

SOLUÇÃO EXATA EM COORDENADAS ESFÉRICAS PARA O MODELO DE REAÇÃO-DIFUSÃO DE SWANSON PELO MÉTODO SPLIT

AQUILES ALMEIDA RIBEIRO¹; FERNANDA KRÜEGER
TOMASCHEWSKI²; CLÁUDIO ZEN PETERSEN³

¹Universidade Federal de Pelotas – aquilesalmeida00@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – fernanda.tomaschewski@ufpel.edu.br

³Universidade Federal de Pelotas – claudio.petersen@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença complexa que leva ao crescimento descontrolado de células anormais, destruição de tecidos normais e invasão de órgãos vitais. Dentre os tipos de câncer existem os gliomas, que são tumores cerebrais primários que surgem de precursores de células gliais no cérebro. Dentre eles, os glioblastomas são os mais agressivos e, como acontece, com a maioria dos gliomas, seu crescimento é tão rápido e extenso que faz com que a sobrevivência dos pacientes seja baixa e impõe sérias limitações para o tratamento.

Este tipo de crescimento pode ser descrito por equações do tipo reação-difusão ou modelos proliferativos-invasivos no contexto biológico. Essa abordagem modela o tumor e sua infiltração celular no tecido cerebral circundante. A proliferação é uma função que representa um comportamento reativo e é quem regula o crescimento e a morte de células tumorais (Murray, 2003). Na literatura, o problema do crescimento do tumor cerebral foi formulado como um processo de reação-difusão, no qual a taxa de mudança das células tumorais é dada pela proliferação e difusão líquidas de células tumorais (Drasdo e Höhme, 2003), (Bacaër, 2011), (Harpold Jr., Alvord, e Swanson, 2007), (Hatzikirou, Deutsch, e Simon, 2005), (Mansuri, 2002), (Murray, 2003) e (Swanson et al., 2008).

O objetivo deste trabalho é encontrar uma solução exata, para o modelo de reação-difusão de Swanson (Swanson, 1999 e Swanson et al., 2008) pelo método *Split* (Sperotto, 2007), (Beck, 2009), (Caurio Jr., 2024) que descreve a difusão e proliferação de células tumorais, considerando a taxa de proliferação ρ e termo de difusão D constantes e geometria esférica.

2. METODOLOGIA

Partindo do modelo reação-difusão de Swanson com o laplaciano tridimensional em coordenadas esféricas, considerando o problema com simetria axial em relação a variável φ , coeficiente de difusão espacial D e a taxa líquida de proliferação ρ constantes, sem o termo de atenuação proveniente do tratamento segue

$$\frac{\partial \tilde{C}}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 \tilde{C}}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial \tilde{C}}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 \tilde{C}}{\partial \theta^2} + \frac{\cot \theta}{r^2} \frac{\partial \tilde{C}}{\partial \theta} \right) + \rho \tilde{C}. \quad (1)$$

com $t > 0$, $r > 0$, $0 < \theta < \pi$, $\theta \neq \pi/2$, onde $\tilde{C} = \tilde{C}(r, \theta, t)$ representa a concentração do tumor cancerígeno em células, na posição r e θ em tempo t , $\tilde{C}(r, \theta, 0) = C_0$, sendo a concentração inicial de células cancerígenas em $t = 0$ e condição de contorno considerada para o problema em $\hat{n} \nabla \tilde{C} = 0$ em $\partial \Omega$ onde \hat{n} é o vetor unitário normal ao contorno $\partial \Omega$ (cérebro) fechado e limitado. O termo $D \nabla^2 \tilde{C}$

descreve a difusão líquida das células dos gliomas e $\rho\tilde{C}$ representa a taxa de proliferação das células dos gliomas. Fazendo uma mudança de variável $\tilde{C}(r, \theta, t) = Ce^{\rho t}$ em (1), com objetivo de eliminar o termo $\rho\tilde{C}$. Após a substituição e as devidas simplificações tem-se

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 C}{\partial \theta^2} + \frac{\cot \theta}{r^2} \frac{\partial C}{\partial \theta} \right). \quad (2)$$

Seguindo a metodologia do método *Split* (Caurio Jr., 2024), escolhendo os operadores $A = \frac{\partial}{\partial t}$ e $B = D \left(\frac{\partial^2}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2}{\partial \theta^2} + \frac{\cot \theta}{r^2} \frac{\partial}{\partial \theta} \right)$, verifica-se à comutatividade $[A, B] = AB - BA = 0$. Assim, o *Split* será

$$\begin{cases} \frac{\partial C_1}{\partial t} = 0 \\ D \left(\frac{\partial^2 C_1}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C_1}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 C_1}{\partial \theta^2} + \frac{\cot \theta}{r^2} \frac{\partial C_1}{\partial \theta} \right) = 0 \end{cases}. \quad (3)$$

Resolvendo para C_1 a primeira equação de (3) tem-se $C_1 = f_1(r, \theta)$ e aplicando $f_1(r, \theta)$ na segunda equação de (3), multiplicando r^2 e simplificando D obtém-se

$$r^2 \frac{\partial^2 f_1(r, \theta)}{\partial r^2} + 2r \frac{\partial f_1(r, \theta)}{\partial r} + \frac{\partial^2 f_1(r, \theta)}{\partial \theta^2} + \cot \theta \frac{\partial f_1(r, \theta)}{\partial \theta} = 0. \quad (4)$$

Escolhendo os operadores $G = r^2 \frac{\partial^2}{\partial r^2} + 2r \frac{\partial}{\partial r}$ e $H = \frac{\partial^2}{\partial \theta^2} + \cot \theta \frac{\partial}{\partial \theta}$ em (4) garante-se à comutatividade $[G, H] = GH - HG = 0$. Assim pode-se realizar um novo *Split* em (4) da forma

$$\begin{cases} r^2 \frac{\partial^2 f_1(r, \theta)}{\partial r^2} + 2r \frac{\partial f_1(r, \theta)}{\partial r} = 0 \\ \frac{\partial^2 f_1(r, \theta)}{\partial \theta^2} + \cot \theta \frac{\partial f_1(r, \theta)}{\partial \theta} = 0 \end{cases}. \quad (5)$$

Utilizando uma mudança de variável, $u = \frac{\partial f_1(r, \theta)}{\partial \theta}$, na segunda equação de (5)

$$u' + \cot \theta u = 0. \quad (6)$$

Resolvendo (6), por separação de variáveis, para a variável u fica com

$$u = a_1(r) \csc \theta. \quad (7)$$

Reescrevendo (7) com a variável original e resolvendo para $f_1(r, \theta)$, por integração, pode-se notar que

$$f_1(r, \theta) = a_1(r) \ln |\csc \theta - \cot \theta| + b_1(r). \quad (8)$$

Substituindo (8) na primeira equação de (5), desenvolvendo as derivadas e agrupando os termos, tem-se

$$\ln |\csc \theta - \cot \theta| (r^2 a_1''(r) + 2r a_1'(r)) + r^2 b_1''(r) + 2r b_1'(r) = 0. \quad (9)$$

A única maneira de (9) se verificar para todo r e θ é se

$$\begin{cases} \ln |\csc \theta - \cot \theta| (r^2 a_1''(r) + 2r a_1'(r)) = 0 \\ r^2 b_1''(r) + 2r b_1'(r) = 0 \end{cases}. \quad (10)$$

Simplificando o termo $\ln |\csc \theta - \cot \theta|$ na primeira equação de (10) obtém-se a EDO de Cauchy-Euler $r^2 a_1''(r) + 2r a_1'(r) = 0$, que tem como solução

$$a_1(r) = \frac{k_1}{r} + k_2. \quad (11)$$

A segunda equação de (10) também é uma EDO de Cauchy-Euler que tem solução dada por

$$b_1(r) = \frac{k_3}{r} + k_4. \quad (12)$$

Substituindo (11) e (12) em (8) obtém-se a solução de (2) como

$$C(r, \theta) = f_1(r, \theta) = \left(\frac{k_1}{r} + k_2\right) \ln|\csc \theta - \cot \theta| + \frac{k_3}{r} + k_4. \quad (13)$$

Reescrevendo para a variável $\tilde{C}(r, \theta, t)$ do problema original chega-se a solução

$$\tilde{C}(r, \theta, t) = \left[\left(\frac{k_1}{r} + k_2\right) \ln|\csc \theta - \cot \theta| + \frac{k_3}{r} + k_4\right] e^{\rho t}. \quad (14)$$

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Pode-se perceber que a primeira iteração do método *Split* produz uma solução exata, dada por (14), com número suficiente de constantes arbitrárias para satisfazer as condições de contorno. Cabe ressaltar que, a cada iteração novas soluções são obtidas com número maior de constantes arbitrárias que a solução anterior. Para um grande número de problemas, este método pode ser aplicado até que se obtenha quantidade suficiente de constantes 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 subdomínio sobre o qual a solução é válida. Substituindo as derivadas parciais de $\tilde{C}(r, \theta, t)$ em (1), a fim de verificar que (14) é uma solução exata para (1), tem-se

$$\begin{aligned} & \left[\left(\frac{k_1}{r} + k_2\right) \ln|\csc \theta - \cot \theta| + \frac{k_3}{r} + k_4\right] \rho e^{\rho t} \\ &= \frac{2De^{\rho t}}{r^3} [k_1 \ln|\csc \theta - \cot \theta| + k_3] \\ & - \frac{2De^{\rho t}}{r^3} [k_1 \ln|\csc \theta - \cot \theta| + k_3] \\ & - \frac{D}{r^2} \csc \theta \cot \theta \left(\frac{k_1}{r} + k_2\right) e^{\rho t} \\ & + \frac{D}{r^2} \csc \theta \cot \theta \left(\frac{k_1}{r} + k_2\right) e^{\rho t} \\ & + \rho \left[\left(\frac{k_1}{r} + k_2\right) \ln|\csc \theta - \cot \theta| + \frac{k_3}{r} + k_4\right] e^{\rho t}, \end{aligned} \quad (15)$$

o que simplifica para

$$\begin{aligned} & \left[\left(\frac{k_1}{r} + k_2\right) \ln|\csc \theta - \cot \theta| + \frac{k_3}{r} + k_4\right] \rho e^{\rho t} \\ &= \rho \left[\left(\frac{k_1}{r} + k_2\right) \ln|\csc \theta - \cot \theta| + \frac{k_3}{r} + k_4\right] e^{\rho t}. \end{aligned} \quad (16)$$

Portanto, pode-se concluir que $\tilde{C}(r, \theta, t)$ é uma solução exata para a equação (1).

4. CONCLUSÕES

Conclui-se que a metodologia adotada é apropriada e eficaz na resolução do modelo proposto, pois obteve-se uma solução exata que oferece uma estimativa da concentração de células tumorais, livre de erros inerentes aos métodos numéricos, aproximações de operadores, resíduos resultantes de aproximações de

series e sem a necessidade de averiguar-se sua convergência. Além disso, devido as características da solução encontrada, observa-se a simplicidade da implementação, uma vez que a solução obtida é uma combinação de funções racionais, logarítmicas e exponenciais, o que acarreta um baixo custo computacional para obter as soluções em qualquer posição e tempo. Como perspectiva futura, pretende-se considerar o modelo considerando o termo de atenuação referente ao tratamento e posteriormente diferentes coeficientes de difusão de acordo com a composição da substância branca e cinzenta do cérebro.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BACAËR, N. **A Short History of Mathematical Population Dynamics**. London: Springer-Verlag, 2011.

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.

CAURIO Jr., J. M. **Solução do Modelo de Reação-Difusão de Swanson via Split e Simetrias para Simulação da Concentração Celular do Glioblastoma Multiforme**. 2024. 74p. Dissertação de Mestrado - Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

DRASDO, D. and Höhme, S. Individual-based approaches to birth and death in avascular tumors. **Mathematical Computational Modelling**, v.37, p.1163-1175, 2003.

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.

MANSURI, J. **The modelling of tumor growth using reaction–diffusion equations**. 2002. M.Sc. Oxford University - Oxford.

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

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. 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. (1999). **Mathematical modeling of the growth and control of tumors**. 1999. Ph.D. University of Washington, Washington.