$ é obtida estimando o fluxo escalar de nêutrons na região de interesse pela equação de transporte de nêutrons (DUDERS-TADT; HAMILTON, 1976). Em vez de resolvê-la, podemos considerar um fator de atenuação (FR) de um meio em função de sua espessura. Uma vez que estamos considerando um feixe de nêutrons colimado, unidirecional e monoenergético, à semelhança de atenuação dos fótons, pode-se escrever

$$FR = e^{-\sigma_t N \tilde{x}}, \quad (9)$$

onde $N(\text{átomos}/\text{cm}^3)$ é a densidade atômica e $\sigma_t(\text{cm}^2)$ é a denominada seção de choque microscópica total, que representa a probabilidade de interação de nêutrons com o núcleo de um átomo. Por definição, $\sigma_t N = \Sigma_t$, denominada seção de choque macroscópica total, dada em cm^{-1} . Assim, a intensidade da interação dos nêutrons com a matéria, I , resultante de sua penetração em uma distância \tilde{x} de uma barreira, em função da intensidade de nêutrons incidentes colimados, I_0 , é dado por:

$$I = I_0 e^{-\Sigma_t \tilde{x}}. \quad (10)$$

Considerando uma fonte de nêutrons pontual e isotrópica e desprezando a atenuação do ar, o fluxo de nêutrons a uma distância r da fonte, após a penetração \tilde{x} em um meio, pode ser dado, conforme (UFRGS, 2006), aproximadamente por:

$$\phi = \frac{A e^{-\Sigma_t \tilde{x}}}{4\pi r^2}, \quad (11)$$

onde ϕ é o fluxo de nêutrons e $A(Bq)$ é a atividade da fonte. Uma vez conhecida a atividade da fonte A (proveniente de um acelerador de partículas ou reator nuclear), a distância da fonte ao alvo (cérebro) r , a seção de choque macroscópica do meio Σ , e a espessura do meio \tilde{x} (distância da fronteira do cérebro até a localização do tumor), podemos encontrar o fluxo de nêutrons necessário para a aplicação da terapia BNCT. Conhecido o fluxo de nêutrons térmicos na região de tratamento, pode-se estimar a dose absorvida, segundo (MARASHI, 2000), como

$$d = Cte \times \phi \times \sigma \times N \times T \times E_T, \quad (12)$$

onde d tem como unidade de medida $[Gy/dia]$, $\phi[n/\text{cm}^2 \text{ s}]$ é o fluxo de nêutrons na região tumoral, $\sigma[\text{cm}^2]$ é a seção de choque microscópica de captura de ^{10}B para

nêutrons, $N[\text{átomos}/\text{cm}^3]$ é a concentração de átomos de ^{10}B na região, $T[\text{cm}^3/\text{g}]$ é a densidade específica de Boro na região e $E_t[\text{MeV}]$ é a energia liberada resultante da reação nuclear de fissão do átomo de ^{11}B .

Para ter-se d na unidade esperada, utiliza-se uma constante de ajuste de medida, determinada como Cte , tal que:

$$\left[\frac{\text{Gy}}{\text{dia}}\right] = [\#] \times \left[\frac{\text{nêutrons}}{\text{cm}^2 \times \text{s}}\right] \times [\text{cm}^2] \times \left[\frac{\text{átomos de Boro}}{\text{cm}^3} \times \frac{\text{cm}^3}{\text{g}}\right] \times [\text{MeV}]. \quad (13)$$

Observa-se que, através de simplificações e ajustes, como converter segundos para dias, ($60 \times 60 \times 24 = 8,64 \times 10^4$), gramas para quilogramas, (10^3) e considerando ($1\text{MeV} = 1,602 \times 10^{-13}\text{J}$), tem-se

$$Cte = 8,64 \times 10^4 \times 10^3 \times 1,602 \times 10^{-13} = 1,384128 \times 10^{-5} \quad (14)$$

e considerando que $Gy = J/Kg$, a Equação (13) pode ser reescrita como:

$$\left[\frac{\text{Gy}}{\text{dia}}\right] = [\#] \times \left[\frac{\text{nêutrons}}{\text{dia}}\right] \times \left[\frac{\text{átomos de Boro}}{\text{Kg}}\right] \times [\text{J}]. \quad (15)$$

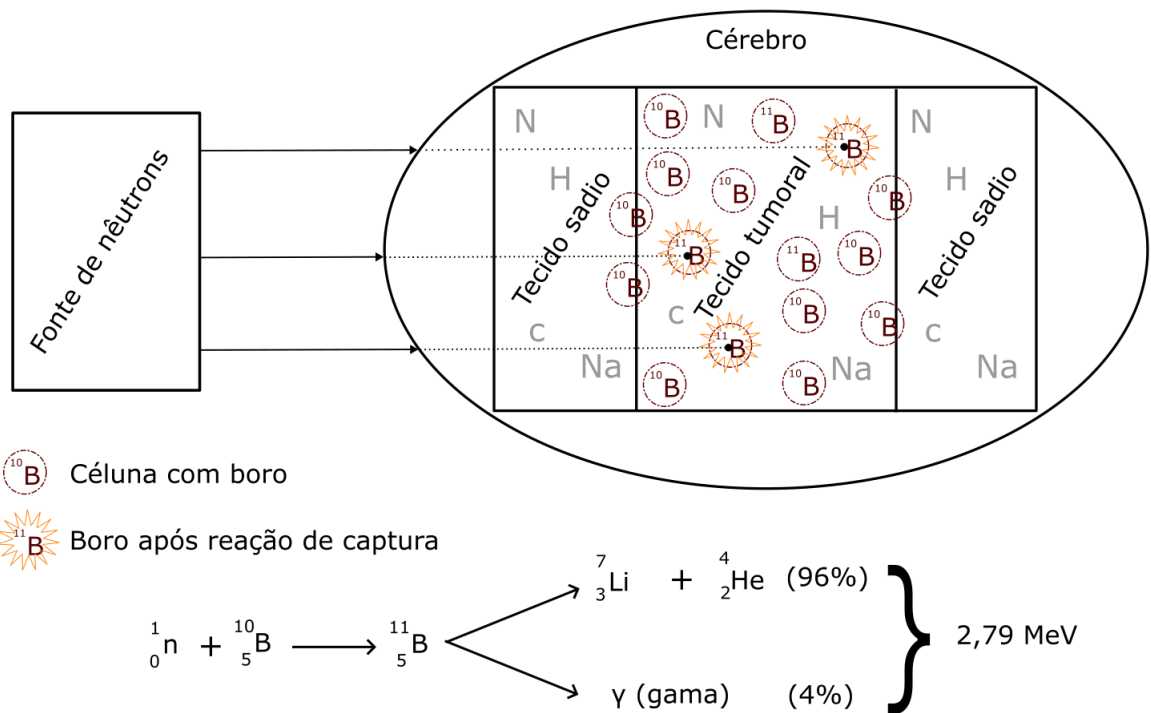


Figura 10 – Imagem ilustrativa do funcionamento da BNCT(b)

A Figura (10), ilustra o tratamento via BNCT, mostrando a liberação de energia após a captura neutrônica através do Boro.

2.1 Desenvolvimento da solução via método *Split* e simetrias

O modelo representado na Equação (5) é uma equação diferencial de reação-difusão que descreve a difusão líquida e a taxa de proliferação das células cancerígenas, a fim de testar a metodologia, inicialmente considera-se o modelo bidimensional com geometria cartesiana e termo de difusão D constante. Então, o modelo pode ser reescrito como:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} \right) + \rho C - RC. \quad (16)$$

Uma vez α e d conhecidos, por conveniência, considera-se $\rho - R = \lambda$ e faz-se a substituição $C = \tilde{C}e^{\lambda t}$. Então, tem-se

$$\frac{\partial \tilde{C}}{\partial t} e^{\lambda t} + \lambda \tilde{C} e^{\lambda t} = D \left(\frac{\partial^2 \tilde{C}}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \tilde{C}}{\partial y^2} \right) e^{\lambda t} + \lambda \tilde{C} e^{\lambda t}. \quad (17)$$

Simplificando os termos $\lambda \tilde{C} e^{\lambda t}$, dividindo ambos lados da equação por $e^{\lambda t}$ e lembrando que D é constante em todo domínio, a Equação (16) torna-se

$$\frac{\partial \tilde{C}}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 \tilde{C}}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \tilde{C}}{\partial y^2} \right). \quad (18)$$

Com o intuito de resolver a Equação (18) de forma exata, utilizam-se métodos baseados em simetrias, que são uma classe de técnicas usadas para resolver equações diferenciais parciais (EDPs). Eles são baseados na ideia de que a presença de simetrias em uma EDP pode ser usada para simplificar a solução. No entanto, nem todas as EDPs possuem simetrias, e nem todas as simetrias levam a soluções exatas. Cabe ressaltar que esses métodos são uma ferramenta valiosa, mas não constituem uma solução universal para a resolução de EDPs.

Todas as mudanças de variáveis que transformam soluções exatas de determinada equação diferencial em novas soluções ou em soluções equivalentes são denominadas simetrias de Lie admitidas pela equação, transformações auto-Bäcklund ou simplesmente simetrias. Pode-se utilizar diversas técnicas exatas desenvolvidas para obter simetrias, algumas vistas em Ibragimov (1995); Dattoli et al. (1998); Zwillinger (1992), ou até mesmo o método de substituição direta presente em Bluman; Kumei (1989). No entanto, faz-se necessária ao menos uma solução para dar início ao processo, a qual, entre outras formas, pode ser obtida por métodos baseados em *Split*.

No sentido de encontrar soluções exatas para a Equação (18), reescreve-se a

equação como

$$Lf = 0. \quad (19)$$

Na qual L é um operador linear que pode ser decomposto como $L = A - B$, onde A e B são também operadores diferenciais lineares que comutam, ou seja, $AB = BA$. Assim, obtém-se a equação

$$Af = Bf. \quad (20)$$

Aplicando o operador inverso de A , indicado por A^{-1} , à esquerda em ambos os membros da Equação (20), fica

$$A^{-1}Af = A^{-1}Bf. \quad (21)$$

Dessa forma, a Equação (19) resulta, após a adição do espaço nulo do operador A , na seguinte expressão:

$$f = A^{-1}Bf + h(A), \quad (22)$$

onde $h(A)$ é o espaço nulo de A , representado pelo conjunto de soluções da equação $Ah(A) = 0$. Reagrupando os termos que contém a função f , resulta em:

$$[I - A^{-1}B]f = h(A), \quad (23)$$

que resolvendo para f , ou seja, usando o inverso $[I - A^{-1}B]^{-1}$, fica

$$f = [I - A^{-1}B]^{-1}h(A) + h(I - A^{-1}B). \quad (24)$$

Note que se pode reescrever o inverso do operador que aparece na Equação (24) como uma série geométrica da forma

$$\frac{1}{I - A^{-1}B} = \sum_{k=0}^{\infty} (A^{-1}B)^k. \quad (25)$$

Considerando a restrição relativa à norma do operador $A^{-1}B$ com respeito à convergência da série, ou seja, $\|A^{-1}B\| < 1$, a solução é obtida na forma

$$f = \sum_{k=0}^{\infty} (A^{-1}B)^k h(A) + h(A^{-1}B). \quad (26)$$

Com o intuito de obter uma solução para a Equação (26), torna-se necessário escolher uma função que sirva de proposta para convergência da série, em outras palavras, uma função $\eta_0 \in h(A) \cap h(A^{-1}B)$, sendo $h(A^{-1}B)$ o espaço nulo de $A^{-1}B$.

Note que o termo $h(A^{-1}B)$ é redundante, pois vem de:

$$(A^{-1}B)h(A^{-1}B) = 0. \quad (27)$$

Uma vez escolhida essa função η_0 , a fim de converter a solução dada por série em uma soma finita, obtém-se as funções pertencentes ao espaço nulo de uma potência finita n do operador $A^{-1}B$, como uma série truncada

$$f = \sum_{k=0}^n (A^{-1}B)^k \eta_0, \quad (28)$$

que é sempre uma solução exata, pois todos os termos além de n são automaticamente nulos. Por essa razão, nenhuma questão sobre convergência surge ao longo do desenvolvimento da formulação proposta.

Além disso, a η_0 escolhida irá conter constantes arbitrárias suficientes para satisfazer as condições de contorno e iniciais do problema. Preferencialmente, deve iniciar como uma solução particular previamente conhecida que pertença aos espaços nulos mencionados, permitindo a geração de resultados ainda melhores após um pequeno número de iterações.

Para encontrar uma solução particular para a Equação (18) e, conseqüentemente, a função base para a estrutura de solução da η_0 , aplica-se um método matemático denominado *Split*. A ideia principal do método é decompor a EDP original em várias sub-EDPs, cada uma das quais pode ser resolvida separadamente. Essa decomposição é feita escolhendo cuidadosamente como dividir o operador diferencial da equação original em termos de seus diferentes componentes. Em síntese, consiste na decomposição da equação alvo em um sistema contendo, em geral, duas equações diferenciais auxiliares. Assim, torna-se possível elaborar algoritmos de resolução que exijam apenas conhecimentos básicos de cálculo, essencialmente derivação e integração. A ideia é usar o método de *Split* na busca de soluções exatas para o modelo proposto. Para encontrar um η_0 que satisfaça as condições pré-estabelecidas, reescreve-se os operadores A e B como

$$\begin{cases} A = \frac{\partial(\cdot)}{\partial t} \\ B = D \left(\frac{\partial^2(\cdot)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2(\cdot)}{\partial y^2} \right) \end{cases} \quad (29)$$

e, portanto,

$$A^{-1} = \int (\cdot) dt. \quad (30)$$

A resolução é feita igualando cada metade da equação original a uma fonte, que pode ser inicialmente constante ou mesmo nula, e a seguir resolvendo o sistema resultante. Para desmembrar a equação diferencial em um sistema de duas equações, começamos agrupando seus termos para que ela fique na forma $Af = Bf$, onde A

e B são operadores diferenciais. Escolhe-se um deles para ser facilmente inversível e ter seu espaço nulo conhecido. O critério para a separação está sendo aqui propositalmente simplificado e apropriado para condições desejáveis, de modo a permitir que o *Split* seja realizado sem restringir demasiadamente o espaço de soluções resultante. O *Split* baseia-se em aplicar a solução do sistema obtida na etapa (k) como fonte para a etapa seguinte ($k + 1$). Dessa forma, podemos obter diversas soluções exatas utilizando um processo da forma

$$\begin{cases} Af_{k+1} = f_k \\ Bf_{k+1} = f_k \end{cases}, \quad (31)$$

onde as funções f_k representam as soluções exatas da equação original. Para que seja possível aplicar o processo iterativo nas equações geradas pelo *Split*, é necessário verificar a comutatividade entre A e B , ou seja, se $[A, B] = 0$. De acordo com a escolha feita na Equação (29), percebe-se que $[A, B] = 0$. Logo, como os coeficientes de A e B comutam, pode-se então tomar para $k = 0$

$$\begin{cases} Af_1 = f_0 \\ Bf_1 = f_0 \end{cases}, \quad (32)$$

escolhendo $f_0 = 0$ e notando que o operador A é inversível e seu espaço nulo é conhecido, é possível encontrar uma solução para a equação referente ao operador A integrando a mesma com relação ao tempo e somando o espaço nulo correspondente. Portanto, temos uma função f_1 definida por

$$f_1 = g_1(x, y). \quad (33)$$

O próximo passo é aplicar a solução da Equação (33) na equação referente ao operador B , que resulta em

$$D \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} g_1(x, y) + \frac{\partial^2}{\partial y^2} g_1(x, y) \right) = 0. \quad (34)$$

A fim de solucionar a Equação (34), aplica-se um novo *Split*, considerando $D \neq 0$, tem-se

$$\begin{cases} \frac{\partial^2}{\partial x^2} g_1(x, y) = 0 \\ \frac{\partial^2}{\partial y^2} g_1(x, y) = 0 \end{cases}. \quad (35)$$

Integrando a primeira equação do sistema presente na Equação (35) duas vezes em

relação a variável x e resolvendo para $g_1(x, y)$, obtém-se a seguinte expressão:

$$g_1(x, y) = a_1(y)x + b_1(y), \quad (36)$$

substituindo a Equação (36) no segundo termo do sistema da Equação (35), tem-se

$$a_1''(y)x + b_1''(y) = 0. \quad (37)$$

A única maneira de satisfazer esta equação é fazendo $a_1''(y) = 0$ e $b_1''(y) = 0$. Dessa forma estas funções tornam-se

$$a_1(y) = c_1y + c_2 \quad e \quad b_1(y) = c_3y + c_4, \quad (38)$$

que fornecem uma solução da forma

$$f_1 = g_1(x, y) = c_1xy + c_2x + c_3y + c_4. \quad (39)$$

Uma vez encontrada esta solução, aplica-se o processo novamente, agora introduzindo a solução da Equação (39) como nova fonte. Logo, para $k = 1$, tem-se:

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} f_2 = c_1xy + c_2x + c_3y + c_4 \\ D \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} f_2 + \frac{\partial^2}{\partial y^2} f_2 \right) = c_1xy + c_2x + c_3y + c_4 \end{cases}. \quad (40)$$

Integrando a primeira equação do sistema (40) em relação a t , obtém-se:

$$f_2 = g_2(x, y, t) = c_1xyt + c_2xt + c_3yt + c_4t + g_3(x, y). \quad (41)$$

Com o intuito de resolver o segundo termo presente na Equação (40), faz-se um novo *Split*, que resulta no sistema

$$\begin{cases} D \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} f_2 \right) = \frac{1}{2} (c_1xy + c_2x + c_3y + c_4) \\ D \left(\frac{\partial^2}{\partial y^2} f_2 \right) = \frac{1}{2} (c_1xy + c_2x + c_3y + c_4) \end{cases}, \quad (42)$$

que rearranjando os termos torna-se

$$\begin{cases} \frac{\partial^2}{\partial x^2} f_2 = \frac{1}{2D} (c_1xy + c_2x + c_3y + c_4) \\ \frac{\partial^2}{\partial y^2} f_2 = \frac{1}{2D} (c_1xy + c_2x + c_3y + c_4) \end{cases}. \quad (43)$$

Então, as segundas derivadas ficam:

$$\frac{\partial^2}{\partial x^2} f_2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} (g_3(x, y)) = \frac{1}{2D} (c_1xy + c_2x + c_3y + c_4) \quad (44)$$

e

$$\frac{\partial^2}{\partial y^2} f_2 = \frac{\partial^2}{\partial y^2} (g_3(x, y)) = \frac{1}{2D} (c_1 xy + c_2 x + c_3 y + c_4) . \quad (45)$$

Note que, integrando $\frac{\partial^2}{\partial x^2} g_3(x, y)$ duas vezes com relação a x , resulta em

$$g_3(x, y) = \frac{1}{2D} \left(\frac{c_1}{6} x^3 y + \frac{c_2}{6} x^3 + \frac{c_3}{2} x^2 y + \frac{c_4}{2} x^2 + a_2(y)x + b_2(y) \right) , \quad (46)$$

que substituindo o valor de $g_3(x, y)$ em $\frac{\partial^2}{\partial y^2} g_3(x, y)$, resulta em

$$\frac{\partial^2}{\partial y^2} g_3(x, y) = \frac{1}{2D} (a_2''(y)x + b_2''(y)) = \frac{1}{2D} (c_1 xy + c_2 x + c_3 y + c_4) . \quad (47)$$

A Equação (47) é resolvida fazendo $a_2''(y) = c_1 y + c_2$ e $b_2''(y) = c_3 y + c_4$, que integrando em relação a y duas vezes, obtém-se:

$$a_2(y) = \frac{c_1 y^3}{6} + \frac{c_2 y^2}{2} + c_5 y + c_6 \quad e \quad b_2(y) = \frac{c_3 y^3}{6} + \frac{c_4 y^2}{2} + c_7 y + c_8 . \quad (48)$$

Ao substituírmos os valores encontrados de $a_2(y)$ e $b_2(y)$ na Equação (46), tem-se que $g_3(x, y)$ tem a seguinte forma

$$g_3(x, y) = \frac{1}{2D} \left[c_1 \left(\frac{x^3 y + xy^3}{6} \right) + c_2 \left(\frac{x^3 + 3xy^2}{6} \right) + c_3 \left(\frac{3x^2 y + y^3}{6} \right) + c_4 \left(\frac{x^2 + y^2}{2} \right) + c_5 xy + c_6 x + c_7 y + c_8 \right] . \quad (49)$$

Substituindo $g_3(x, y)$ na Equação (41), tem-se que f_2 resulta em

$$f_2 = g_2(x, y, t) = c_1 xyt + c_2 xt + c_3 yt + c_4 t + \frac{1}{2D} \left[c_1 \left(\frac{x^3 y + xy^3}{6} \right) + c_2 \left(\frac{x^3 + 3xy^2}{6} \right) + c_3 \left(\frac{3x^2 y + y^3}{6} \right) + c_4 \left(\frac{x^2 + y^2}{2} \right) + c_5 xy + c_6 x + c_7 y + c_8 \right] . \quad (50)$$

Pode-se perceber que cada iteração do método *Split* produz uma solução contendo um maior número de constantes arbitrárias do que a anterior. Para um grande número de problemas, este método pode ser aplicado até que se obtenha um número suficiente de constantes ou funções arbitrárias para satisfazer as condições de contorno em subdomínios ou até mesmo obter uma forma invariante de solução. Quanto maior for o número de constantes arbitrárias presentes na solução, mais ampla a classe de condições de contorno que podem ser satisfeitas, ou maior o sub-domínio sobre o qual a solução é válida. Cabe ressaltar que, uma vez substituído a Equação (50) na Série

(18), observa-se que para $k \geq 2$ os termos são nulos, o que mostra que para $k = 1$ temos uma outra solução exata para o problema.

No caso específico, a Equação (50) representa uma solução para a Equação (18). Isso pode ser verificado usando os resultados das Equações (44) e (45). Considerando que:

$$\frac{\partial f_2}{\partial t} = c_1xy + c_2x + c_3y + c_4, \quad (51)$$

verifica-se

$$\frac{\partial f_2}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 f_2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 f_2}{\partial y^2} \right), \quad (52)$$

que substituindo os termos resulta em

$$c_1xy + c_2x + c_3y + c_4 = D \left[\frac{1}{2D}(c_1xy + c_2x + c_3y + c_4) + \frac{1}{2D}(c_1xy + c_2x + c_3y + c_4) \right] \quad (53)$$

agrupando os termos:

$$c_1xy + c_2x + c_3y + c_4 = D \left[\frac{2}{2D}(c_1xy + c_2x + c_3y + c_4) \right], \quad (54)$$

o que simplifica para:

$$c_1xy + c_2x + c_3y + c_4 = c_1xy + c_2x + c_3y + c_4. \quad (55)$$

Logo, a equação é satisfeita e confirma que a solução encontrada é, de fato, válida para a Equação (18).

Além disso, observa-se que a solução proposta possui, em sua estrutura, combinações de soluções para a Equação (16), ou seja, as estruturas dos coeficientes c_n também representam soluções exatas.

Verifica-se a estrutura que acompanha c_1 como solução, pois,

$$c_1 \left(\frac{x^3y + xy^3}{12D} + xyt \right), \quad (56)$$

ou seja, admite-se como solução

$$\tilde{C}(x, y, t) = \frac{x^3y + xy^3}{12D} + xyt. \quad (57)$$

Percebe-se que as derivadas parciais resultam em,

$$\frac{\partial \tilde{C}}{\partial t} = xy, \quad (58)$$

$$\frac{\partial^2 \tilde{C}}{\partial x^2} = \frac{6xy}{12D} = \frac{xy}{2D} \quad (59)$$

e

$$\frac{\partial^2 \tilde{C}}{\partial y^2} = \frac{6xy}{12D} = \frac{xy}{2D}. \quad (60)$$

Logo,

$$xy = D \left(\frac{xy}{2D} + \frac{xy}{2D} \right) = D \left(\frac{2xy}{2D} \right) = xy, \quad (61)$$

o que mostra que a estrutura que acompanha c_1 é solução. De maneira análoga, obtêm-se soluções com as estruturas de c_2 e c_3 juntas, pois tem-se:

$$c_2 \left(\frac{x^3 + 3xy^2}{12D} + xt \right) + c_3 \left(\frac{3x^2y + y^3}{12D} + yt \right), \quad (62)$$

então, tem-se como solução

$$\tilde{C}(x, y, t) = \left(\frac{x^3 + 3xy^2}{12D} \right) + \left(\frac{3x^2y + y^3}{12D} \right) + xt + yt. \quad (63)$$

E as derivadas parciais resultam em,

$$\frac{\partial \tilde{C}}{\partial t} = x + y, \quad (64)$$

$$\frac{\partial^2 \tilde{C}}{\partial x^2} = \frac{6x}{12D} + \frac{6y}{12D} = \frac{x + y}{2D} \quad (65)$$

e

$$\frac{\partial^2 \tilde{C}}{\partial y^2} = \frac{6x}{12D} + \frac{6y}{12D} = \frac{x + y}{2D}, \quad (66)$$

logo,

$$x + y = D \left(\frac{x + y}{2D} + \frac{x + y}{2D} \right) = D \left(\frac{2(x + y)}{2D} \right) = x + y. \quad (67)$$

Resultado que observa-se também para a estrutura que acompanha c_4 , pois

$$c_4 \left(\frac{x^2 + y^2}{4D} + t \right), \quad (68)$$

ou seja, a solução mostra-se como

$$\tilde{C}(x, y, t) = \frac{x^2 + y^2}{4D} + t. \quad (69)$$

Suas derivadas parciais resultam em,

$$\frac{\partial \tilde{C}}{\partial t} = 1, \quad (70)$$

$$\frac{\partial^2 \tilde{C}}{\partial x^2} = \frac{1}{2D} \quad (71)$$

e

$$\frac{\partial^2 \tilde{C}}{\partial y^2} = \frac{1}{2D}. \quad (72)$$

Logo,

$$1 = D \left(\frac{1}{2D} + \frac{1}{2D} \right) = \frac{2D}{2D} = 1. \quad (73)$$

Uma vez que se tem a solução para \tilde{C} , volta-se a considerar a Equação (16). Substituindo $C = \tilde{C}e^{\lambda t}$, admite-se como solução:

$$\begin{aligned} C(x, y, t) = & c_1 \left(\frac{x^3 y + xy^3}{12D} + xyt \right) e^{\lambda t} + c_2 \left(\frac{x^3 + 3xy^2}{12D} + xt \right) e^{\lambda t} + \\ & c_3 \left(\frac{3x^2 y + y^3}{12D} + yt \right) e^{\lambda t} + c_4 \left(\frac{x^2 + y^2}{4D} + t \right) e^{\lambda t} + c_5 xy e^{\lambda t} + c_6 x e^{\lambda t} + c_7 y e^{\lambda t} + c_8 e^{\lambda t}, \end{aligned} \quad (74)$$

que, resolvendo para as derivadas parciais, obtém-se:

$$\begin{aligned} \frac{\partial C}{\partial t} = & c_1 \left[xy e^{\lambda t} + \left(\frac{x^3 y + xy^3}{12D} + xyt \right) \lambda e^{\lambda t} \right] + c_2 \left[x e^{\lambda t} + \left(\frac{x^3 + 3xy^2}{12D} + xt \right) \lambda e^{\lambda t} \right] + \\ & c_3 \left[y e^{\lambda t} + \left(\frac{3x^2 y + y^3}{12D} + yt \right) \lambda e^{\lambda t} \right] + c_4 \left[e^{\lambda t} + \left(\frac{x^2 + y^2}{4D} + t \right) \lambda e^{\lambda t} \right] + \\ & c_5 xy \lambda e^{\lambda t} + c_6 x \lambda e^{\lambda t} + c_7 y \lambda e^{\lambda t} + c_8 \lambda e^{\lambda t}, \end{aligned} \quad (75)$$

$$\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} = c_1 \left(\frac{xy}{2D} \right) e^{\lambda t} + c_2 \left(\frac{x}{2D} \right) e^{\lambda t} + c_3 \left(\frac{y}{2D} \right) e^{\lambda t} + \frac{c_4}{2D} e^{\lambda t} \quad (76)$$

e

$$\frac{\partial^2 C}{\partial y^2} = c_1 \left(\frac{xy}{2D} \right) e^{\lambda t} + c_2 \left(\frac{x}{2D} \right) e^{\lambda t} + c_3 \left(\frac{y}{2D} \right) e^{\lambda t} + \frac{c_4}{2D} e^{\lambda t}. \quad (77)$$

Portanto, fica-se com

$$\begin{aligned}
 & c_1 \left[xy e^{\lambda t} + \left(\frac{x^3 y + xy^3}{12D} + xyt \right) \lambda e^{\lambda t} \right] + c_2 \left[x e^{\lambda t} + \left(\frac{x^3 + 3xy^2}{12D} + xt \right) \lambda e^{\lambda t} \right] + \\
 & c_3 \left[y e^{\lambda t} + \left(\frac{3x^2 y + y^3}{12D} + yt \right) \lambda e^{\lambda t} \right] + c_4 \left[e^{\lambda t} + \left(\frac{x^2 + y^2}{4D} + t \right) \lambda e^{\lambda t} \right] + \\
 & c_5 xy \lambda e^{\lambda t} + c_6 x \lambda e^{\lambda t} + c_7 y \lambda e^{\lambda t} + c_8 \lambda e^{\lambda t} = 2D \left[c_1 \left(\frac{xy}{2D} \right) e^{\lambda t} + c_2 \left(\frac{x}{2D} \right) e^{\lambda t} + \right. \\
 & \left. c_3 \left(\frac{y}{2D} \right) e^{\lambda t} + \frac{c_4}{2D} e^{\lambda t} \right] + \lambda C,
 \end{aligned} \tag{78}$$

que, simplificando, rearranjando os termos e substituindo a expressão de C , obtém-se:

$$\begin{aligned}
 & c_1 \left[xy e^{\lambda t} + \left(\frac{x^3 y + xy^3}{12D} + xyt \right) \lambda e^{\lambda t} \right] + c_2 \left[x e^{\lambda t} + \left(\frac{x^3 + 3xy^2}{12D} + xt \right) \lambda e^{\lambda t} \right] + \\
 & c_3 \left[y e^{\lambda t} + \left(\frac{3x^2 y + y^3}{12D} + yt \right) \lambda e^{\lambda t} \right] + c_4 \left[e^{\lambda t} + \left(\frac{x^2 + y^2}{4D} + t \right) \lambda e^{\lambda t} \right] + \\
 & c_5 xy \lambda e^{\lambda t} + c_6 x \lambda e^{\lambda t} + c_7 y \lambda e^{\lambda t} + c_8 \lambda e^{\lambda t} = c_1 xy e^{\lambda t} + c_2 x e^{\lambda t} + c_3 y e^{\lambda t} + c_4 e^{\lambda t} + \\
 & c_1 \left(\frac{x^3 y + xy^3}{12D} + xyt \right) \lambda e^{\lambda t} + c_2 \left(\frac{x^3 + 3xy^2}{12D} + xt \right) \lambda e^{\lambda t} + \\
 & c_3 \left(\frac{3x^2 y + y^3}{12D} + yt \right) \lambda e^{\lambda t} + c_4 \left(\frac{x^2 + y^2}{4D} + t \right) \lambda e^{\lambda t} + \\
 & c_5 xy \lambda e^{\lambda t} + c_6 x \lambda e^{\lambda t} + c_7 y \lambda e^{\lambda t} + c_8 \lambda e^{\lambda t},
 \end{aligned} \tag{79}$$

o que demonstra que a solução é exata.

De maneira análoga ao que foi obtido em \tilde{C} , a solução C possui em sua estrutura combinações de soluções para a Equação (16). Para c_1 , tem-se,

$$c_1 \left(\frac{x^3 y + xy^3}{12D} + xyt \right) e^{\lambda t}, \tag{80}$$

então,

$$C(x, y, t) = \left(\frac{x^3 y + xy^3}{12D} + xyt \right) e^{\lambda t}. \tag{81}$$

Percebe-se que as derivadas parciais resultam em,

$$\frac{\partial C}{\partial t} = xy e^{\lambda t} + \left(\frac{x^3 y + xy^3}{12D} + xyt \right) \lambda e^{\lambda t}, \tag{82}$$

$$\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} = \frac{6xy}{12D} e^{\lambda t} = \frac{xy}{2D} e^{\lambda t} \quad (83)$$

e

$$\frac{\partial^2 C}{\partial y^2} = \frac{6xy}{12D} e^{\lambda t} = \frac{xy}{2D} e^{\lambda t}. \quad (84)$$

Logo,

$$\begin{aligned} xy e^{\lambda t} + \left(\frac{x^3 y + xy^3}{12D} + xyt \right) \lambda e^{\lambda t} &= D \left(\frac{xy}{2D} + \frac{xy}{2D} \right) e^{\lambda t} + \lambda C = \\ D \left(\frac{2xy}{2D} \right) e^{\lambda t} + \lambda C &= D \left(\frac{2xy}{2D} \right) e^{\lambda t} + \left(\frac{x^3 y + xy^3}{12D} + xyt \right) \lambda e^{\lambda t} = \\ xy e^{\lambda t} + \left(\frac{x^3 y + xy^3}{12D} + xyt \right) \lambda e^{\lambda t}, \end{aligned} \quad (85)$$

o que mostra que a estrutura que acompanha c_1 é solução. De mesma forma, tem-se a solução com as estruturas de c_2 e c_3 juntas, ou seja,

$$c_2 \left(\frac{x^3 + 3xy^2}{12D} + xt \right) e^{\lambda t} + c_3 \left(\frac{3x^2 y + y^3}{12D} + yt \right) e^{\lambda t}, \quad (86)$$

então, tem-se como solução

$$C(x, y, t) = \left[\left(\frac{x^3 + 3xy^2}{12D} \right) + \left(\frac{3x^2 y + y^3}{12D} \right) + xt + yt \right] e^{\lambda t}. \quad (87)$$

E as derivadas parciais resultam em,

$$\frac{\partial C}{\partial t} = (x + y) e^{\lambda t} + \left[\left(\frac{x^3 + 3xy^2}{12D} \right) + \left(\frac{3x^2 y + y^3}{12D} \right) + xt + yt \right] \lambda e^{\lambda t}, \quad (88)$$

$$\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} = \left(\frac{6x}{12D} + \frac{6y}{12D} \right) e^{\lambda t} = \left(\frac{x + y}{2D} \right) e^{\lambda t} \quad (89)$$

e

$$\frac{\partial^2 C}{\partial y^2} = \left(\frac{6x}{12D} + \frac{6y}{12D} \right) e^{\lambda t} = \left(\frac{x + y}{2D} \right) e^{\lambda t}, \quad (90)$$

logo,

$$\begin{aligned}
 (x+y)e^{\lambda t} + \left[\left(\frac{x^3 + 3xy^2}{12D} \right) + \left(\frac{3x^2y + y^3}{12D} \right) + xt + yt \right] \lambda e^{\lambda t} = \\
 D \left(\frac{x+y}{2D} + \frac{x+y}{2D} \right) e^{\lambda t} + \lambda C = D \left(\frac{2(x+y)}{2D} \right) e^{\lambda t} + \lambda C = \\
 D \left(\frac{2(x+y)}{2D} \right) e^{\lambda t} + \left[\left(\frac{x^3 + 3xy^2}{12D} \right) + \left(\frac{3x^2y + y^3}{12D} \right) + xt + yt \right] \lambda e^{\lambda t} = \\
 (x+y)e^{\lambda t} + \left[\left(\frac{x^3 + 3xy^2}{12D} \right) + \left(\frac{3x^2y + y^3}{12D} \right) + xt + yt \right] \lambda e^{\lambda t}.
 \end{aligned} \tag{91}$$

Por fim, observa-se o resultado para a estrutura que acompanha c_4 ,

$$c_4 \left(\frac{x^2 + y^2}{4D} + t \right) e^{\lambda t}, \tag{92}$$

então tem-se a solução como

$$C(x, y, t) = \left(\frac{x^2 + y^2}{4D} + t \right) e^{\lambda t}. \tag{93}$$

Suas derivadas parciais resultam em,

$$\frac{\partial C}{\partial t} = e^{\lambda t} + \left(\frac{x^2 + y^2}{4D} + t \right) \lambda e^{\lambda t}, \tag{94}$$

$$\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} = \frac{1}{2D} e^{\lambda t} \tag{95}$$

e

$$\frac{\partial^2 C}{\partial y^2} = \frac{1}{2D} e^{\lambda t}. \tag{96}$$

Logo,

$$\begin{aligned}
 e^{\lambda t} + \left(\frac{x^2 + y^2}{4D} + t \right) \lambda e^{\lambda t} = D \left(\frac{1}{2D} + \frac{1}{2D} \right) e^{\lambda t} + \lambda C = \\
 D \left(\frac{1}{2D} + \frac{1}{2D} \right) e^{\lambda t} + \lambda C = \frac{2}{2} e^{\lambda t} + \lambda C = e^{\lambda t} + \left(\frac{x^2 + y^2}{4D} + t \right) \lambda e^{\lambda t}.
 \end{aligned} \tag{97}$$

3 RESULTADOS

Neste capítulo, faz-se uma análise qualitativa e quantitativa do modelo proposto com a solução obtida através da metodologia utilizada. Para isso, apresentam-se resultados obtidos para o modelo proposto por Rockne et al. (2009), de acordo com as condições descritas no Capítulo 2, ou seja, com o coeficiente de difusão constante, sem e com o termo de atenuação referente à terapia, e com condições de contorno nulas, além de uma C_0 em $t = 0$. Uma vez que o presente trabalho propõe uma solução exata para um problema que vem sendo tratado numericamente, observam-se os trabalhos de Harpold; Alvord jr.; Swanson (2007) e de Khatiwada (2016), que mostram que a distribuição de células cancerígenas tem um perfil muito próximo ao de uma função Gaussiana. Por isso, com o propósito de simular a concentração de células tumorais, utiliza-se a solução baseada na estrutura do coeficiente c_4 .

Implementa-se a solução em código Python, utilizando um domínio retangular de 2 cm^2 , normalizado e definido de -1 cm até 1 cm . Também considera-se que o crescimento tumoral nunca irá transpor o retângulo estipulado, ou seja, uma condição de contorno nula nas fronteiras. Uma vez que o desenvolvimento do crescimento tumoral depende da existência de uma concentração inicial de gliomas, considera-se como concentração inicial o valor de $0,09$ células por mm^3 . Em um primeiro caso, utiliza-se um intervalo de tempo de 0 até 365 dias, logo após, faz-se a simulação do crescimento tumoral em 30 dias e, por fim, tem-se os resultados anual e mensal com o tratamento por BNCT.

3.1 Análise do crescimento celular anual sem o tratamento de BNCT

Primeiramente, para os parâmetros D e ρ foram utilizados os valores de acordo com os trabalhos de Rockne et al. (2009), que fazem uma estimativa computacional de acordo com dados obtidos do tratamento de 29 tumores. Esses dados mostram um intervalo aceitável para os valores do coeficiente de difusão líquida dos gliomas de 6 até $324\text{ mm}^2/\text{ano}$ e de 1 até $32/\text{ano}$ para o termo de proliferação de células tu-

morais. Para a simulação deste caso, foram considerados os valores estimados por Harpold; Alvord jr.; Swanson (2007), que utilizaram dados obtidos de 70 pacientes, fazendo uma estimativa para os valores de forma a considerar $D = 1,43 \text{ mm}^2/\text{ano}$ e $\rho = 16,25/\text{ano}$. Ressalta-se que a difusão líquida das células dos gliomas e a proliferação das células tumorais dependem de parâmetros biológicos individuais, variando, portanto, de maneira única para cada paciente.

De acordo com as condições citadas, obtiveram-se os resultados descritos na Tabela (2) e nas Figuras (11) e (12).

Tabela 2 – Tabela de Concentração ao longo de um ano.

Intervalo de tempo	Concentração de células tumorais por mm^3
0 dia	0,09
36 dias	1,21
73 dias	11,46
109 dias	94,74
146 dias	728,53
182 dias	5.357,61
219 dias	38.223,59
255 dias	266.785,10
328 dias	1.831.348,28
365 dias	12.408.509,67

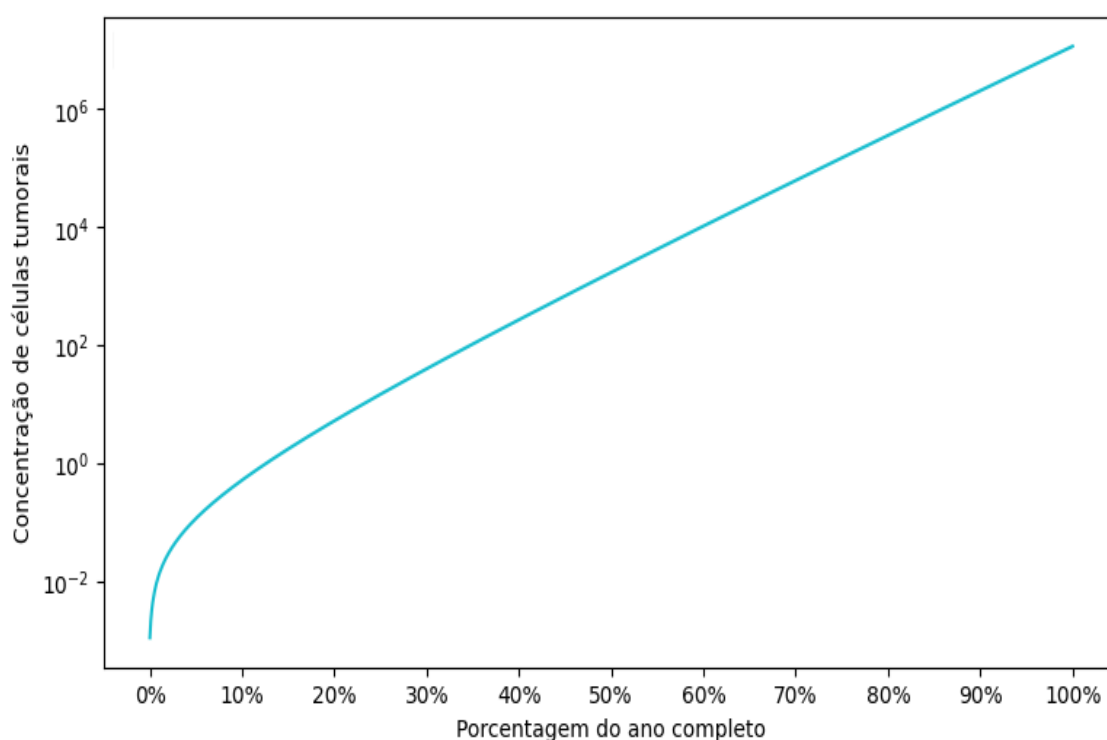


Figura 11 – Concentração celular tumoral ao longo de um ano em escala logarítmica.

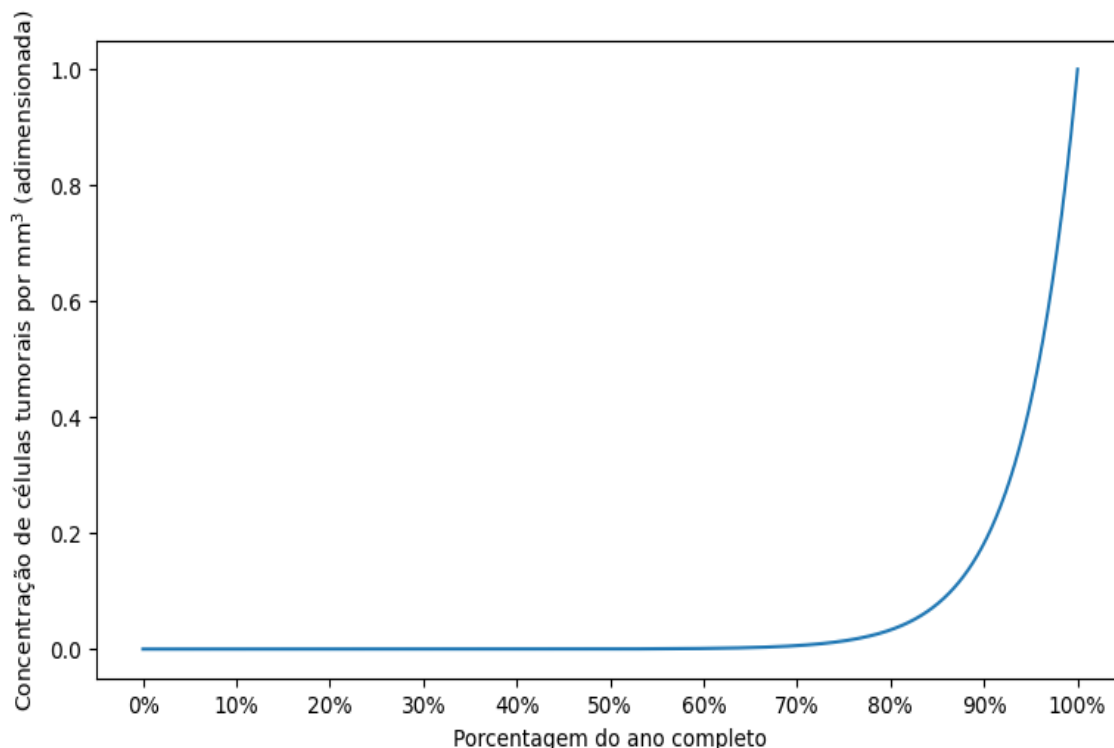


Figura 12 – Concentração celular tumoral ao longo de um ano (adimensional).

Observa-se que a concentração de células tumorais cresce ao longo de todo o tempo observado, mostrando um crescimento significativo comparado aos dias iniciais, assim indo ao encontro com os resultados presentes na literatura, dados também vistos na Figura (11). A figura (12) mostra a concentração celular tumoral ao longo de um ano normalizada pelo maior valor.

O modelo indica um crescimento exponencial a partir de aproximadamente o centésimo dia, o que era esperado, considerando que o modelo proposto não inclui o termo de atenuação relacionado ao tratamento com BNCT. No gráfico da solução, conforme mostrado na Figura (13), verifica-se que a solução mantém a similaridade a um perfil Gaussiano, esperado nas duas dimensões, além disso, é simétrico com relação às direções x e y , respeitando a condição de contorno, e apresentando seu ponto máximo de concentração no centro.

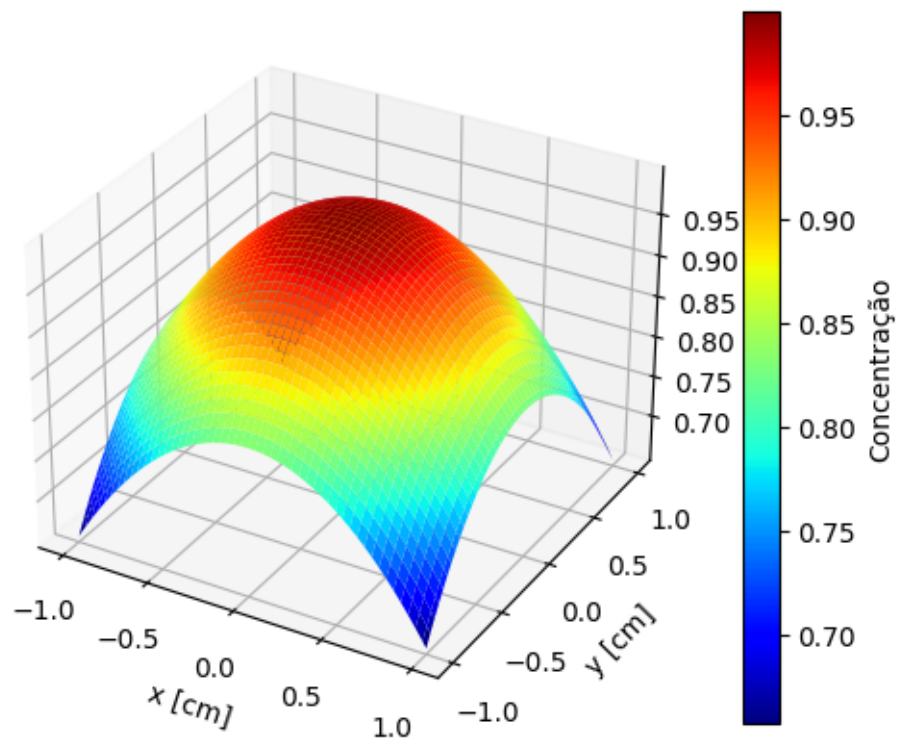


Figura 13 – Representação da Solução Normalizada em $t = 365$ dias.

Seguem as curvas de nível da Figura (13), mostrando a evolução nos intervalos de tempo de 0, 120, 240 e 365 dias.

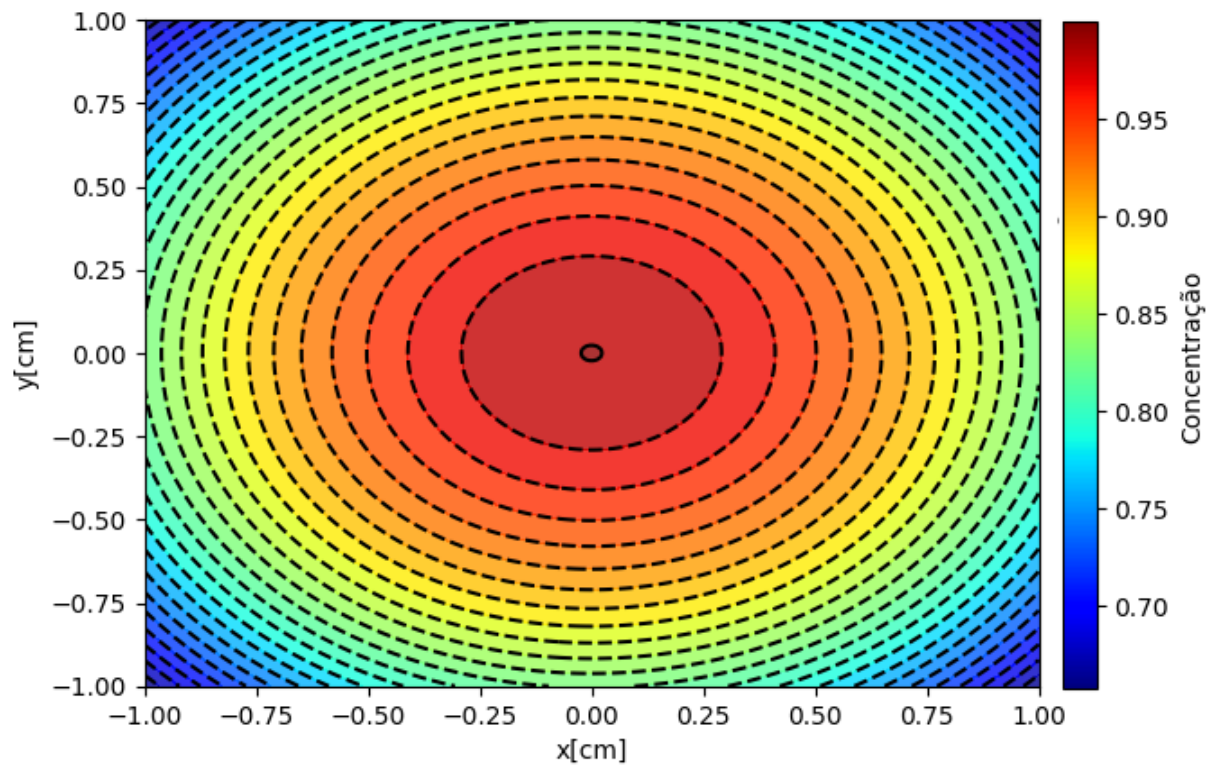


Figura 14 – Representação da curva de nível com C_0 em $t = 0$ dia.

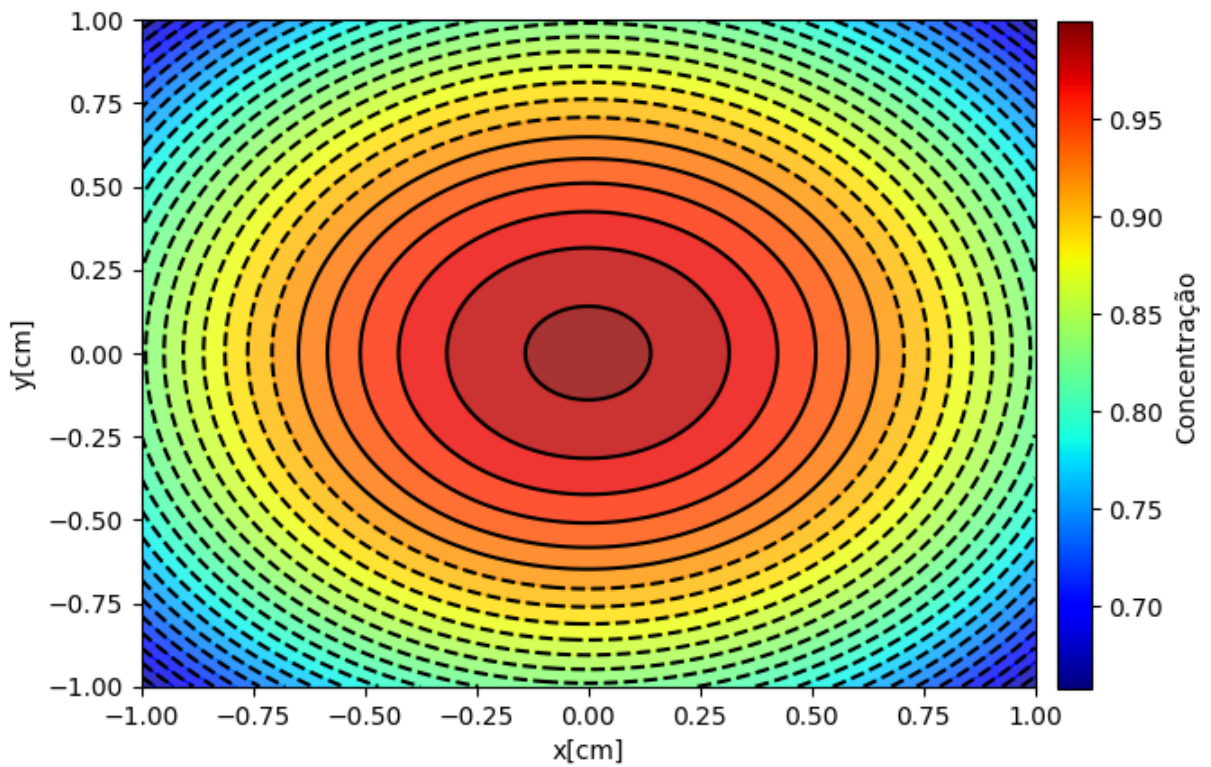


Figura 15 – Representação da curva de nível com C_0 em $t = 120$ dias.

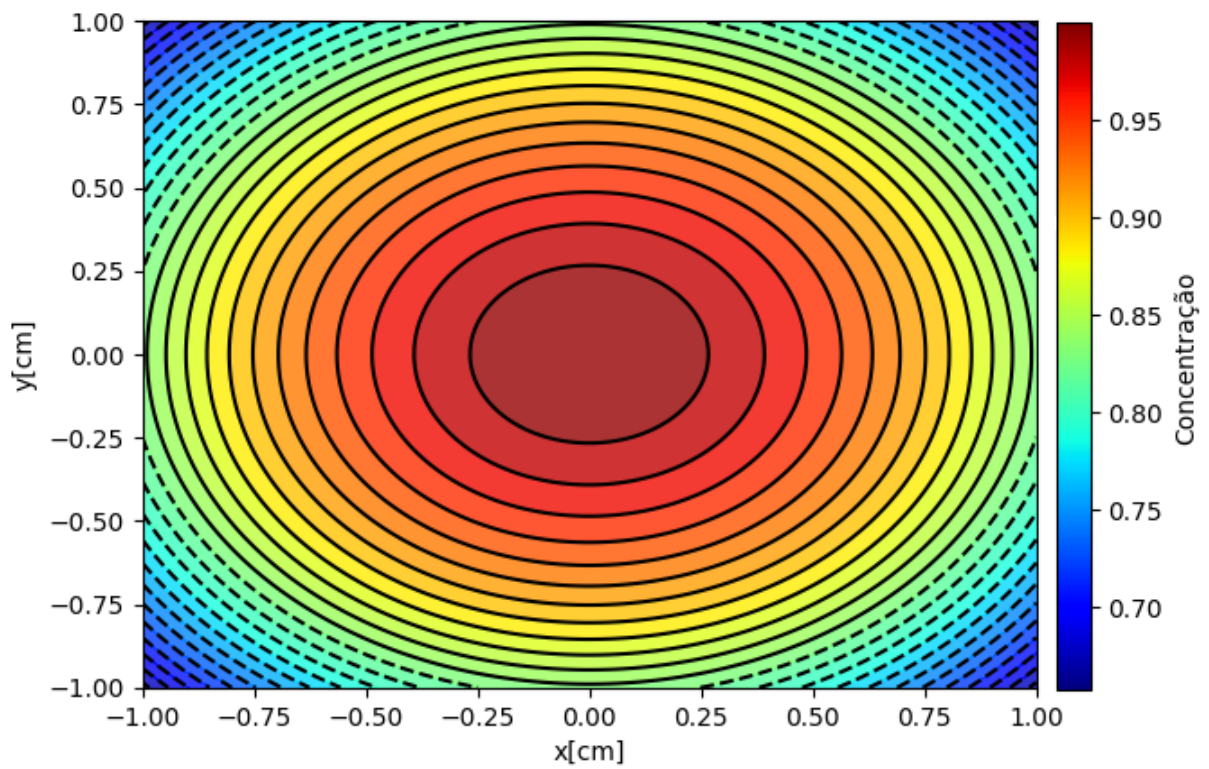


Figura 16 – Representação da curva de nível com C_0 em $t = 240$ dias.

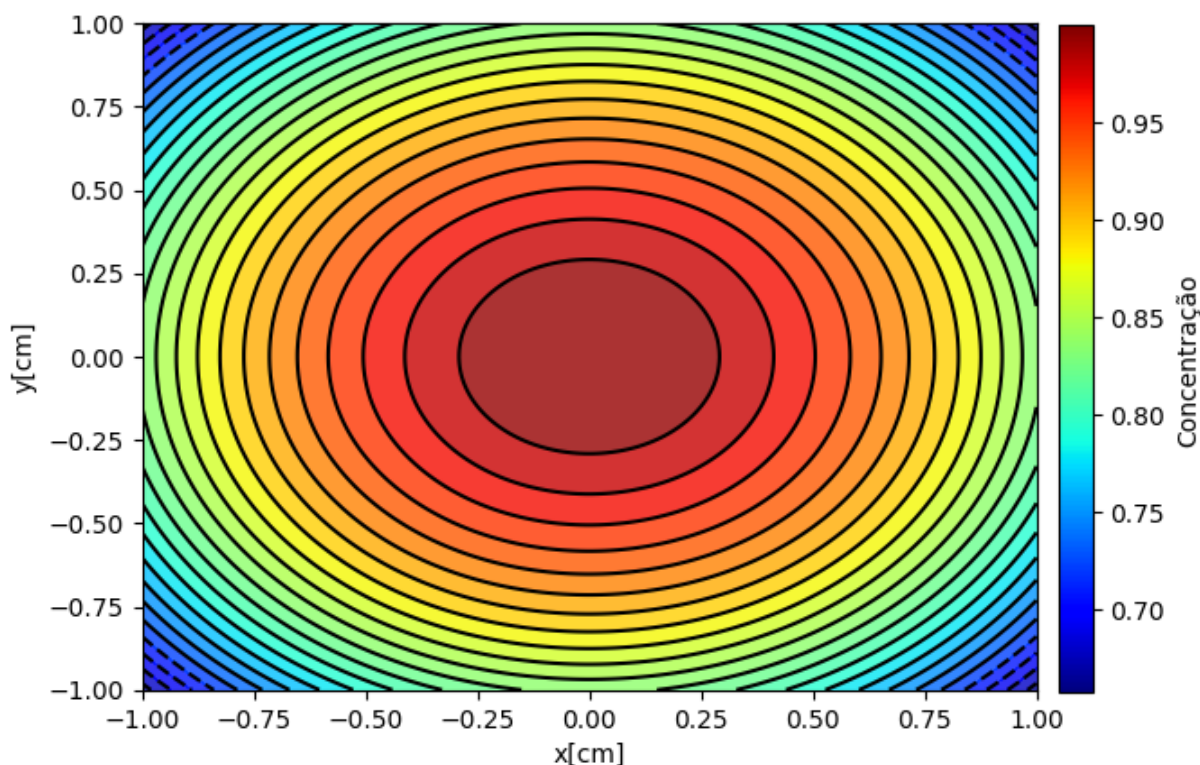


Figura 17 – Representação da curva de nível com C_0 em $t = 365$ dias.

3.2 Análise do crescimento celular tumoral mensal

Conhecendo o crescimento tumoral anual, propõe-se fazer uma simulação da concentração tumoral mensal. Para isso, utiliza-se dados para o coeficiente de difusão $D = 0,0013 \text{ mm}^2/\text{dia}$ e para a taxa de proliferação $\rho = 0,012/\text{dia}$, de acordo com o que foi observado em Powathil et al. (2007).

A partir das simulações, foram obtidos os dados descritos na Tabela (3) e nas Figuras (18) e (19).

Tabela 3 – Tabela de Concentração ao longo de um mês.

Intervalo de tempo	Concentração de células tumorais por mm^3
0 dia	0,09100
3 dias	0,09501
6 dias	0,19424
9 dias	0,29472
12 dias	0,39645
15 dias	0,49640
18 dias	0,59862
21 dias	0,70006
24 dias	0,80175
27 dias	0,90267
30 dias	1,00586

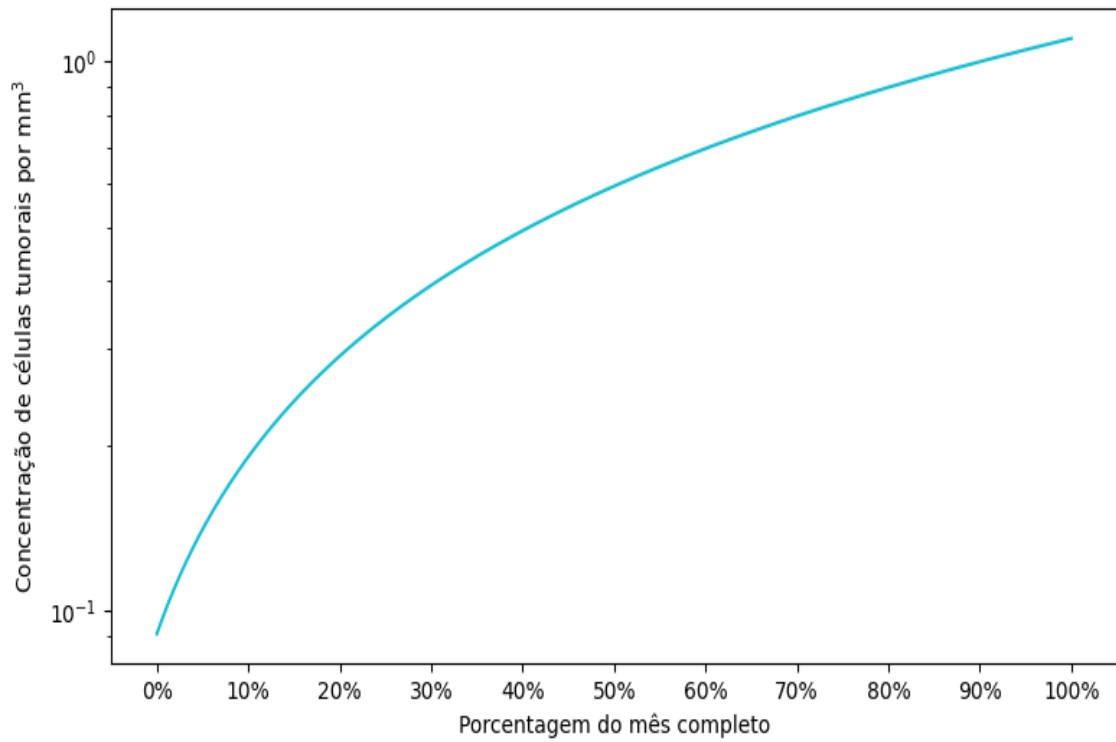


Figura 18 – Crescimento tumoral mensal em escala logarítmica.

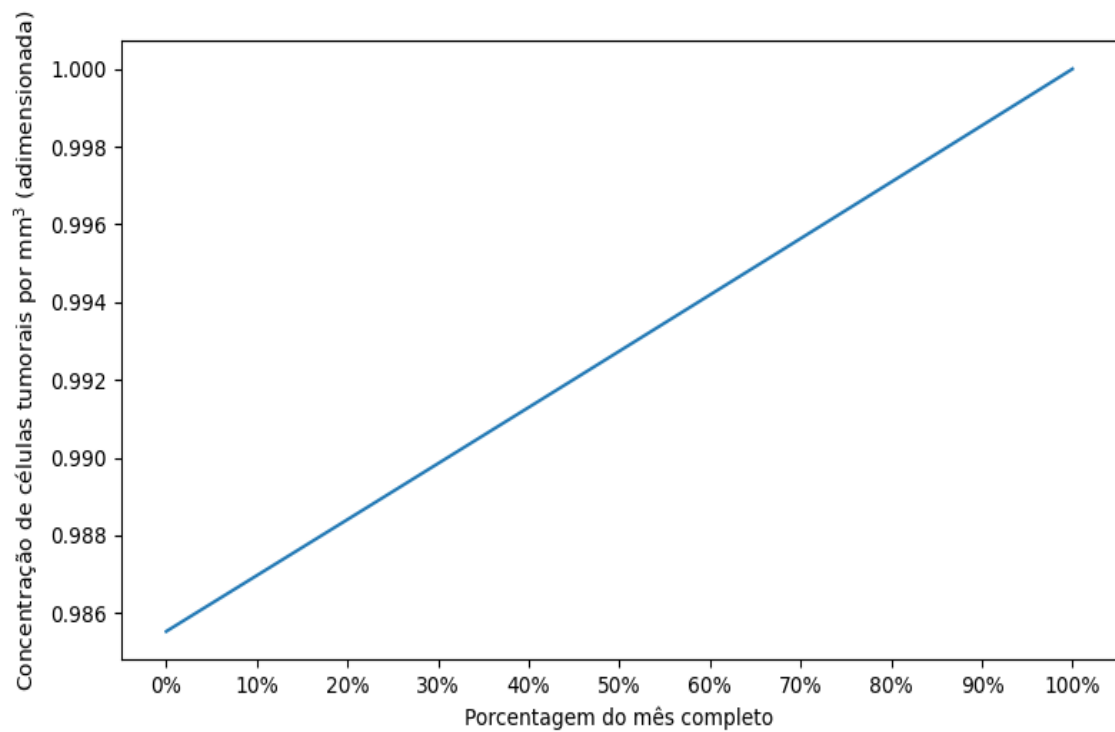


Figura 19 – Crescimento tumoral mensal (adimensional).

Os resultados obtidos para a simulação do crescimento celular tumoral mensal mostram-se de acordo com o esperado. Na simulação do crescimento celular tumoral

anual, a concentração para 36 dias foi de 1,21 células por mm^3 , enquanto, ao final dos 30 dias da simulação mensal, a taxa foi de 1,00586 células por mm^3 .

3.3 Análise do crescimento celular anual com o tratamento de BNCT

Uma vez que tem-se os termos responsáveis pela atenuação do crescimento de células tumorais referente ao tratamento com BNCT, faz-se a análise da taxa de crescimento tumoral anual considerando o tratamento.

Para isso, usou-se os seguintes parâmetros para o cálculo dos termos de d (dose absorvida):

- $\phi = 10^9$ [nêutrons/ cm^2s], de acordo com Coderre; Morris (1999);
- $\sigma = 3,840 \times 10^{-24}$ [cm^2], visto em Lamarsh (2002);
- $E_t = 2,79$ [MeV], conforme Marashi (2000);
- $NT = 30$ [ppm], que é considerada a proporção da distribuição da concentração de átomos de boro no tecido tumoral, visto em Marashi (2000).

Para utilizar os valores de ppm (parte por milhão), fez-se as seguintes conversões:

$$\left(\frac{mg}{m^3} = \frac{ppm \times \text{peso molecular}}{24,45}\right) \text{ e } \left(\frac{mg \times 10^3}{m^3/10^9} = \frac{g}{mm^3}\right).$$

Na Tabela (4) e na Figura (20) mostram-se os dados referente ao crescimento anual das células tumorais sob o efeito do tratamento de BNCT.

Tabela 4 – Tabela de Concentração ao longo de um ano sob efeito da BNCT

Intervalo de tempo	Concentração de células tumorais por mm^3
0 dia	0,09109
36 dias	0,09548
73 dias	0,21526
109 dias	0,36053
146 dias	0,53587
182 dias	0,73992
219 dias	0,98327
255 dias	1,27272
328 dias	1,99761
365 dias	2,45957

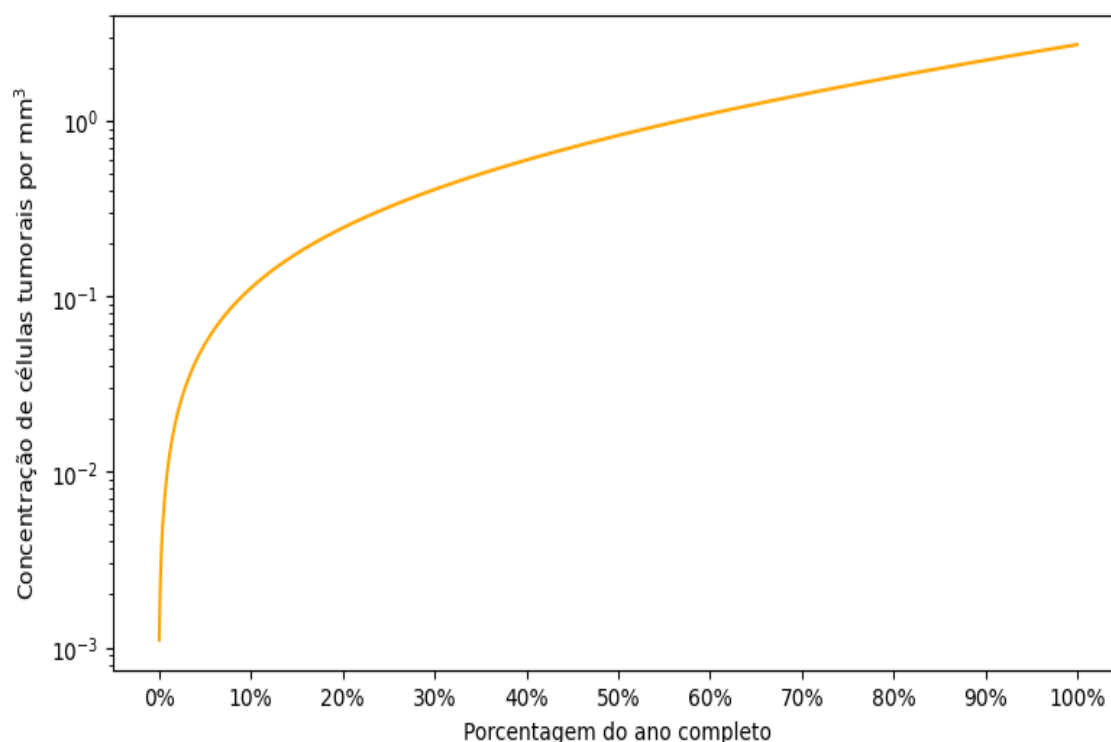


Figura 20 – Crescimento celular tumoral anual sob efeito de BNCT em escala logarítmica.

Percebe-se que o crescimento celular tumoral ao longo de um ano mostrou-se consideravelmente menor sob o efeito do tratamento de BNCT. Resultado que pode ser visto na Tabela (5) e Figura (21), onde faz-se uma comparação entre o crescimento celular anual, sem e com o tratamento.

Tabela 5 – Comparação da concentração anual, com e sem a influência da terapia BNCT.

Intervalo de tempo	Concentração sem BNCT	Concentração sob BNCT
0 dia	0,09109	0,09109
36 dias	1,21	0,09548
73 dias	11,46	0,21526
109 dias	94,74	0,36053
146 dias	728,53	0,53587
182 dias	5.357,61	0,73992
219 dias	38.223,59	0,98327
255 dias	266.785,10	1,27272
328 dias	1.831.348,28	1,99761
365 dias	12.408.509,67	2,45957

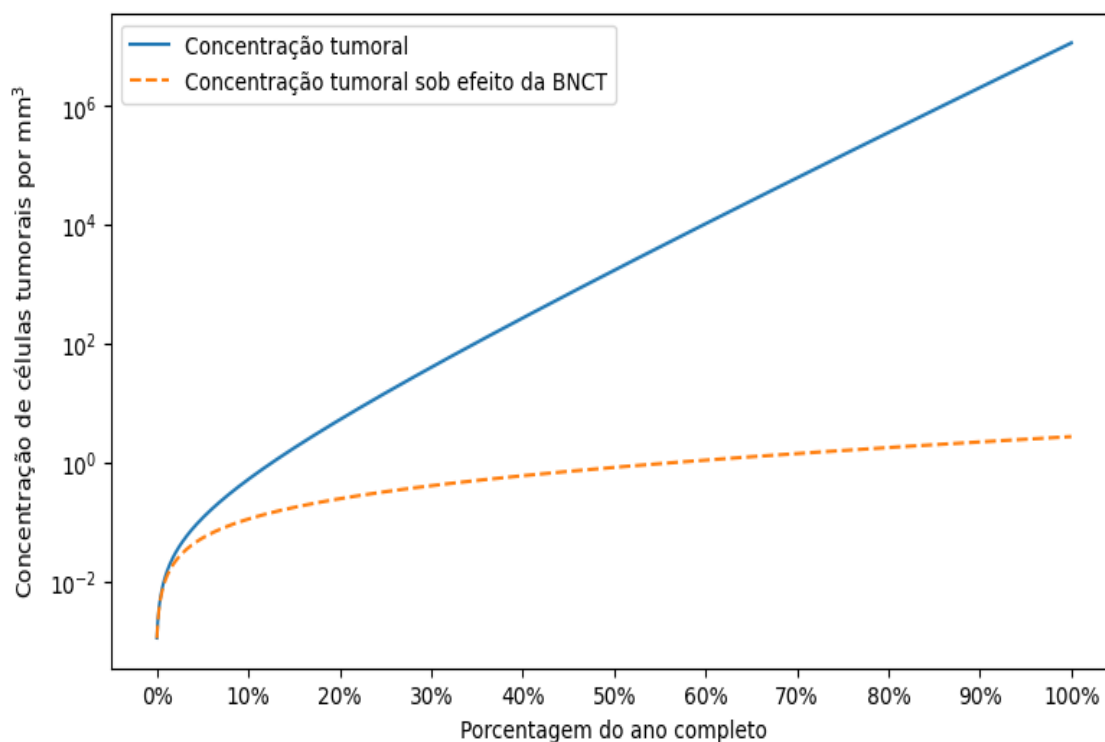


Figura 21 – Comparação do crescimento celular tumoral anual mostrando-se a influência do tratamento da BNCT.

Observa-se que, após dois meses, os resultados do tratamento já atenuam o crescimento celular tumoral de forma considerável. Sem o tratamento, a concentração celular tumoral ao final de um ano foi de 12.408.509,67 e com o tratamento foi de 2,45957, assim, percebe-se a relevância do tratamento de BNCT.

Na Figura (22) tem-se os resultados adimensionais do crescimento anual sob o tratamento de BNCT, logo após, na Figura (23), a comparação dos resultados, com e sem tratamento, adimensionais para o ano completo.

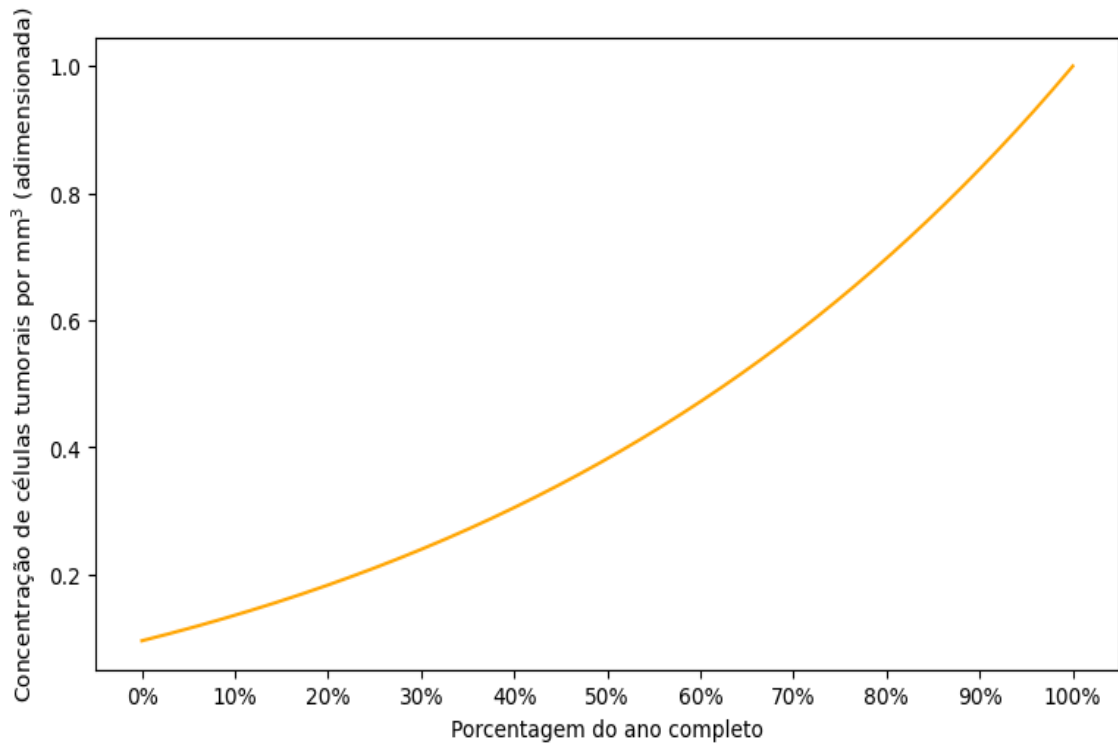


Figura 22 – Crescimento celular tumoral anual sob efeito do BNCT (adimensional).

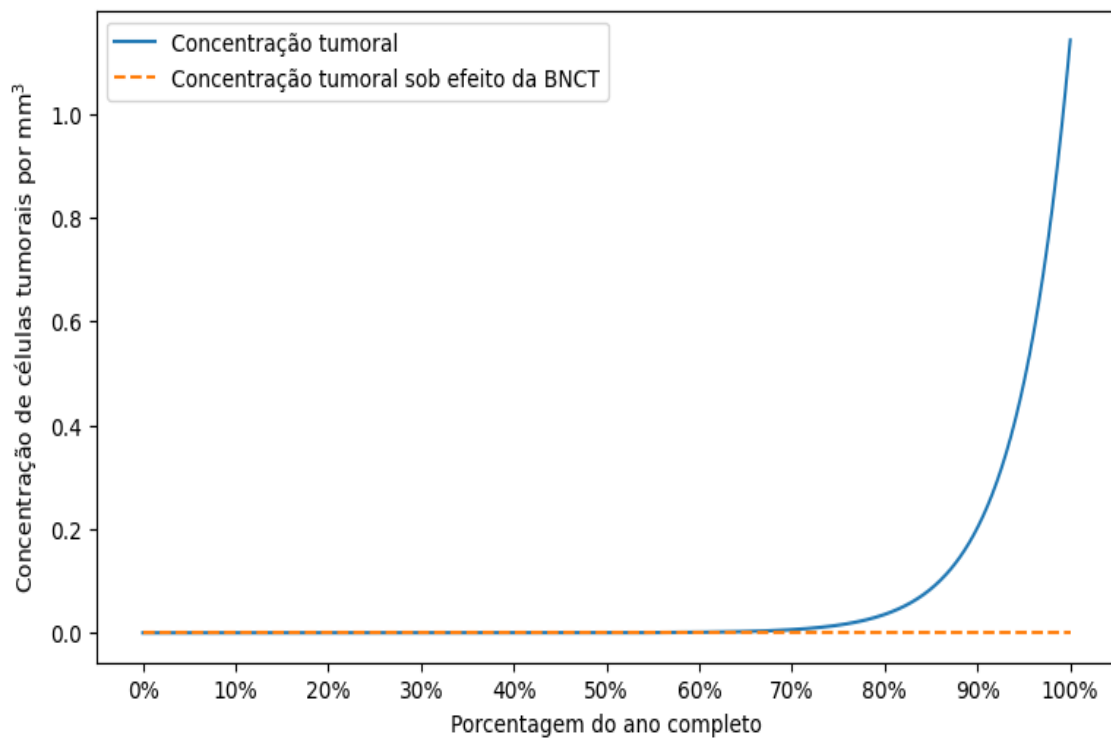


Figura 23 – Comparação do crescimento celular tumoral anual sob efeito do BNCT (adimensional).

Através dos resultados mostrados na Figura (23), pode-se concluir que o trata-

mento de BNCT atenua o crescimento celular tumoral de forma notável, assim, por consequência, aumentando a expectativa de vida do paciente.

3.4 Análise do crescimento celular mensal com o tratamento de BNCT

De maneira análoga ao procedimento adotado na seção 3.3, realiza-se a análise para os dados do crescimento mensal. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela (6) e Figura (24), que mostram o crescimento celular ao longo dos 30 dias.

Tabela 6 – Tabela de Concentração ao longo de um mês sob influência da BNCT.

Intervalo de tempo	Concentração de células tumorais por mm^3
0 dia	0,09300
1 dia	0,00304
3 dias	0,00318
6 dias	0,00718
9 dias	0,01202
12 dias	0,01786
15 dias	0,02466
18 dias	0,03286
21 dias	0,04242
24 dias	0,05363
27 dias	0,06659
30 dias	0,08199

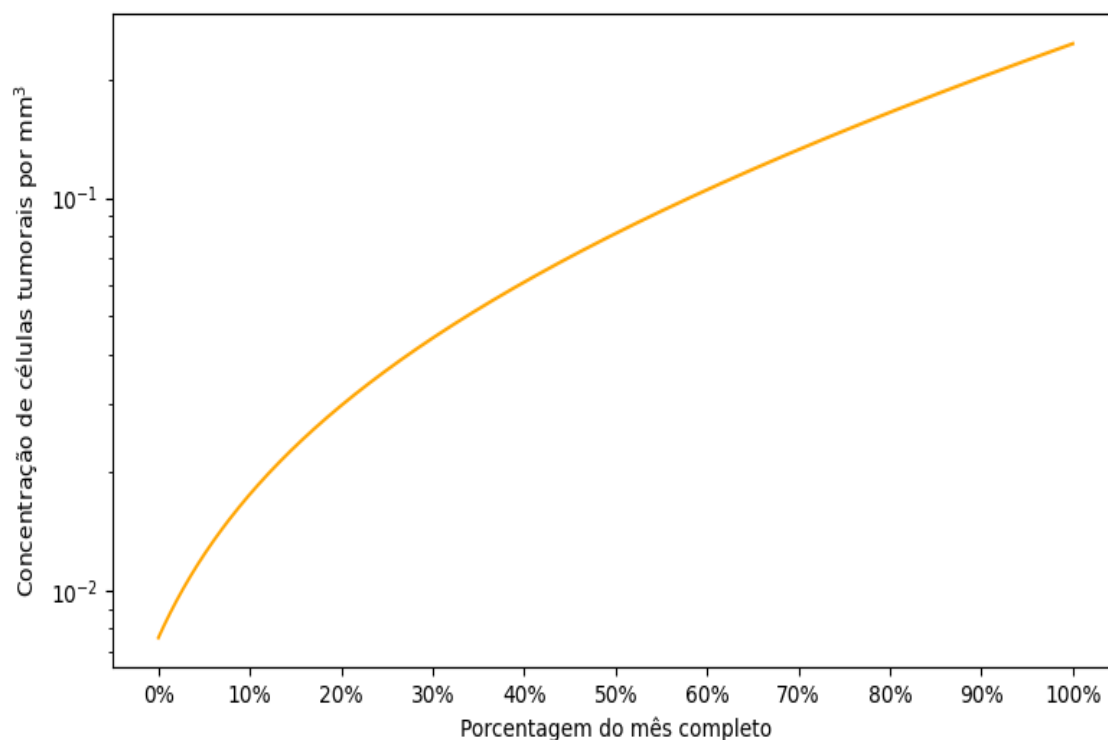


Figura 24 – Crescimento celular tumoral mensal sob efeito do BNCT em escala logarítmica.

Percebe-se que, ao final de 30 dias de tratamento, a concentração celular tumoral mostra-se menor que a concentração inicial. Na Tabela (7) e Figura (25), tem-se a comparação mensal do crescimento das células tumorais sem a influência do tratamento da BNCT e com a influência, passado um dia sem o tratamento.

Tabela 7 – Comparação da concentração mensal, com e sem a influência da terapia BNCT.

Intervalo de tempo	Concentração sem BNCT	Concentração sob BNCT
0 dia	0,09300	0,09300
1 dia	0,09300	0,00304
3 dias	0,09501	0,00318
6 dias	0,19424	0,00718
9 dias	0,29472	0,01202
12 dias	0,39645	0,01786
15 dias	0,49640	0,02466
18 dias	0,59862	0,03286
21 dias	0,70006	0,04242
24 dias	0,80175	0,05363
30 dias	1,00586	0,08199

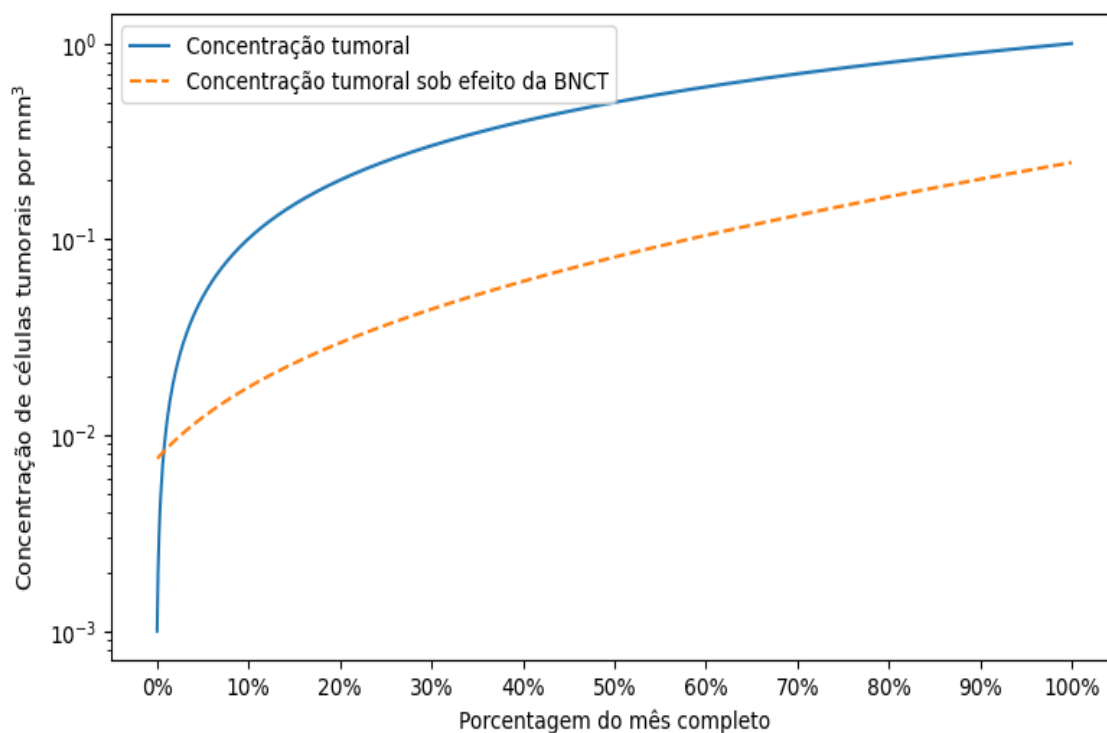


Figura 25 – Comparação do crescimento celular tumoral mensal, com e sem o tratamento de BNCT e em escala logarítmica.

A Tabela (7) mostra que ao final de 30 dias, se submetido ao tratamento de BNCT, o paciente tem uma redução considerável da concentração de células tumorais, em torno de 8% da concentração sem o tratamento.

Com as Figuras (26) e (27), observa-se, respectivamente, o crescimento mensal adimensional e a comparação do crescimento mensal adimensional sem e com o tratamento referente a BNCT.

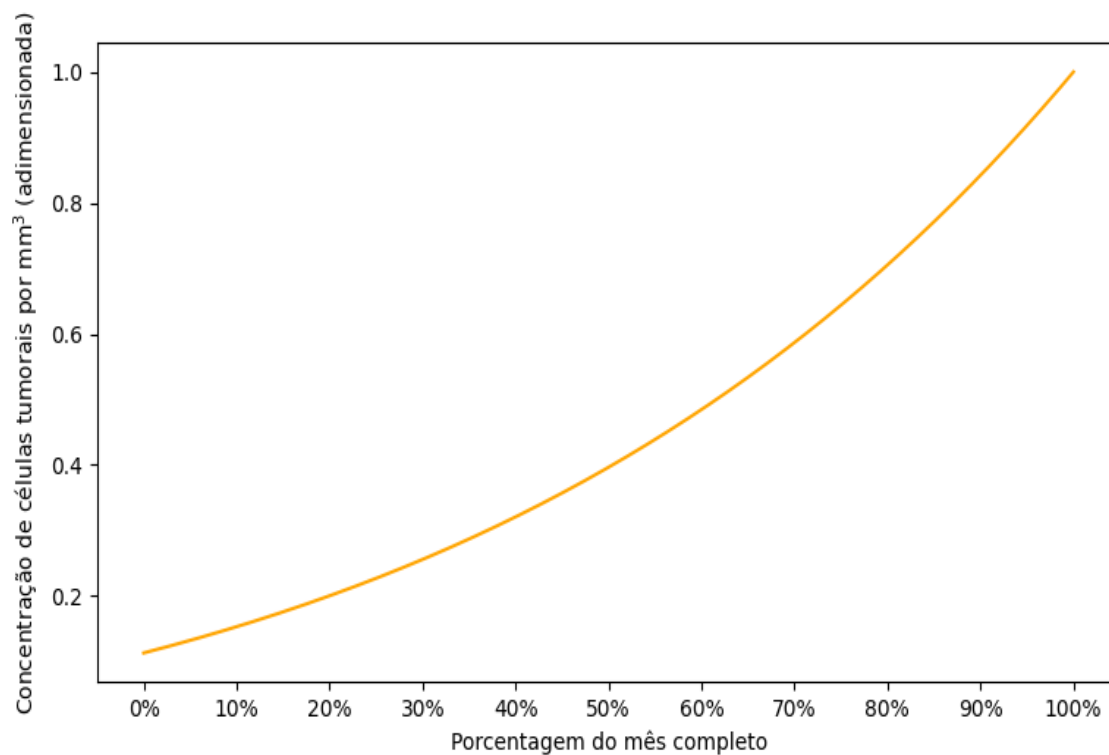


Figura 26 – Crescimento celular tumoral mensal sob efeito do BNCT (adimensional).

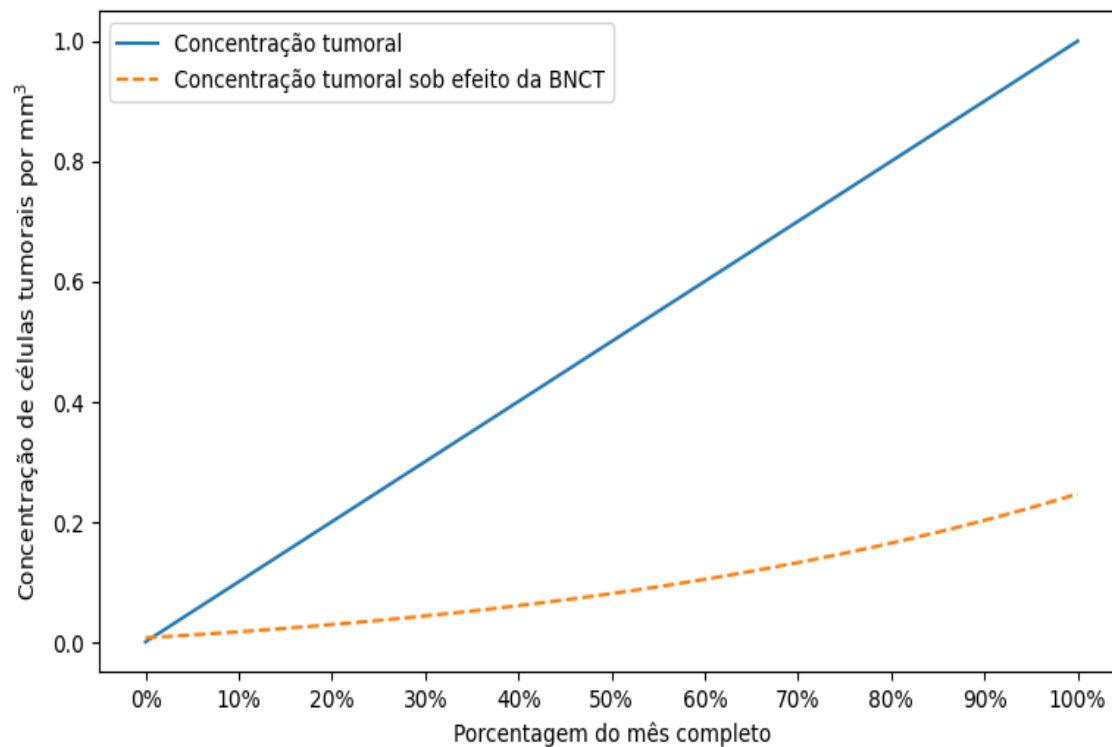


Figura 27 – Comparação do crescimento celular tumoral mensal, com e sem o tratamento de BNCT (adimensional).

Observando as Figuras (26) e (27), pode-se visualizar a atenuação referente ao

tratamento de BNCT ao longo de 30 dias. Como a escala da Figura (27) é logarítmica, fica evidente a diferença de até duas unidades de grandeza entre os resultados com e sem a BNCT.

3.5 Análise Perturbativa de Parâmetros de Difusão e Proliferação Celular anual

Uma vez que a concentração de células tumorais em uma localização específica é obtida, o foco desloca-se para estudar como a concentração de células tumorais variará ao selecionar aleatoriamente valores para o coeficiente de difusão celular (D) e o coeficiente de proliferação celular (ρ). Para investigar a sensibilidade do modelo a alterações nos coeficientes de difusão e proliferação, esses parâmetros são perturbados em uma margem de 10% em relação aos seus valores de referência. Essa seleção visa simular cenários nos quais as células tumorais podem apresentar flutuações em suas taxas de crescimento e disseminação. Essas variações podem surgir de fatores, incluindo respostas ao tratamento ou alterações nas condições do microambiente do tumor.

Foram realizadas iterações nas quais os coeficientes de difusão e proliferação foram escolhidos aleatoriamente dentro da faixa de perturbação definida. Em seguida, as concentrações de células tumorais são calculadas para diferentes valores de tempo, considerando a solução exata do modelo proposto neste estudo. Os resultados, representados graficamente na Figura (28), mostram o comportamento das concentrações ao longo do tempo, destacando a influência das perturbações nos coeficientes.

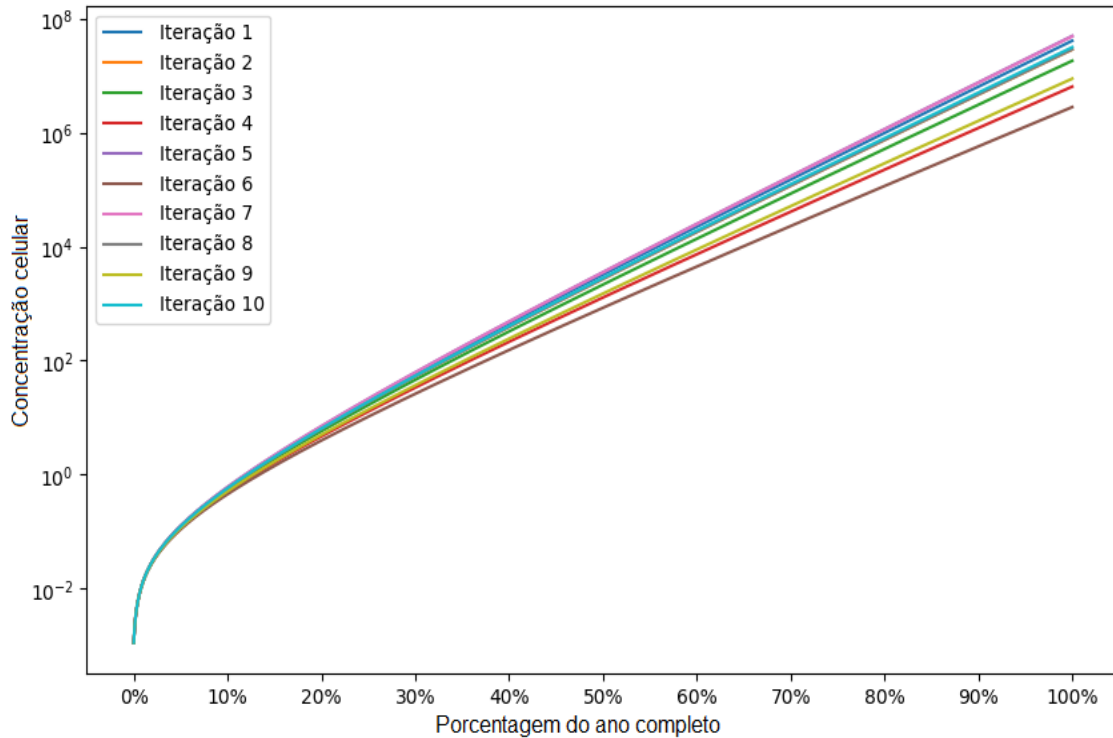


Figura 28 – Concentração anual de coeficientes randômicos de difusão e proliferação de células tumorais em escala logarítmica.

Para a análise quantitativa dos resultados anuais, foram selecionados quatro intervalos de tempo, proporcionando um estudo detalhado: 10%, 30%, 70% e 100% do ano completo. Esses intervalos foram escolhidos para investigar como as concentrações de células tumorais variam em diferentes estágios de crescimento, nos quais mudanças significativas podem ocorrer.

Tabela 8 – Resultados da concentração celular tumoral para valores aleatórios de D e ρ em intervalos de um ano.

Iteração	D (mm^2/ano)	ρ (ano^{-1})	10%	30%	70%	100%
1	1,3916	17,537	0,6450	64,17	16×10^4	70×10^5
2	1,3679	17,183	0,6217	57,61	12×10^4	51×10^5
3	1,3132	16,727	0,5929	50,13	93×10^3	33×10^5
4	1,4636	15,682	0,5318	36,45	44×10^3	13×10^5
5	1,5556	17,729	0,6580	68,06	18×10^4	84×10^5
6	1,5639	14,854	0,4880	28,32	24×10^3	62×10^4
7	1,4615	17,714	0,6569	67,73	18×10^4	82×10^5
8	1,4220	17,187	0,6220	57,69	12×10^4	51×10^5
9	1,4690	16,002	0,5498	40,18	55×10^3	17×10^5
10	1,4571	17,274	0,6276	59,24	13×10^4	55×10^5

Como pode-se observar na Figura (28) e na Tabela (8), o coeficiente de difusão variou entre $1,3132 \text{ mm}^2/\text{ano}$ e $1,5639 \text{ mm}^2/\text{ano}$ e o fator de proliferação celular entre $14,854/\text{ano}$ e $17,729/\text{ano}$. Observa-se que a menor concentração de células tumorais ao final de um ano completo mostrou-se na sexta iteração, e a maior na quinta. Fato que demonstra que o coeficiente de proliferação celular exerce um impacto mais significativo no crescimento tumoral. Pode-se observar que a diferença ultrapassa uma unidade em ordem de grandeza, o que era esperado, uma vez que o termo correspondente a proliferação celular (ρ) tem matematicamente um caráter exponencial.

3.6 Análise Perturbativa de Parâmetros de Difusão e Proliferação Celular mensal

Para a simulação da concentração celular tumoral mensal com perturbação dos coeficientes ρ e D , utilizou-se como valores de referência os mesmos citados na seção 3.2.

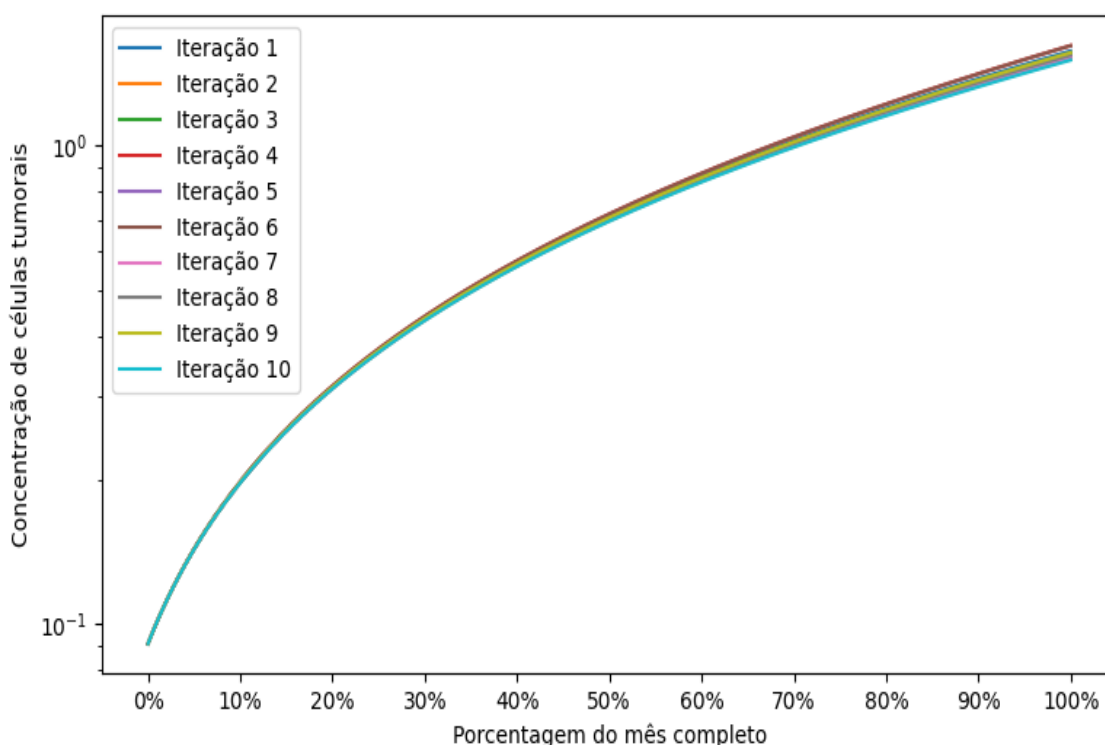


Figura 29 – Concentração celular tumoral mensal com coeficientes randômicos de difusão e proliferação em escala logarítmica.

Na Figura (29), tem-se a concentração celular tumoral mensal com os parâmetros ρ e D perturbados, também com uma margem de 10%. É possível observar que os resultados da concentração, neste período de 30 dias, não tiveram uma variação expressiva quantitativa, porém, de acordo com os resultados da Tabela (9), é possível perceber que as iterações que tiveram os coeficientes de proliferação celular mais

altos resultaram na maior concentração celular tumoral, como esperado. Em outras palavras, conforme o tempo avança, a proliferação celular sobrepõem a difusão celular.

Tabela 9 – Resultados da concentração celular tumoral para valores aleatórios de D e ρ no intervalo de um mês.

Iteração	D ($mm^2/mês$)	ρ ($mês^{-1}$)	10%	30%	70%	100%
1	0,0013676	0,0136957	0,20160	0,44213	1,03163	1,39021
2	0,0013731	0,0133004	0,20077	0,43683	1,00327	1,34135
3	0,0014063	0,0139519	0,20214	0,44560	1,05043	1,42281
4	0,0013869	0,0135816	0,20136	0,44059	1,02336	1,37593
5	0,0013601	0,0134478	0,20108	0,43880	1,01375	1,35935
6	0,0013930	0,0139445	0,20212	0,44550	1,04988	1,42185
7	0,0013878	0,0133668	0,20091	0,43772	1,00797	1,34943
8	0,0013577	0,0134890	0,20117	0,43935	1,01670	1,36444
9	0,0013708	0,0132536	0,20068	0,43621	0,99996	1,33567
10	0,0014090	0,0136105	0,20142	0,44098	1,02545	1,37953

3.7 Análise Perturbativa de Parâmetros Biológicos com o tratamento da BNCT

Por fim, faz-se a análise anual e mensal da evolução da concentração celular tumoral, perturbando os parâmetros ρ e D , e considerando o termo de atenuação referente ao tratamento de BNCT.

Com os resultados expressos na Tabela (10), tem-se a concentração celular tumoral, ao longo de um ano, com os parâmetros perturbados e sob influência do tratamento de BNCT. Novamente, percebe-se que, a proliferação celular sobrepõem a difusão ao longo do tempo, também vê-se a influencia da BNCT na concentração celular.

Tabela 10 – Resultados da concentração celular tumoral para valores aleatórios de D e ρ , sob influência da BNCT, durante um ano.

Iteração	D (mm^2/ano)	ρ (ano^{-1})	10%	30%	70%	100%
1	1,32166	17,27923	0,26517	0,98767	6,61262	15,09468
2	1,53058	16,78833	0,23255	0,67211	2,71612	4,81700
3	1,29896	15,50318	0,22043	0,57449	1,88981	3,02382
4	1,39765	16,47502	0,18932	0,36770	0,67370	0,80449
5	1,40408	16,13567	0,21495	0,53359	1,59323	2,42876
6	1,55030	17,04533	0,25180	0,84862	4,65632	9,62231
7	1,29371	16,66116	0,23980	0,73541	3,34432	6,29171
8	1,43759	17,56859	0,26590	0,99570	6,73746	15,46147
9	1,44963	17,60575	0,28238	1,18770	10,12755	26,09002
10	1,30055	15,20335	0,17782	0,30598	0,44056	0,46637

Por exemplo, a iteração 9, possui $\rho = 17,60575$ e $D = 1,44963$, comparando-a com a iteração 10, que os valores são $\rho = 15,20335$ e $D = 1,30055$, percebe-se que embora o tratamento com BNCT atenua o crescimento da concentração celular tumoral, quando têm-se coeficientes de proliferação celular altos, comparando-o com o de referência, a concentração cresce consideravelmente. Os resultados também são expressos, agora graficamente, através da Figura (30), que está em escala logarítmica e da Figura (31), no qual o resultado esta adimensional.

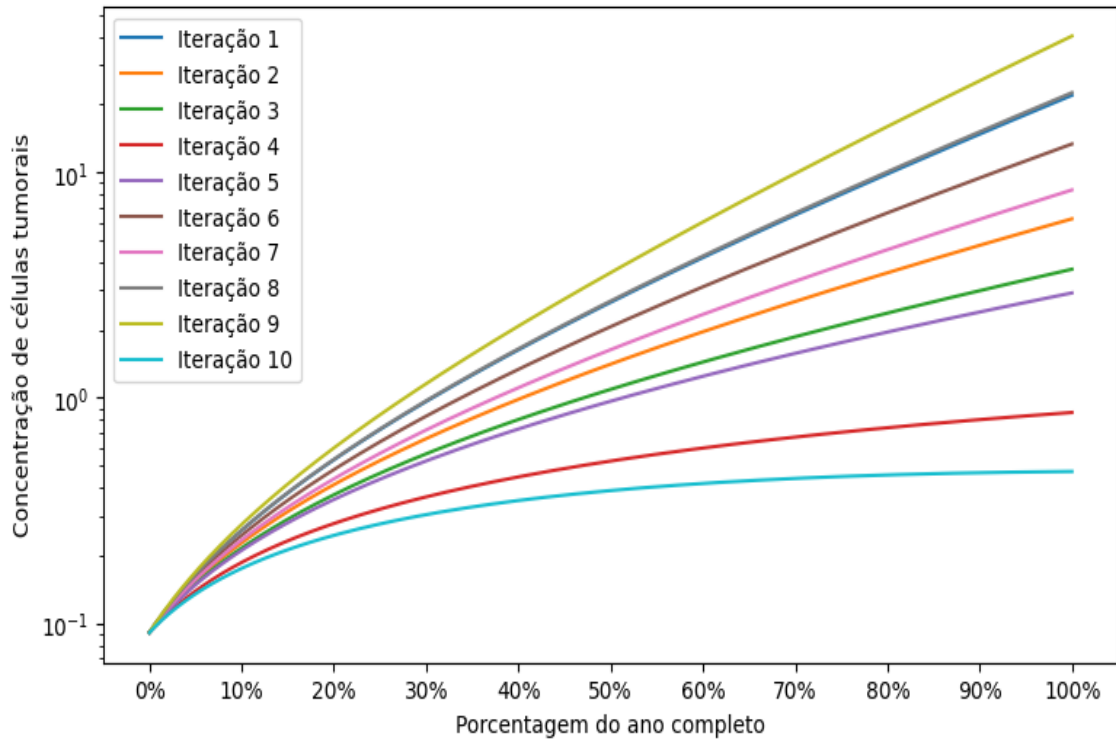


Figura 30 – Concentração anual dos coeficientes randômicos de difusão e proliferação de células tumorais, sob o efeito da BNCT e em escala logarítmica.

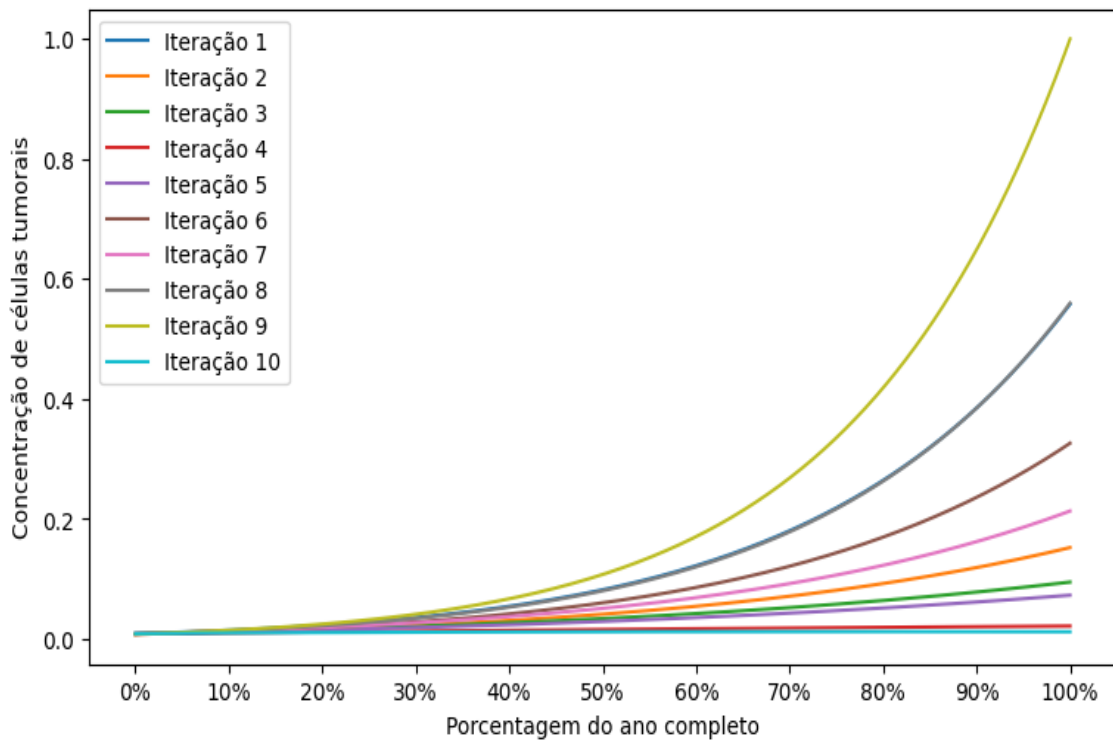


Figura 31 – Concentração anual dos coeficientes randômicos de difusão e proliferação de células tumorais sob o efeito da BNCT (adimensional).

Para o crescimento da concentração celular tumoral mensal, observa-se a Figura (32), que mostra pequenas variações na concentração, que também são representadas através dos dados da Tabela (11), mostrando que a concentração celular tumoral manteve-se entre $C = 1,22555$ e $C = 1,30894$, enquanto o coeficiente de proliferação variou entre $\rho = 0,0132741$ e $\rho = 0,0139391$, e o coeficiente de difusão entre $D = 0,0013537$ e $D = 0,0014002$. Mesmo que as discrepâncias de valores da concentração celular tumoral obtidas sejam quantitativamente pequenas neste intervalo de tempo, mantiveram-se em todas iterações, independente dos parâmetros ρ e D randômicos, abaixo dos valores encontrados para a simulação mensal sem o tratamento de BNCT.

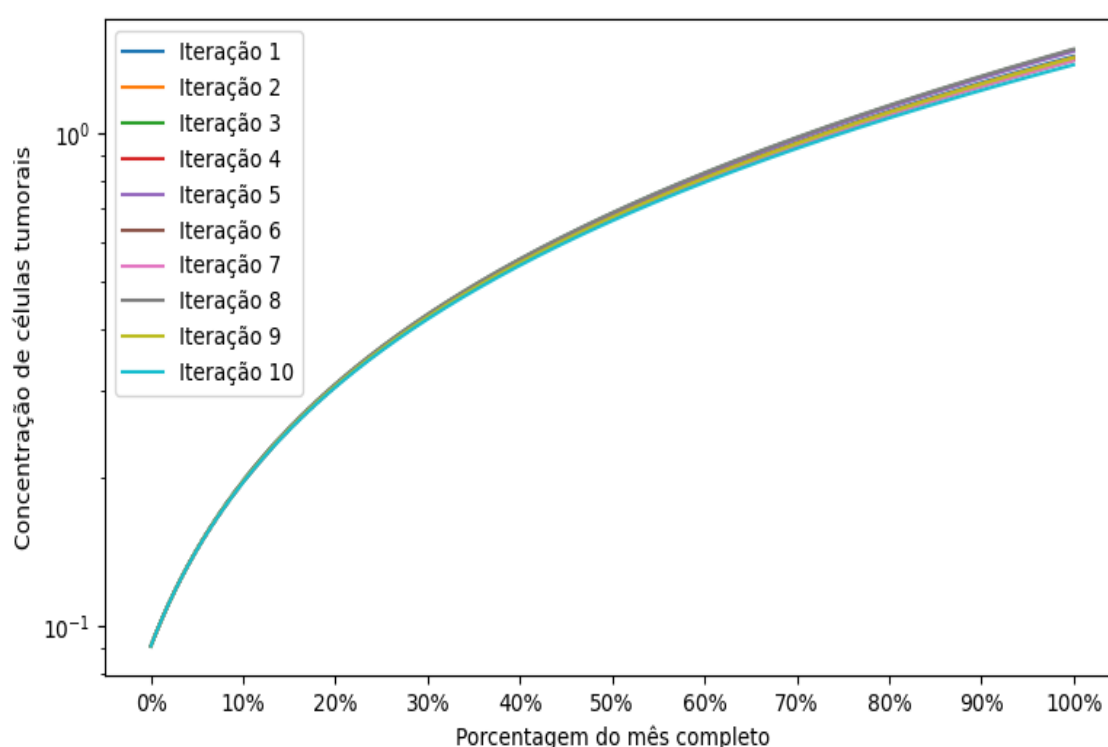


Figura 32 – Concentração mensal dos coeficientes randômicos de difusão e proliferação de células tumorais, sob o efeito da BNCT e em escala logarítmica.

Tabela 11 – Resultados da concentração celular tumoral mensal para valores aleatórios de D e ρ , sob influência da BNCT.

Iteração	D ($mm^2/mês$)	ρ ($mês^{-1}$)	10%	30%	70%	100%
1	0,0013619	0,0135585	0,19952	0,42888	0,96156	1,27018
2	0,0013964	0,0136022	0,19939	0,42807	0,95738	1,26311
3	0,0013537	0,0139391	0,20015	0,43285	0,98227	1,30541
4	0,0013828	0,0135489	0,19924	0,42710	0,95237	1,25462
5	0,0014002	0,0137952	0,20001	0,43195	0,97754	1,29735
6	0,0013994	0,0135053	0,19915	0,42652	0,94936	1,24954
7	0,0013727	0,0134641	0,19911	0,42632	0,94833	1,24779
8	0,0013717	0,0138886	0,20021	0,43325	0,98434	1,30894
9	0,0013998	0,0135965	0,19937	0,42790	0,95649	1,26160
10	0,0013709	0,0132741	0,19870	0,42374	0,93513	1,22555

Na Figura (33) mostra-se a concentração celular tumoral adimensional ao longo de 30 dias, destacam-se as iterações 1 e 8, pois é possível observar que o comportamento do crescimento na iteração 8 é superior ao da iteração 1, isso se dá ao fato de que o coeficiente de proliferação da iteração 8, $\rho = 0,0138886$, tem valor maior do que o da iteração 1, $\rho = 0,0135585$.

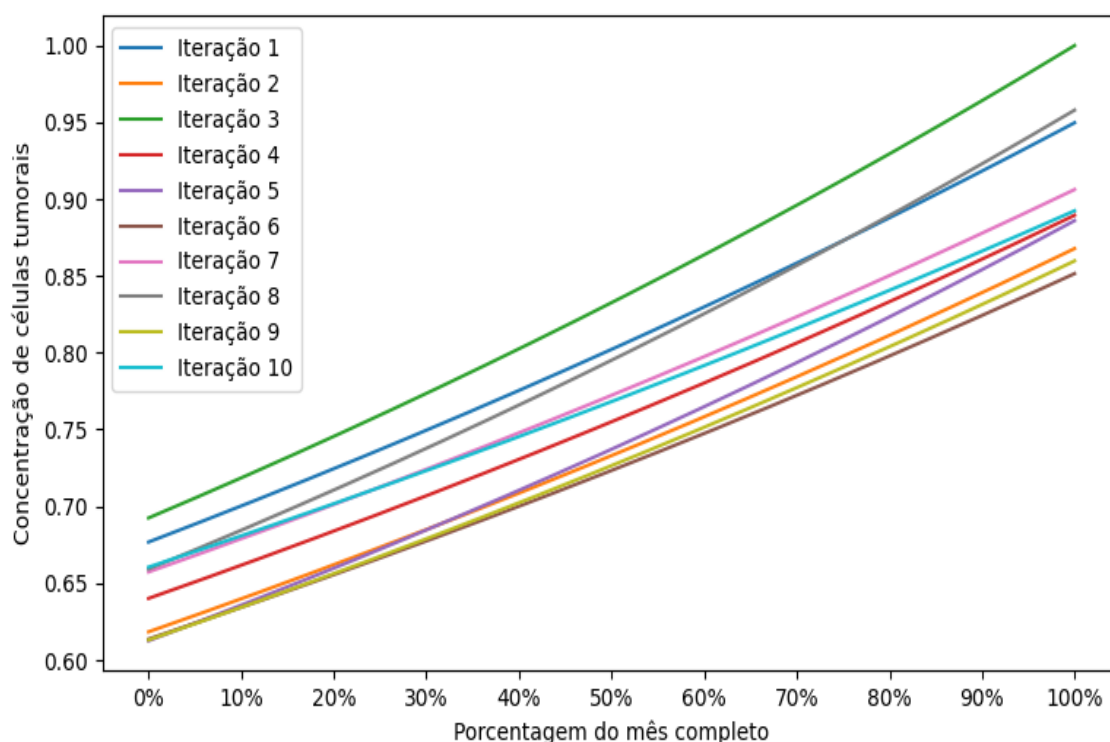


Figura 33 – Concentração mensal dos coeficientes randômicos de difusão e proliferação de células tumorais sob o efeito da BNCT (adimensional).

4 CONCLUSÃO

Neste trabalho foi apresentada a solução exata do modelo de Reação-Difusão proposto por Swanson para a simulação da concentração tumoral do glioblastoma multiforme. A metodologia mostra-se adequada, uma vez que é livre de qualquer erro inerente aos métodos numéricos, aproximação dos operadores, resíduos resultantes de aproximações de séries e sem necessidade de averiguar-se sua convergência. Além disso, devido ao caráter polinomial da solução encontrada observa-se a simplicidade na implementação computacional e, conseqüentemente, baixo custo computacional. Também se observa com a solução encontrada uma superposição de soluções, mostrando adaptabilidade às condições de contorno encontradas na literatura. A metodologia proporciona flexibilidade, pois é possível através de mais iterações obter-se outras constantes arbitrárias C_n com estruturas de solução exata, que auxiliam ao tratamento de diversas condições de contorno.

Com a solução exata obtida, simulações numéricas foram realizadas, a fim de verificar o comportamento do crescimento tumoral com e sem tratamento via BNCT. As simulações propostas seguiram o comportamento esperado do crescimento tumoral do glioblastoma multiforme com e sem atenuação, destacando a comparação entre a evolução temporal da concentração tumoral com e sem o tratamento. Ademais, foi possível observar o efeito de atenuação referente ao tratamento e, assim, compará-los. Consta-se com os resultados apresentados que, ao final de um ano sob tratamento, a concentração celular tumoral foi equivalente a dois meses sem tratamento, ou seja, o crescimento da concentração foi substancialmente atenuado.

Deste modo, a continuidade do estudo tem importante relevância, porque auxilia no entendimento da evolução da concentração celular de células tumorais. Considera-se também o impacto que pode proporcionar ao tratamento de Glioblastomas, uma vez que, obtida a concentração celular tumoral, pode-se proporcionar simulações de diferentes cenários realísticos, auxiliado assim no tratamento do tumor. Como exemplo, em alguns casos, pode-se iniciar-se o tratamento em um paciente com um tumor avançado, a fim de averiguar a possibilidade um tratamento paliativo no lugar da BNCT, pois a concentração tumoral já se mostra em um nível muito alto.

Como perspectiva futura, pretende-se adaptar a metodologia, considerando o coeficiente de difusão e taxa de proliferação variáveis, que procuram se adaptar as diferentes características do meio cerebral. Também se pretende-se simular outros tipos de cenários, para auxiliar no entendimento de fatores como o crescimento do tumor e a resposta do organismo do paciente frente ao tratamento com BNCT, o que impacta diretamente no tempo de sobrevida do paciente com e sem o tratamento.

REFERÊNCIAS

- ACERBI, F. et al. **Mechano-Biological Features in a Patient-Specific Computational Model of Glioblastoma**. Switzerland: Springer, 2021.
- ALONZO, F.; SERANDOUR, A. A.; SAAD, M. Simulating the behaviour of glioblastoma multiforme based on patient MRI during treatments. **Journal of Mathematical Biology**, v.84, p.1–38, 2022.
- ALVORD JR., E. C. Simple model of recurrent gliomas. **J. Neurosurg**, v.75, p.337–338, 1991.
- AUFFINGER, B. et al. New therapeutic approaches for malignant glioma: in search of the Rosetta stone. **F1000 Medicine Reports**, v.4, p.1–6, 2012.
- BECK, D. **Soluções particulares para as equações de Navier-Stokes tridimensionais transientes**. 2009. 100p. Tese de Doutorado — Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- BLUMAN, G. W.; KUMEI, S. **Symmetries and Differential Equations**. New York: Springer, 1989.
- BURGESS, P. K.; KULESA, P. M.; MURRAY, J. D.; ALVORD JR., E. C. The interaction of growth rates and diffusion coefficients in a three-dimensional mathematical model of gliomas. **J. Neuropath. and Exp. Neurology**, v.56, p.704–713, 1997.
- CAMPOS, T. P. R. Considerações sobre a terapia de captura de nêutrons pelo boro. **Revista brasileira de cancerologia**, v.46, n. 3, p.283–292, 2000.
- CODERRE, J.; MORRIS, G. The radiation biology of boron neutron capture therapy. **Radiat. Res.**, v.151, p.1–18, 1999.
- COLOMBO, M. et al. Towards the personalized treatment of glioblastoma: Integrating patient-specific clinical data in a continuous mechanical model. **PLoS ONE**, v.10, 2015.
- CRISTINI, V.; LI, X.; LOWENGRUB, J. Nonlinear simulations of solid tumor growth using a mixture model: invasion and branching. **J. Math. Biol.**, v.58, p.723–763, 2009.

DALLE, H. M. **Consideracoes sobre BNCT**. In: CONGRESSO GERAL DE ENERGIA NUCLEAR – CENTRO DE DESENVOLVIMENTO DA TECNOLOGIA NUCLEAR (CDTN), 1999, Belo Horizonte, MG. 1999. v.7, p.6.

DATTOLI, G.; GIANNESSI, L.; QUATROMINI, M.; TORRE, A. Exponential Operators, Operational Rules and Evolutions Problems. **Il nuovo cimento**, v.113B, p.699–710, 1998.

DUDERSTADT, J. J. W.; HAMILTON, L. J. **Nuclear Reactor Analysis**. New York, London, Sydney, Toronto: John Wiley Sons, 1976.

FALCO, J. et al. In Silico Mathematical Modelling for Glioblastoma: A Critical Review and a Patient-Specific Case. **J. Clin. Med**, v.10, 2169, 2021.

FERREIRA, A. V. **Síntese de Aminoácidos não-Proteinogênicos Enriquecidos em ^{10}B Utilizados na Terapia de Captura de Nêutrons por Boro (BNCT)**. 2013. 138p. Dissertação de Mestrado — Universidade de São Paulo, Piracicaba.

GARCIA, V. da silva. **Estudo de Sensibilidade em BNCT Usando a Teoria da Perturbação Generalizada**. 2009. 74p. Dissertação de Mestrado — Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

HAN, L. et al. Patient-specific parameter estimates of glioblastoma multiforme growth dynamics from a model with explicit birth and death rates. **Math Biosci Eng.**, v.16 (5), p.5307–5323, 2019.

HARPOLD, H. L.; ALVORD JR., E. C.; SWANSON, K. R. The evolution of mathematical modeling of glioma proliferation and invasion. **J. Neuropath. and Exp. Neurology**, v.66, p.1–9, 2007.

HATZIKIROU, H. et al. Mathematical modelling of glioblastoma tumour development: A review. **Mathematical Models and Methods in Applied Sciences**, v.15, p.1779–1794, 2005.

IBRAGIMOV, N. **Applications in Engineering and Physical Sciences**. Florida: CRC Press, 1995.

INCA, I. N. de câncer. **Como se comportam as células cancerosas?** Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer/como-se-comportam-as-celulas-cancerosas>>. Acesso em: 2023-03-07.

JACKSON, P.; JULIANO, J.; HAWKINS-DAARUD, A. Patient-Specific Mathematical Neuro-Oncology: Using a Simple Proliferation and Invasion Tumor Model to Inform Clinical Practice. **Bull Math Biol**, v.77, p.846–856, 2015.

JBABDI, S. et al. Simulation of anisotropic growth of low-grade gliomas using diffusion tensor imaging. **Magn. Reson. Med.**, v.54, p.616–624, 2005.

KHATIWADA, D. R. **Investigation of Mathematical Modeling for the General Treatment of Glioblastoma**. 2016. Tese de Doutorado — Florida Atlantic University.

KOH, I.; CHA, J.; PARK, J. The mode and dynamics of glioblastoma cell invasion into a decellularized tissue-derived extracellular matrix-based three-dimensional tumor model. **Sci Rep**, v.8, 2018.

KRETH, F. W.; WARNKE, P. C.; SCHEREMET, R.; OSTERTAG, C. B. Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme. **J. Neurosurg**, v.78, p.762–766, 1993.

LAMARSH, J. R. **Introduction to Nuclear Reactor Theory**. New York: Addison-Wesley Publishing Company, 2002.

LIPKOVA, J. et al. Personalized Radiotherapy Design for Glioblastoma: Integrating Mathematical Tumor Models, Multimodal Scans, and Bayesian Inference. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v.38, no. 8, p.1875–1884, 2019.

MACHADO, A. C. B.; FORTES, E. C. F. S.; TIJERO, M. C. A física da terapia de captura de nêutrons pelo boro. **Revista brasileira de ensino de física**, v.32, n. 4, 4303, p.1–7, 2010.

MACKLIN, P.; LOWENGRUB, J. Nonlinear simulation of the effect of microenvironment on tumor growth. **Journal of Theoretical Biology**, v.245, Issue 4, p.677–704, 2007.

MARASHI, M. K. Analysis of absorbed dose distribution in head phantom in boron neutron capture therapy. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research**, p.446–452, 2000.

MARUSIC, M.; BAJZER, Z.; FREYER, J. P.; VUK-PAVLOVIC, S. Analysis of growth of multicellular tumour spheroids by mathematical models. **Cell Prolif**, v.27, p.73–94, 1994.

MOGHADDASI, L.; BEZAK, E. Development of an integrated Monte Carlo model for glioblastoma multiforme treated with boron neutron capture therapy. **Sci Rep**, v.7, 2017.

MOHD, F.; SULAIMAN, H.; ALIAS, N. Solving Modified Swanson's Equation using Laplace Adomian Decomposition Method (LADM) and q-Homotopy Analysis Transform Method (q-HATM) for Glioblastomas Multiforme (GBM) Tumour. , 2021a.

MOHD, F.; SULAIMAN, H.; ALIAS, N. Modified Swanson's Equation to Detect the Growth of Glioblastomas Multiforme (GBM) Tumour. **INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH IN ENGINEERING TECHNOLOGY**, v.3, p.1–18, 2021b.

MURRAY, J. **Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications**. 3.ed. New York: Springer, 2003.

NATURE. **Japan pioneers a new cancer radiation treatment**. Disponível em: <<https://www.nature.com>>. Acesso em: 2024-04-24.

OWEN, L.; STEEL, G. The growth and cell population kinetics of spontaneous tumours in domestic animals. **Br J Cancer**, v.23, p.493–509, 1969.

PEREIRA, L. de oliveira. **Estudo da Influência do Tamanho do Campo de um Feixe de Nêutrons Epitérmicos na Distribuição de Dose em BNCT**. 2009. 64p. Dissertação de Mestrado — Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

POWATHIL, G. et al. Mathematical modeling of brain tumors: effects of radiotherapy and chemotherapy. **Phys. Med. Biol.**, v.52, p.3291–3306, 2007.

ROCKNE, R.; SWANSON, K. R.; JR, E. C. A.; ROCKHILL, J. K. A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy. **J. Math. Biol.**, v.58, p.561–578, 2009.

SAUT, O.; LAGAERT, J.; COLIN, T. A Multilayer Grow-or-Go Model for GBM: Effects of Invasive Cells and Anti-Angiogenesis on Growth. **Bull Math Biol**, v.76, p.2306–2333, 2014.

SILBERGELD, D. L.; CHICOINE, M. R. Isolation and characterization of human malignant glioma cells from histologically normal brain. **J Neurosurg**, v.86, p.525–531, 1997.

SILVA, J. J. da. **Modelagem Computacional Aplicada ao Tratamento de Câncer Via Medicina Nuclear**. 2014. 81p. Dissertação de Mestrado — Universidade Federal Fluminense, Volta Redonda.

SIQUEIRA, P. T. D.; YORIYAZ, H.; SHORTO, J. M. B.; CAVALIERI, T. A. Princípios e Aplicações da Terapia por Captura de Nêutrons por Boro. **Revista brasileira de física médica**, v.13, n. 1, p.116–121, 2019.

SPEROTTO, F. A. **Soluções de equações advectivo-difusivas utilizando split, série geométrica e transformação de Bäcklund**. 2007. 114p. Tese de Doutorado — Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

SWANSON, K.; ALVORD, E.; MURRAY, J. Virtual brain tumours (gliomas) enhance the reality of medical imaging and highlight inadequacies of current therapy. **Br J Cancer**, v.23, p.14–18, 2002.

SWANSON, K. et al. Velocity of Radial Expansion of Contrast-enhancing Gliomas and the Effectiveness of Radiotherapy in Individual Patients: a Proof of Principle. **Clin.Oncol.**, v.20, p.301–308, 2008.

SWANSON, K. R.; ALVORD, E. C.; MURRAY, J. D. A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter. **Cell Proliferation**, v.33, p.317–329, 2000.

TRACQUI, P. et al. A mathematical model of glioma growth: the effect of chemotherapy on spatio-temporal growth. **Cell Proliferation**, v.28, p.17–31, 1995.

TURSYNKOZHA, A. et al. Traveling wave speed and profile of a “go or grow” glioblastoma multiforme model. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, v.118, p.1–38, 2023.

UFRGS. **PRINCÍPIOS BÁSICOS DE SEGURANÇA E PROTEÇÃO RADIOLÓGICA**. Terceira Edição Revisada.ed. Porto Alegre: universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2006.

UNKELBACH, J. et al. Radiotherapy planning for glioblastoma based on a tumor growth model: implications for spatial dose redistribution. **Phys. Med. Biol.**, v.69 (23), p.771–789, 2014.

WANG, C. et al. Prognostic Significance of Growth Kinetics in Newly Diagnosed Glioblastomas Revealed by Combining Serial Imaging with a Novel Biomathematical Model. **Cancer Res**, v.69 (23), p.9133–9140, 2009.

WOODWARD, D. E. et al. A mathematical model of glioma growth: the effect of extent of surgical resection. **Cell Proliferation**, v.29, p.269–288, 1996.

ZABADAL, J. et al. A Quantum Toy-Model for Inelastic Scattering and Catalysis Based on Bäcklund Transformations. **Open Access Library Journal**, v.9, e8659, p.1–17, 2022.

ZABADAL, J.; POFFAL, C. A. **Solução da equação de difusão multidimensional utilizando simetrias de Lie Simulação da dispersão de poluentes na atmosfera**. In: BRAZILIAN CONGRESS OF THERMAL ENGINEERING AND SCIENCES - ENCIT, 10., 2004, Rio de Janeiro, RJ. 2004. p.11.

ZABADAL, J.; POFFAL, C. A.; LEITE, S. A. Closed form solutions for water pollution problems – II. **Latin American Journal of Solids and Structures**, v.3, p.377–392, 2006.

ZABADAL, J. R. S. et al. Problemas difusivos bidimensionais em regime permanente com fonte arbitrária - soluções exatas. **Eng. Sanit. ambient.**, v.11, n. 2, p.125–132, 2006.

ZABADAL, J.; RIBEIRO, V. G.; POFFAL, C. A. Differential Restrictions Applied to Pollutant Dispersion. **International Journal of Mathematical Models and Methods in Applied Sciences**, v.8, p.233–242, 2014.

ZHAO, Y.; ADJEI, A. Targeting Angiogenesis in Cancer Therapy: Moving Beyond Vascular Endothelial Growth Factor. **The Oncologist**, v.20 Issue 6, p.660–673, 2015.

ZWILLINGER, D. **The Handbook of Integration**. Boston: Jones and Bartlett Publishers International, 1992.