

SOLUÇÃO DO MODELO DE REAÇÃO-DIFUSÃO DE SWANSON VIA *SPLIT* E SÍMETRIAS

Jorge Luiz de Mello Caurio Junior¹, Claudio Zen Petersen², Fernanda Tumelero³,
Fernanda Krüger Tomaschewski⁴, Aquiles Almeida Ribeiro⁵

¹UFPEL, juniorcaurio@gmail.com;

²UFPEL, claudio.petersen@ufpel.edu.br;

³UFPEL, fernanda.tumelero@ufpel.edu.br;

⁴UFPEL, fernanda.tomaschewski@ufpel.edu.br;

⁵UFPEL, aquilesalmeida00@gmail.com

RESUMO: O presente trabalho tem o intuito de propor uma solução exata via *Split* e simetrias para um modelo que é utilizado para simular a taxa de crescimento de células cancerosas em uma determinada região do corpo humano. O modelo utilizado é o de Swanson, que tem sido resolvido numericamente. Neste trabalho estamos desconsiderando o termo referente ao tratamento via BNCT e considerando o coeficiente de difusão constante por região. A obtenção da solução exata do modelo de Swanson pode auxiliar no tratamento de determinados tipos de câncer, uma vez que a implementação de um modelo mais preciso resulta na diminuição da taxa de destruição de células sadias que estão na vizinhança das células cancerosas. Futuramente pretende-se adaptar a metodologia com condições de contorno e inicial para o modelo completo, ou seja, com o termo referente ao tratamento de quimioterapia e radioterapia.

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

1. INTRODUÇÃO

Câncer é um termo genérico que representa um grupo de mais de 100 doenças que afetam qualquer parte do corpo humano, mostrando um crescimento de células que multiplicam-se de maneira desordenada e descontrolada. As células cancerosas são menos especializadas nas suas funções do que as suas correspondentes normais e conforme vão as substituindo, os tecidos invadidos vão perdendo suas funções (INCA, 2023).

Dentre os tipos de câncer existem os gliomas, que são tumores cerebrais primários altamente invasivos que se espalham difusamente pelo cérebro. Aproximadamente 50% dos tipos de tumores cerebrais são deste tipo, sendo que o tipo mais agressivo dos gliomas é conhecido por glioblastoma multiforme (GBM), que gera expectativa de vida de seis a doze meses (HATZIKIROU *et al.*, 2005). Diante da resistência e da inespecificidade dos tratamentos frente ao tumor, o maior desafio está no desenvolvimento de estratégias mais específicas as células tumorais e menos agressivas aos pacientes. Com isso surge o conceito da terapia de captura de nêutrons, em inglês *neutron capture therapy* (NCT), que é baseado na observação de que certos núclídeos, radioativos ou estáveis, que possuem a capacidade de absorver nêutrons, produzindo através da fissão nuclear quantidade de energia letal para células. A NCT envolve

um sistema binário de tratamento para o câncer, no qual primeiramente administra-se no paciente um fármaco para posterior incidência de feixe colimado de nêutrons de baixa energia.

Uma vez posto este problema, o objetivo deste trabalho é encontrar uma solução exata para o modelo de reação-difusão de Swanson proposto por Swanson em (2009), que descreve a difusão e proliferação de células tumorais e o efeito do tratamento quimioterápico e radioterápico, a fim de obter uma estimativa da concentração tumoral no espaço tempo produzidos por um tumor cerebral tipo glioma. Neste trabalho vamos considerar o modelo sem o efeito do tratamento ou terapia, de quimioterapia e radioterapia, utilizando métodos baseados em simetria vistos nos trabalhos de Beck (2009) e de Sperotto (2007).

2. METODOLOGIA

2.1. O modelo de Swanson

A equação do modelo de Swanson sem a terapia tem a seguinte forma:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \nabla(D(x)\nabla C) + \rho C, \quad (1)$$

com $x \in B$, $t \geq 0$, $C(x, 0) = C_0$, $n \cdot \nabla C = 0$ em ∂B , onde $C = C(x, t)$ representa a concentração do tumor cancerígeno em células por mm^3 , no ponto x em tempo t , onde o domínio B (Cérebro) é fechado e limitado, D é o coeficiente de difusão espacial com unidades de mm^2 por ano, ρ representa a taxa de proliferação das células por ano, C_0 é a distribuição inicial de células tumorais e $n \cdot \nabla C$ uma condição de contorno de fluxo zero que previne as células de deixarem o domínio B em seu contorno ∂B . Com isso o termo $\nabla(D(x)\nabla C)$ descreve a difusão líquida das células dos gliomas e ρC representa a taxa de proliferação das células dos gliomas. Uma vez que este modelo é uma equação diferencial de reação-difusão que descreve a difusão líquida e a taxa de proliferação das células cancerígenas, considerando que em nosso estudo temos D constante, geometria cartesiana e bidimensional, o modelo pode ser reescrito como:

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

De modo a utilizar a metodologia proposta na próxima sessão faz-se a substituição $C = \bar{C}e^{\rho t}$, pois assim temos garantia da convergência da série geométrica a se formar. Neste caso temos

$$\frac{\partial \bar{C}}{\partial t} e^{\rho t} + \rho \bar{C} e^{\rho t} = D \left(\frac{\partial^2 \bar{C}}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \bar{C}}{\partial y^2} \right) e^{\rho t} + \rho \bar{C} e^{\rho t}. \quad (3)$$

Simplificando os termos $\rho \bar{C} e^{\rho t}$, dividindo ambos lados da equação por $e^{\rho t}$ e lem-

brando que D é constante em todo domínio, temos que a Equação (2) fica

$$\frac{\partial \bar{C}}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 \bar{C}}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \bar{C}}{\partial y^2} \right). \quad (4)$$

Com o intuito de resolver a Equação (4) de forma exata, vamos em busca de metodologias para obtenção de uma solução. Dentre as metodologias aplicadas para isso, temos os 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 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 (IBRAGIMOV, 1995; DATTOLI *et al.*, 1998; ZWILLINGER, 1992), como o método de substituição direta (BLUMAN, 1989). No entanto, faz-se necessária ao menos uma solução para dar início ao processo, a qual dentre outras formas pode ser obtida por métodos baseados em *split*.

2.2. O método baseado em simetrias

No sentido de encontrar soluções exatas para a Equação (4) escrevesse ela como

$$Lf = 0. \quad (5)$$

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, $AB = BA$, então temos uma equação expressa como

$$Af = Bf. \quad (6)$$

Aplicando o operador inverso de A , indicado por A^{-1} , a esquerda em ambos os membros da Equação (6), fica

$$A^{-1}Af = A^{-1}Bf. \quad (7)$$

Dessa forma, a Equação (5) resulta, após a adição do espaço nulo do operador A , na seguinte expressão:

$$f = A^{-1}Bf + h(A). \quad (8)$$

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:

$$[I - A^{-1}B] f = h(A), \quad (9)$$

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

$$f = [I - A^{-1}B]^{-1} h(A) + h(I - A^{-1}B). \quad (10)$$

Se observarmos podemos reescrever o inverso do operador que aparece na Equação (10) como uma série geométrica da forma

$$\frac{1}{I - A^{-1}B} = \sum_{k=0}^{\infty} (A^{-1}B)^k. \quad (11)$$

Desconsiderando 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

$$f = \sum_{k=0}^{\infty} (A^{-1}B)^k h(A) + h(A^{-1}B). \quad (12)$$

Com o intuito de obter uma solução para a equação proposta, torna-se necessário escolher uma função que sirva de proposta para conversão da série, em outras palavras, uma $\aleph_0 \in h(A) \cap h(A^{-1}B)$, 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:

$$(A^{-1}B)h(A^{-1}B) = 0. \quad (13)$$

Uma vez escolhida esta $\aleph_0$, a fim de converter a solução dada por série em uma soma finita, vamos obter as funções pertencentes ao espaço nulo de uma potência finita n do operador $A^{-1}B$, como uma série truncada

$$f = \sum_{k=0}^n (A^{-1}B)^k \aleph_0, \quad (14)$$

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 $\aleph_0$ escolhida irá conter constantes arbitrárias suficientes para satisfazer as condições de contorno e iniciais do problema, além de ter preferencialmente iniciado 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.

2.3. Encontrando a estrutura da $\aleph_0$ pelo método *split*

Para encontrar uma solução particular para a Equação (4) e, consequentemente, a função base para a estrutura de solução da $\aleph_0$, vamos aplicar 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 parcial e integração.

Aqui nossa ideia é usar o método *split* em consonância na busca de soluções exatas para o modelo proposto. Para encontrar um $\aleph_0$ que satisfaça as condições pré-estabelecidas, vamos reescrever os operadores A e B como

$$\begin{cases} A = \frac{\partial(\cdot)}{\partial t} \\ B = D \left(\frac{\partial^2(\cdot)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2(\cdot)}{\partial y^2} \right) \end{cases} \quad (15)$$

e, portanto,

$$A^{-1} = \int (\cdot) dt. \quad (16)$$

A resolução faz-se 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 num sistema de duas equações, começamos agrupando seus termos para que ela fique na forma $Af = Bf$, onde A e B são operadores diferenciais, dos quais 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 para que um *split* seja feito sem restringir demasiadamente o espaço de soluções resultante. O *Split* se baseia em aplicar a solução do sistema obtida numa etapa (k) como fonte para a etapa seguinte ($k+1$). Dessa forma, podemos obter diversas soluções exatas utilizando um processo da forma

$$\begin{cases} Af_{k+1} = f_k \\ Bf_{k+1} = f_k \end{cases}, \quad (17)$$

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 preciso verificar a comutatividade entre A e B , ou seja, se $[A, B] = 0$. De acordo com a

escolha feita na Equação (15) percebe-se que $[A, B] = 0$. Logo, como os coeficientes de A e B comutam, pode-se então fazer para $k = 0$

$$\begin{cases} Af_1 = f_0 \\ Bf_1 = f_0 \end{cases}, \quad (18)$$

escolhendo $f_0 = 0$, 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

$$f_1 = g_1(x, y). \quad (19)$$

O próximo passo é aplicar a solução (19) na equação referente ao operador B, que resulta em

$$D \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} g_1(x, y) + \frac{\partial^2}{\partial y^2} g_1(x, y) \right) = 0. \quad (20)$$

A fim de solucionar esta equação, aplicamos um novo *split*,

$$\begin{cases} \frac{\partial^2}{\partial x^2} g_1(x, y) = 0 \\ \frac{\partial^2}{\partial y^2} g_1(x, y) = 0 \end{cases}. \quad (21)$$

Integrando a primeira equação do sistema (21) duas vezes em relação a variável x e resolvendo para $g_1(x, y)$ chegamos em uma expressão com o formato

$$g_1(x, y) = a_1(y)x + b_1(y), \quad (22)$$

substituindo a Equação (22) na segunda equação do sistema (21) temos

$$a_1''(y)x + b_1''(y) = 0. \quad (23)$$

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

$$a_1(y) = c_1y + c_2 \quad e \quad b_1(y) = c_3y + c_4, \quad (24)$$

que fornecem uma solução da forma

$$f_1 = g_1(x, y) = c_1xy + c_2x + c_3y + c_4. \quad (25)$$

Uma vez encontrada esta solução, aplica-se o processo novamente, agora introduzindo a solução (25) como nova fonte. Logo para $k = 1$ tem-se:

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} f_2 = c_1xy + c_2x + c_3y + c_4 \\ D \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} f_2 + \frac{\partial^2}{\partial y^2} f_2 \right) = c_1xy + c_2x + c_3y + c_4 \end{cases}. \quad (26)$$

Integrando a primeira equação de (26) em relação a t obtemos

$$f_2 = g_2(x, y, t) = c_1xyt + c_2xt + c_3yt + c_4t + g_3(x, y). \quad (27)$$

Com o intuito de resolver a segunda equação de (26) faz-se um novo *split*, que resulta no sistema

$$\begin{cases} D \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} f_2 \right) = \frac{1}{2} (c_1xy + c_2x + c_3y + c_4) \\ D \left(\frac{\partial^2}{\partial y^2} f_2 \right) = \frac{1}{2} (c_1xy + c_2x + c_3y + c_4) \end{cases}, \quad (28)$$

que rearranjando os termos torna-se

$$\begin{cases} \frac{\partial^2}{\partial x^2} f_2 = \frac{1}{2D} (c_1xy + c_2x + c_3y + c_4) \\ \frac{\partial^2}{\partial y^2} f_2 = \frac{1}{2D} (c_1xy + c_2x + c_3y + c_4) \end{cases}. \quad (29)$$

Então as segundas derivadas ficam,

$$\frac{\partial^2}{\partial x^2} f_2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} (g_3(x, y)) = \frac{1}{2D} (c_1xy + c_2x + c_3y + c_4) \quad (30)$$

e

$$\frac{\partial^2}{\partial y^2} f_2 = \frac{\partial^2}{\partial y^2} (g_3(x, y)) = \frac{1}{2D} (c_1xy + c_2x + c_3y + c_4). \quad (31)$$

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

$$g_3(x, y) = \frac{1}{2D} \left(\frac{c_1}{6} x^3 y + \frac{c_2}{6} x^3 + \frac{c_3}{2} x^2 y + \frac{c_4}{2} x^2 + a_2(y)x + b_2(y) \right), \quad (32)$$

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

$$\frac{\partial^2}{\partial y^2} g_3(x, y) = \frac{1}{2D} (a_2''(y)x + b_2''(y)) = \frac{1}{2D} (c_1xy + c_2x + c_3y + c_4). \quad (33)$$

A equação (33) é resolvida fazendo $a_2''(y) = c_1y + c_2$ e $b_2''(y) = c_3y + c_4$, que integrando em relação a y duas vezes fica

$$a_2(y) = \frac{c_1 y^3}{6} + \frac{c_2 y^2}{2} + c_5 y + c_6 \quad e \quad b_2(y) = \frac{c_3 y^3}{6} + \frac{c_4 y^2}{2} + c_7 y + c_8. \quad (34)$$

Ao substituirmos os valores encontrados de $a_2(y)$ e $b_2(y)$ na Equação (32), tem-se que $g_3(x, y)$ tem a seguinte forma

$$g_3(x, y) = \frac{1}{2D} \left[c_1 \left(\frac{x^3 y + xy^3}{6} \right) + c_2 \left(\frac{x^3 + 3xy^2}{6} \right) + c_3 \left(\frac{3x^2 y + y^3}{12} \right) + c_4 \left(\frac{x^2 + y^2}{2} \right) + c_5 xy + c_6 x + c_7 y + c_8 \right]. \quad (35)$$

Substituindo $g_3(x, y)$ em (27) temos que f_2 resulta em

$$f_2 = g_2(x, y, t) = c_1xyt + c_2xt + c_3yt + c_4t + \frac{1}{2D} \left[c_1 \left(\frac{x^3 y + xy^3}{6} \right) + c_2 \left(\frac{x^3 + 3xy^2}{6} \right) + c_3 \left(\frac{3x^2 y + y^3}{12} \right) + c_4 \left(\frac{x^2 + y^2}{2} \right) + c_5 xy + c_6 x + c_7 y + c_8 \right]. \quad (36)$$

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Pode-se perceber que cada iteração do método *Split* produz uma solução contendo maior número de constantes arbitrárias do que a anterior. Para um grande número de problemas, este método pode ser aplicado até que se obtenha quantidade suficiente de constantes ou funções arbitrárias para satisfazer as condições de contorno em subdomínios, ou mesmo eventualmente até 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. Agora basta ver que a Equação (36) é solução da Equação (4), pois usando os resultados das Equações (30) e (31), e sabendo que

$$\frac{\partial f_2}{\partial t} = c_1xy + c_2x + c_3y + c_4, \quad (37)$$

verifica-se

$$c_1xy + c_2x + c_3y + c_4 = D \left[\frac{2}{2D} (c_1xy + c_2x + c_3y + c_4) \right]. \quad (38)$$

Logo, $f_2 = \bar{C}$ é uma solução exata para a Equação (4) e respectivamente para a equação (2), pois faz-se $C = \bar{C}e^{\rho t}$.

4. CONCLUSÕES

Conclui-se que a metodologia é adequada e teve êxito para a resolução do modelo proposto, pois encontrou-se uma solução exata para um problema que vem sendo resolvido numericamente ao longo dos anos. Deste modo, a continuidade do estudo tem grande importância, uma vez que é possível estender a metodologia proposta ao modelo completo, com o termo referente ao tratamento, além de considerar dependência espacial dos parâmetros biológicos. Portanto, neste trabalho foi obtida uma solução de forma exata, que fornece uma estimativa da concentração de células tumorais, sem qualquer erro inerente aos métodos numéricos ou aproximação dos operadores. Como perspectiva futura vamos gerar resultados realísticos para o problema proposto considerando D , ρ , condições iniciais e de contorno de acordo com o que vem sendo utilizado na literatura.

AGRADECIMENTOS

O primeiro autor agradece a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro concedido. O último autor agradece a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) pelo apoio financeiro concedido.

REFERÊNCIAS

- Beck, D. “Soluções particulares para as equações de Navier-Stokes tridimensionais transientes”. Tese de doutorado. Universidade Federal do Rio Grande d Sul, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica, 2009.
- Bluman, G. W., Kumei, S. **Symmetries and Differential Equations**, New York: Springer, 1989.
- Dattoli, G., Giannessi, L., Quatromini, M., Torre, A., “Exponential Operators, Operational Rules and Evolutions Problems”. Em: **Il nuovo cimento** 113B (1998), pp. 699—710.
- Hatzikirou, H., Deutsch, A., Schaller, C., Simon, A., Swanson, K., “Mathematical modelling of glioblastoma tumour development: A review”. Em: **Mathematical Models and Methods in Applied Sciences** 15 (2005), pp. 1779—1794.
- Ibragimov, N. **Applications in Engineering and Physical Sciences**, Florida: CRC Press, 1995.
- INCA. Site do instituto Nacional de câncer Governo Federal. Online. Acessado em 07/03/2023, **Como se comportam as células cancerosas?**.
- Sperotto, F. A. “Soluções de equações advectivo-difusivas utilizando *split*, série geométrica e transformação de Bäcklund”. Tese de doutorado. Universidade Federal do Rio Grande d Sul, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica, 2007.
- Swanson, K. R., Rockne, R., Alvord Jr, E. C., Rockhill, J. K., “A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy”. Em: **J. Math. Biol.** 58 (2009), pp. 561–578.
- Zwillinger, D. **The Handbook of Integration**, Boston: Jones and Bartlett Publishers International , 1992. ISBN: 0-86720-293-9