

**Modelagem matemática e computacional no crescimento do glioblastoma multiforme****Modelagem matemática e computacional no crescimento do glioblastoma multiforme**

DOI:10.34117/bjdv6n3-096

Recebimento dos originais: 10/02/2020

Aceitação para publicação: 09/03/2020

**Felipe Manoel Cabral**

Licenciado em Matemática pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Instituição: Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Endereço: Moquetá, Nova Iguaçu – RJ, Brasil

E-mail: cabral.manioelfelipe@gmail.com

**Oreste Affatato**

Licenciado em Física pela Università Statale di Milano

Instituição: Università Statale di Milano

Endereço: Via Festa del Perdono, 7, Milano – MI, Itália

E-mail: o.affatato@campus.unimib.it

**Maria Paula Serra de Oliveira**

Doutorado em Matemática pela Universidade de Coimbra

Instituição: Universidade de Coimbra

Endereço: Praça Dom Dinis, Coimbra – PT, Portugal

E-mail: poliveir@mat.uc.pt

**Claudia Mazza Dias**

Doutora em Engenharia Civil pela Universidade Federal do Rio de Janeiro

Instituição: Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Endereço: Moquetá, Nova Iguaçu – RJ, Brasil

E-mail: mazzaclaudia@gmail.com

**RESUMO**

O Glioblastoma Multiforme (GBM) se origina de astrócitos, classe de células gliais (não neuronais do sistema nervoso central que proporcionam suporte e nutrição aos neurônios). Não se sabe exatamente quais fatores levam os astrócitos a se tornarem cancerosos. Com a falta de entendimento sobre a doença, diagnóstico e tratamento se tornam complexos. Atualmente, o tratamento mais comum para o GBM é feito através da cirurgia, visando remover, tanto quanto possível, o tumor. No entanto, a extirpação completa é raramente executável porque, em geral, as células do tumor infiltram-se circundantemente no cérebro. Portanto, nenhuma terapia é eficaz contra este tipo de tumor. Este trabalho, propõe um modelo matemático para a dinâmica da doença associada ao tratamento por quimioterapia. Sabe-se que esta forma de tratamento pode não ser eficiente em função da barreira hematoencefálica, que é uma estrutura que protege o cérebro de substâncias potencialmente neurotóxicas. Assim, os fármacos quimioterápicos são, normalmente, limitados na difusão do cérebro. A modelagem matemática tem então a função de observar, através de um modelo de difusão-reação da densidade celular, a infiltrabilidade do tumor quanto a proliferação das células tumorais, mostrando que a quimioterapia como tratamento não é eficaz contra o GBM.

**Palavras-chave:** Modelagem Matemática, Glioblastoma Multiforme, Biomatemática.

## **ABSTRACT**

Glioblastoma Multiform (GBM) originates from astrocytes, class of glial cells (non- neuronal central nervous system that provide support and nutrition to neurons). It is not known exactly what factors cause astrocytes to become cancerous. With a lack of understanding about the disease, diagnosis and treatment become complex. Currently, the most common treatment for GBM is through surgery to remove the tumor as much as possible. However, complete extirpation is rarely feasible because, in general, tumor cells infiltrate around the brain. Therefore, no therapy is effective against this type of tumor. This paper proposes a mathematical model for disease dynamics associated with chemotherapy treatment. It is known that this form of treatment may not be effective because of the blood-brain barrier, which is a structure that protects the brain from potentially neurotoxic substances. Thus, chemotherapeutic drugs are usually limited in brain diffusion. The mathematical modeling then has the function of observing, through a cell density diffusion-reaction model, the tumor infiltrability regarding tumor cell proliferation, showing that chemotherapy as a treatment is not effective against GBM.

**Keywords:** Mathematical Modeling, Glioblastoma Multiform, Biomathematics.

## **1 INTRODUÇÃO**

O Glioblastoma Multiforme (GBM) é o tipo mais recorrente de tumor cerebral maligno em adultos, segundo Sousa et al. (2002). Este, provoca uma proliferação celular anormal, excessiva e descoordenada, que não cessa quando o estímulo inicial termina, atacando o sistema nervoso central. Os sintomas neurológicos não são específicos já que os pacientes apresentam hipertensão intracraniana, enxaquecas e náuseas, o que, neste caso, dificulta determinar a origem das células neoplásicas.

Os tumores estão normalmente localizados nos hemisférios cerebrais, podendo ser encontrados em qualquer parte do sistema nervoso central. A nível microscópico os GBMs estão numa região bem definida, mas podem infiltrar-se até nas margens do tecido encefálico. Já a nível macroscópico, produz centros de necrose, hemorragias e cistos. Em alguns casos, os gliomas podem difundir-se até as estruturas das membranas que revestem e protegem o sistema nervoso central, a medula espinhal, o tronco encefálico e o encéfalo, ou seja, em pontos muito distantes da lesão primitiva (Sousa et al. (2002)). Pode-se dizer que os efeitos clínicos do GBM (ou dos tumores intracranianos em geral) são, segundo Patchell (2002):

- efeitos locais: são efeitos causados pela ação irritante, comprimente e destrutiva direta do tumor nas áreas em contato com a lesão primitiva;
- efeitos generalizados: são efeitos causados pelo aumento da pressão intracraniana.

Em geral, este tipo de tumor atua de modo a conduzir uma hipertensão intracraniana, ou seja, provocar o aumento do volume do conteúdo intracraniano. Como o espaço intracraniano é

considerado invariável em volume, isto é, seu aumento em um dos componentes da cavidade determina o deslocamento dos constituintes naturais, tal aumento pode causar a morte do paciente, por comprimir os centros vitais do cérebro (Hathout et al. (2015)). Tanto Hathout et al. (2015) como Sousa et al. (2002) afirmam que um dos problemas mais importantes ligados ao GBM é o prognóstico fraco. Isto é devido à grande capacidade de infiltração deste tipo de tumor nos tecidos do cérebro. E como esta doença progride rapidamente (cerca de 2 a 3 meses), o tempo médio de vida do paciente após o diagnóstico é de 12 a 15 meses (com terapia).

## 2 MODELAGEM MATEMÁTICA

Ambicionando encontrar um modelo para a proliferação das células tumorais do GBM no cérebro, e tendo em vista que as primeiras tentativas de medir o crescimento de um glioma infiltrante foi oferecido por Murray (2002), este trabalho propõe um modelo descrito por uma equação diferencial (1) afim de enfatizar a importancia da difusão no crescimento deste tumor:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\nabla \cdot \vec{F} + P(x, t) - T(x, t) \quad (1)$$

onde  $c(x, t)$  é a concentração de células tumorais no local  $x$  e no tempo  $t$ ,  $\vec{F}$  é o fluxo de células tumorais,  $P(x, t)$  é o termo da proliferação celular,  $T(x, t)$  refere-se ao termo de contribuição do tratamento e  $\nabla$  representa o operador gradiente. Considerando-se seções transversais do cérebro em uma ou em duas dimensões espaciais, as equações consideradas são:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + R(t, x) \quad (2)$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} \right) + R(t, x) \quad (3)$$

onde  $t \in R^+$ ,  $x \in [0, L_1]$  e  $y \in L_2$ . Nas equações,  $C$  representa a concentração de células tumorais por  $mm^3$ ,  $D$  é a constante de difusão,  $R$  é o termo reativo e  $L_1$ ,  $L_2$  são os comprimentos das seções do cérebro (ao longo dos eixos  $x$  e  $y$ , respectivamente). Neste modelo, considera-se que a constante de difusão é não uniforme, ou seja, considera-se o parâmetro  $D$  como uma função constante na matéria branca do cérebro, mas com valor diferente na matéria cinzenta. Portanto,  $D$  será uma função constante por partes. Está hipóteses serve para explicar o tipo particular de proliferação do GBM. O termo reativo nas equações, tem como finalidade reproduzir a contínua geração das células tumorais no foco e também para implementar a ação da terapia (Branco et al. (2014)).

As equações (2) e (3) possuem derivadas temporais de primeira ordem e são definidas em um domínio limitado. Logo, é preciso definir condições iniciais e de fronteira. A condição inicial vai explicitar a concentração de células tumorais no instante inicial da observação em todos os pontos do domínio:

$$C(0, x) = C_0(x) \quad (4)$$

A condição definida em (4) considera que no início das observações a concentração de células tumorais conserva-se localizada numa região muito pequena do cérebro, como se fosse uma fonte pontual. Já a condição de fronteira, serve para explicitar a solução na fronteira do domínio. Neste caso, a fronteira coincide com o crânio e, portanto, admite-se que não há fluxo através desta superfície. Por isso, são usadas as condições de contorno de Neumann. Em uma dimensão espacial, tem-se:

$$\frac{\partial C}{\partial x}(0, t) = \frac{\partial C}{\partial x}(L, t) = 0 \quad (5)$$

Já em duas dimensões espaciais, tem-se:

$$\frac{\partial C}{\partial x}(t, 0, y) = \frac{\partial C}{\partial x}(t, L_1, y) = 0, \forall y \in [0, L_2], \forall t \in [0, T] \quad (6)$$

$$\frac{\partial C}{\partial x}(t, x, 0) = \frac{\partial C}{\partial x}(t, x, L_2) = 0, \forall x \in [0, L_1], \forall t \in [0, T] \quad (7)$$

Para implementar a produção de células tumorais, é incluída na parte reativa da equação, um termo de crescimento logístico.

$$R_1(t, x) = A \left( 1 - \frac{C(t, x)}{C_m} \right) C(t, x)$$

onde  $A$  é a taxa de proliferação das células tumorais,  $C_m$  é a capacidade portante do sistema. Admite-se que  $C_m > C$ . Então, lineariza-se o sistema:

$$R_1(t, x) = AC(t, x)$$

Também é incluído no termo reativo a ação da terapia. Assim, considera-se a quimioterapia modelada da seguinte maneira:

$$R_2(t, x) = -G(t)C(t, x)$$

onde a função  $G(t)$  é definida por:

$$\begin{cases} K, t \in [0, T_{on}] \\ 0, t \in [0, T_{off}] \end{cases}$$

onde  $K$  representa o valor de  $G$  na presença de tratamento,  $T_{on}$  é o intervalo de tempo em que a quimioterapia está ativa, e  $T_{off}$  é o tempo em que o paciente não está submetido à terapia. Assim, o termo reativo é dado por:

$$R(t, x) = AC(t, x) - G(t)C(t, x)$$

onde  $t \in R^+$  e  $x \in [0, L]$  ou  $x \in [0, L_1] \times [0, L_2]$ .

### 3 TRATAMENTO NUMÉRICO

A solução do modelo proposto para GBM no cérebro, utiliza o Método de Euler Implícito. A escolha deste método se dá por sua simplicidade e estabilidade incondicional, permitindo os testes com diferentes parâmetros do problema biológico e do algoritmo. E ainda, utilizando-se o Método das Diferenças Finitas para aproximar as derivadas (Burden & Faires (2008)), tem-se:

$$\frac{\partial C}{\partial t} \cong \frac{C(t + \Delta t, x) - C(t, x)}{\Delta t}$$

$$\frac{\partial C}{\partial x} \cong \frac{C(t, x + \Delta x) - C(t, x)}{\Delta x}$$

$$\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \cong \frac{C(t, x + \Delta x) - 2C(t, x) + C(t, x - \Delta x)}{\Delta x^2}$$

Com tais aproximações, os erros são da ordem  $O(\Delta t)$  ou  $O(\Delta x)$ , respectivamente. Portanto, como a solução é estável incondicionalmente e utilizando-se o Teorema de Lax-Milgram, pode-se concluir que a solução seja convergente (Showater (1997)).

Como dito anteriormebte, é usado o Método de Euler Implícito para resolver as equações de diferenças finitas, onde o índice  $n$  indica os instantes de tempo e os índices  $i$  e  $j$  os pontos do espaço. Assim, as derivadas espaciais serão calculadas no instante  $n + 1$ . Em uma dimensão espacial a equação é dada por:

$$\frac{C_i^{n+1} - C_i^n}{\Delta t} = D \frac{C_{i+1}^{n+1} - 2C_i^{n+1} + C_{i-1}^{n+1}}{\Delta x^2} + AC_i^{n+1} - GC_i^{n+1} \quad (8)$$

Ordenando-se a equação (8), tem-se:

$$C_i^n = C_i^{n+1} \left( 1 + 2D \frac{\Delta t}{\Delta x^2} + A\Delta t - G\Delta t \right) - C_{i+1}^{n+1} \left( D \frac{\Delta t}{\Delta x^2} \right) - C_{i-1}^{n+1} \left( D \frac{\Delta t}{\Delta x^2} \right)$$

Em duas dimensões espaciais, tem-se:

$$\frac{C_{i,j}^{n+1} - C_{i,j}^n}{\Delta t} = D \left( \frac{C_{i+1,j}^{n+1} - 2C_{i,j}^{n+1} + C_{i-1,j}^{n+1}}{\Delta x^2} + \frac{C_{i,j+1}^{n+1} - 2C_{i,j}^{n+1} + C_{i,j-1}^{n+1}}{\Delta y^2} \right) + AC_{i,j}^{n+1} - GC_{i,j}^{n+1}$$

onde o parâmetro  $D$  é uma função constante na matéria branca do cérebro, mas com valor diferente na matéria cinzenta, ou seja, é uma função constante *piecewise*, e portanto, dada da seguinte forma:

$$D(x) = \begin{cases} D_g, x \in \Omega_g \\ D_w, x \in \Omega_w \end{cases}$$

onde  $\Omega_g$  é a matéria cinzenta do cérebro, e  $\Omega_w$  é a matéria branca. Esta distinção é necessária pois o GBM difunde-se de maneiras distintas nestas duas áreas. Além disso, explica-se a grande capacidade de proliferação do GBM em todas as partes do sistema nervoso central. Considerando-se a função  $A$ , parâmetro de proliferação, também como função *piecewise*:

$$A(x) = \begin{cases} A, x \in \Omega_t \\ 0, x \notin \Omega_t \end{cases}$$

onde  $\Omega_t$  é o foco tumoral. É possível observar que o parâmetro de proliferação  $A$  é não nulo no foco tumoral principal, ou seja, admite-se que é este o centro primário, isto é, a parte que produz mais células tumorais. A função de quimioterapia é não nula apenas quando o paciente é submetido à terapia. Admite-se que a constante  $K$ , ou seja, o valor que  $G$  alcança quando a terapia é ativa, seja pequeno por causa da barreira hematoencefálica. É necessário ainda observar as condições de fronteira como condições de Neumann homogêneas. Considera-se o caso de uma dimensão espacial. As condições são:

$$\begin{cases} \frac{\partial C}{\partial x}(t, 0) = 0 \\ \frac{\partial C}{\partial x}(t, L) = 0 \end{cases}$$

Aproximando-se as derivadas com diferenças finitas, obtém-se:

$$\frac{C_{i+1}^n - C_i^n}{\Delta t} = 0 \rightarrow C_{i+1}^n = C_i^n$$

Calculando-se a expressão na fronteira do domínio é possível implementar a condição de fluxo nulo. No caso de uma dimensão espacial, a fronteira coincide com o próprio crânio. No caso de duas dimensões espaciais, a seção do cérebro considerada é quadrada, e portanto, a fronteira não coincide perfeitamente com o crânio, mas entende-se que seja suficientemente afastada do foco tumoral de tal maneira que não fluxo através desta fronteira.

## 4 EXPERIMENTOS

### 4.1 EXPERIMENTOS EM UMA DIMENSÃO ESPACIAL

Para os testes serão consideradas três seções diferentes do cérebro, de modo a analisar regiões com diferentes densidades de matéria branca e cinzenta. A linha escura marcada em cada imagem ilustrada na Figura 1 mostra a seção transversal de interesse para cada caso.

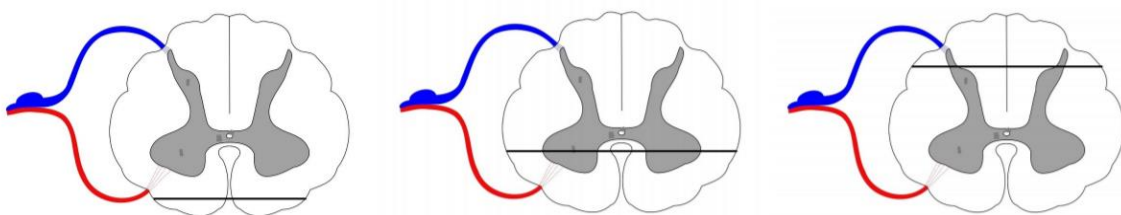


Figura 1: Seção do cérebro. (a) lobo occipital , (b) logo pariental, (c) lobo frontal

Para a simulação da região do lobo occipital do cérebro há apenas matéria branca. O foco tumoral é exatamente no meio da seção de comprimento  $L = 6\text{cm}$ , o ponto  $x_0$ . O modelo matemático correspondente será:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D_w \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + AC \quad (9)$$

Sujeita à condição inicial  $C(0, x) = \begin{cases} 10^5, & x = x_0 \\ 0, & x \neq x_0 \end{cases}$

As condições de fronteira são de Neumann homogêneas:  $\frac{\partial C(0,t)}{\partial x} = \frac{\partial C(L,t)}{\partial x} = 0$ . Os resultados numéricos do teste podem ser vistos na Figura 2, onde foram usados:  $T = 30 \text{ dias}$ ;  $L = 6\text{cm}$ ;  $D_w = 0,0013 \text{ cm}^2/\text{dia}$ ;  $A = 0,2$  e  $N = 30$ , onde este último corresponde a discretização de diferenças finitas. No segundo teste, considera-se o lobo parietal. Neste caso, há mais densidade de matéria cinzenta que de matéria branca. Tem-se duas equações diferenciais. Na matéria cinzenta a concentração de células tumorais corresponde a equação:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D_g \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + AC \quad (10)$$

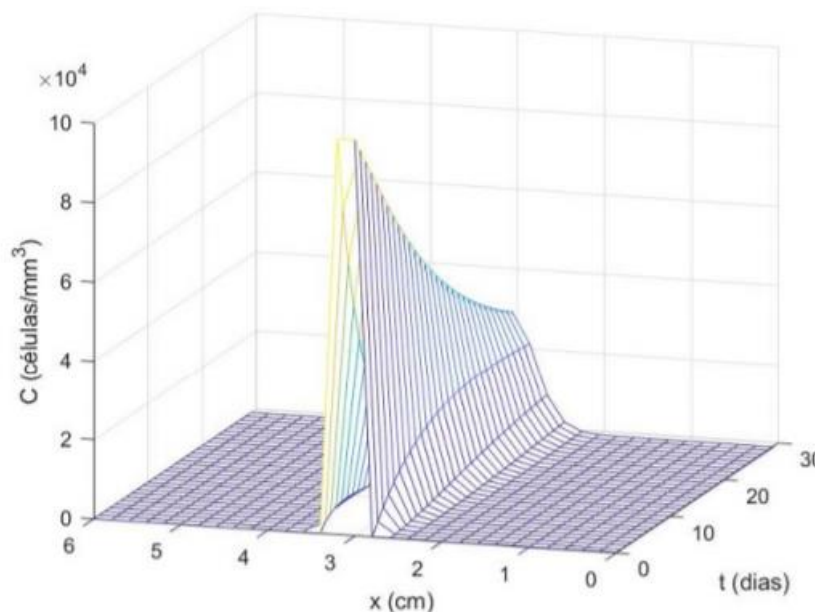


Figura 2: Solução numérica da equação de difusão-reação - Foco do GBM no lobo occipital.



Ao passo que na matéria branca, a concentração de células tumorais evolue segundo a equação (9). O sistema é assimétrico, porque o foco tumoral está na matéria cinzenta, em  $x_0 = 2\text{cm}$ , sendo o comprimento da seção  $L = 13\text{cm}$ . As condições iniciais e de fronteira permanecem as mesmas. A Figura 3 ilustra os resultados, para os quais considerou-se  $D_g = 0,0065\text{ cm}^2/\text{dia}$  e os demais parâmetros permaneceram os mesmos.

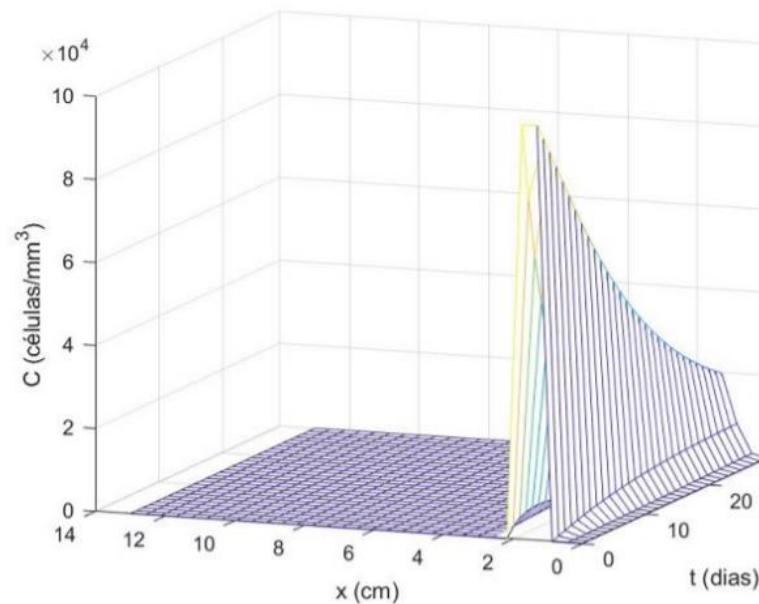


Figura 3: Solução numérica da equação de difusão-reação - Foco do GBM no lobo parietal.

No terceiro exemplo, considerou-se o lobo frontal, onde a densidade de matéria branca (Eq. 9) é superior à concentração de matéria cinzenta (Eq. 10). O comprimento da seção adotado é  $L = 9\text{ cm}$ . As condições de fronteira são as mesmas. Como condição inicial, considera-se dois focos tumorais: o primeiro, em  $x_1 = 3\text{ cm}$ , na matéria cinzenta e o segundo em  $x_2 = 7\text{ cm}$ , na matéria branca:

$$C(0, x) = \begin{cases} 10^5, & x = x_1; x = x_2 \\ 0, & x \neq x_1; x \neq x_2 \end{cases}$$

A Figura 4 ilustra os resultados, para os quais foram adotados os mesmos parâmetros dos casos anteriores. Em todos os casos, é possível observar que o tumor não consegue difundir-se muito ao longo das seções do cérebro. Isto acontece por causas das condições iniciais escolhidas, do foco

tumoral bem localizado, e da equação de difusão, que descreve modos tipicamente locais. No último caso, tem-se dois focos tumorais: um na matéria cinzenta e o outro na matéria branca, portanto, pode-se ver no gráfico o andamento diferente da concentração de células tumorais, devido às diferentes constantes de difusão  $D_g > D_w$ .

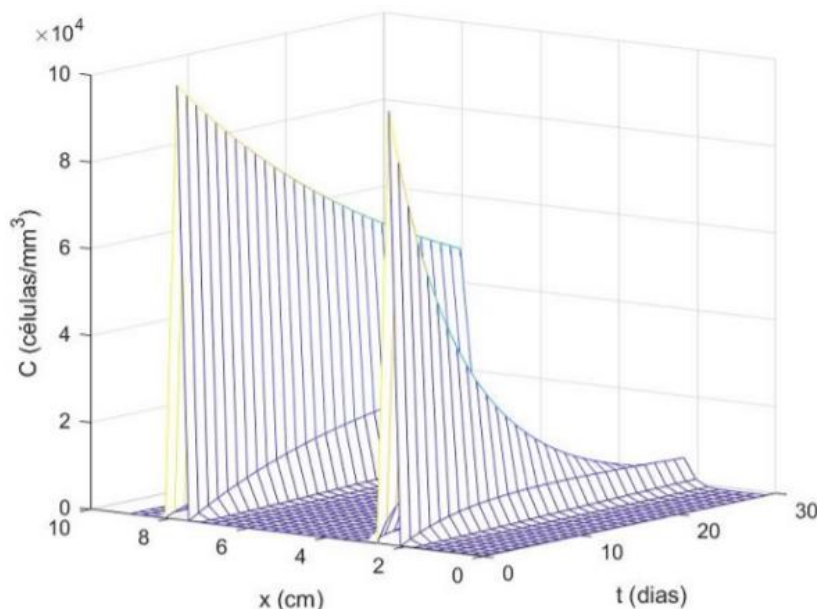


Figura 4: Solução numérica da equação de difusão-reação - Foco do GBM no lobo frontal.

#### 4.2 EXPERIMENTOS EM DUAS DIMENSÕES ESPACIAIS

Para o caso bi-dimensional será considerada a região destacada na Figura 5.

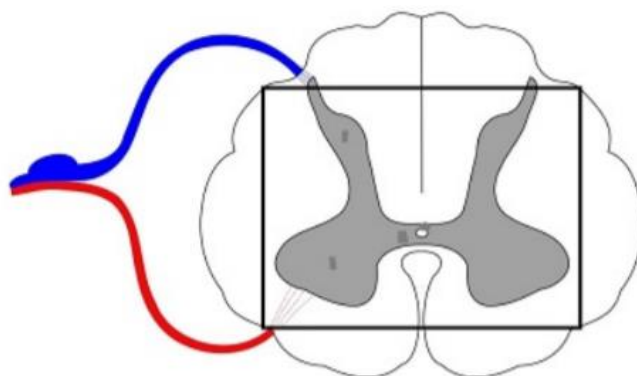


Figura 5: Seção bi-dimensional do cérebro.

Para este caso a equação de difusão-reação será:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} \right) \quad (11)$$

onde,  $C = C(t, x, y)$ , com  $t \in [0, T]$  e  $(x, y) \in [0, L_1] \times [0, L_2]$ , sendo  $L_1 = L_2 = 10 \text{ cm}$ .

A condição inicial adotada será:  $C(0, x) = \begin{cases} 10^5, & x = (x_0, y_0) \\ 0, & x \neq (x_0, y_0) \end{cases}$ , onde  $x_0 \cong 8 \text{ cm}$  e  $y_0 \cong 2 \text{ cm}$ ,

portanto, o foco tumoral fica na matéria cinzenta, no lobo parietal, onde é muito provável que o tumor surja. A condição de fronteira é do tipo de Neumann homogênea:

$$\frac{\partial C}{\partial t}(t, 0, y) = \frac{\partial C}{\partial t}(t, L_1, y) = 0; \quad \forall y \in [0, L_2]; \quad \forall t \in [0, T]$$

$$\frac{\partial C}{\partial t}(t, x, 0) = \frac{\partial C}{\partial t}(t, x, L_2) = 0; \quad \forall x \in [0, L_1]; \quad \forall t \in [0, T]$$

A Figura 6 mostra a evolução temporal da solução da Eq. (11). Os gráficos mostram o desenvolvimento da concentração do tumor desde o início até o quinto mês. É possível ver que o tumor se propaga mais rápido na matéria cinzenta do que na matéria branca e que se criou um novo foco tumoral.

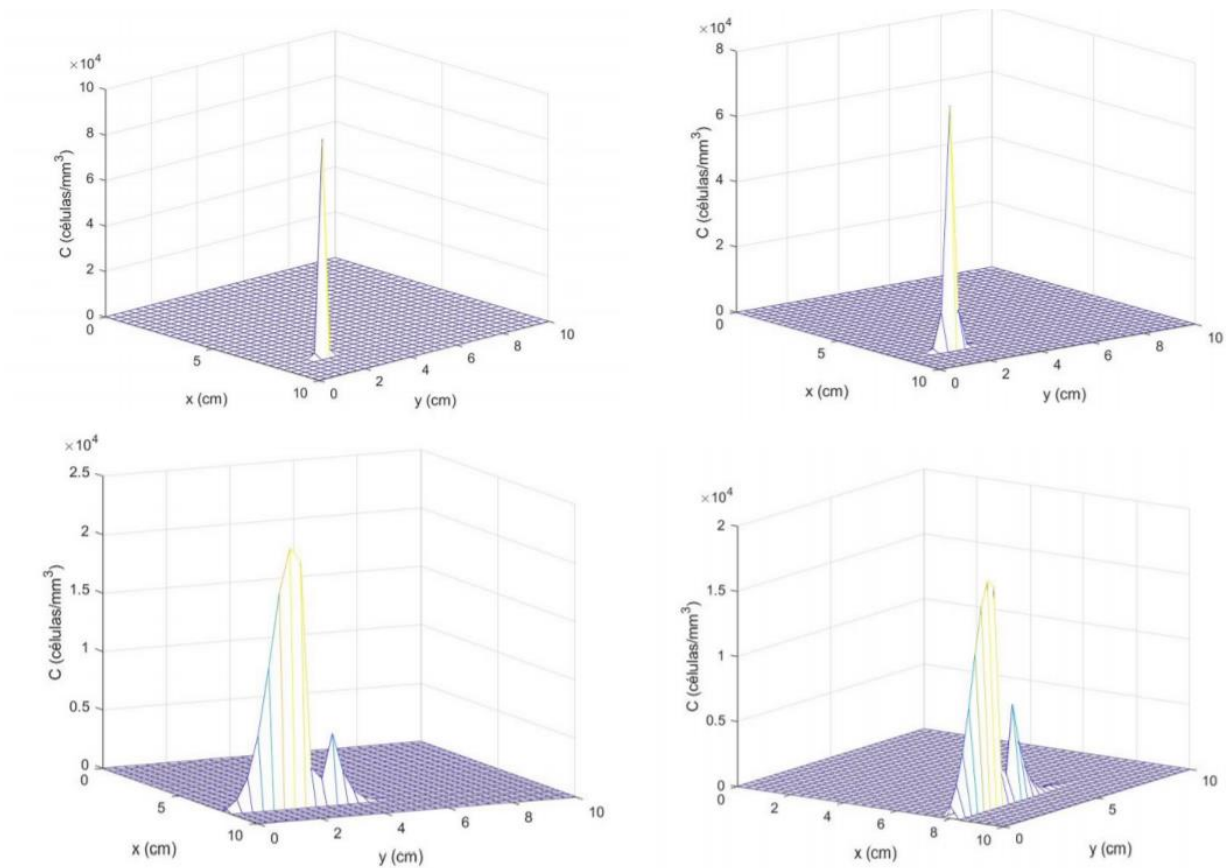


Figura 6: Concentração de células tumorais - (a) Início; (b) com 1 semana; (c) com 3 meses; e (d) com 5 meses.

#### 4.3 EXPERIMENTO COM QUIMIOTERAPIA

Neste novo teste será considerado o termo que introduz no modelo a ação da quimioterapia. Assim, tem-se:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} \right) + AC - GC \quad (12)$$

Adotando-se  $t_{on} = 2$  dias e  $t_{off} = 7$  dias,  $x_0 \cong 8$  cm e  $y_0 \cong 2$  cm, o foco tumoral está na matéria cinzenta, no lobo parietal, onde é mais provável que o tumor surja. A condição de fronteira permanece a do tipo Neumann homogênea em 2D. Os gráficos apresentados na Figura 7 mostram o desenvolvimento das células tumorais no caso com paciente submetido à quimioterapia. Como parâmetros foram usados  $K = 0,009$ ;  $T = 27$  dias e  $L_1 = L_2 = 10$  cm.

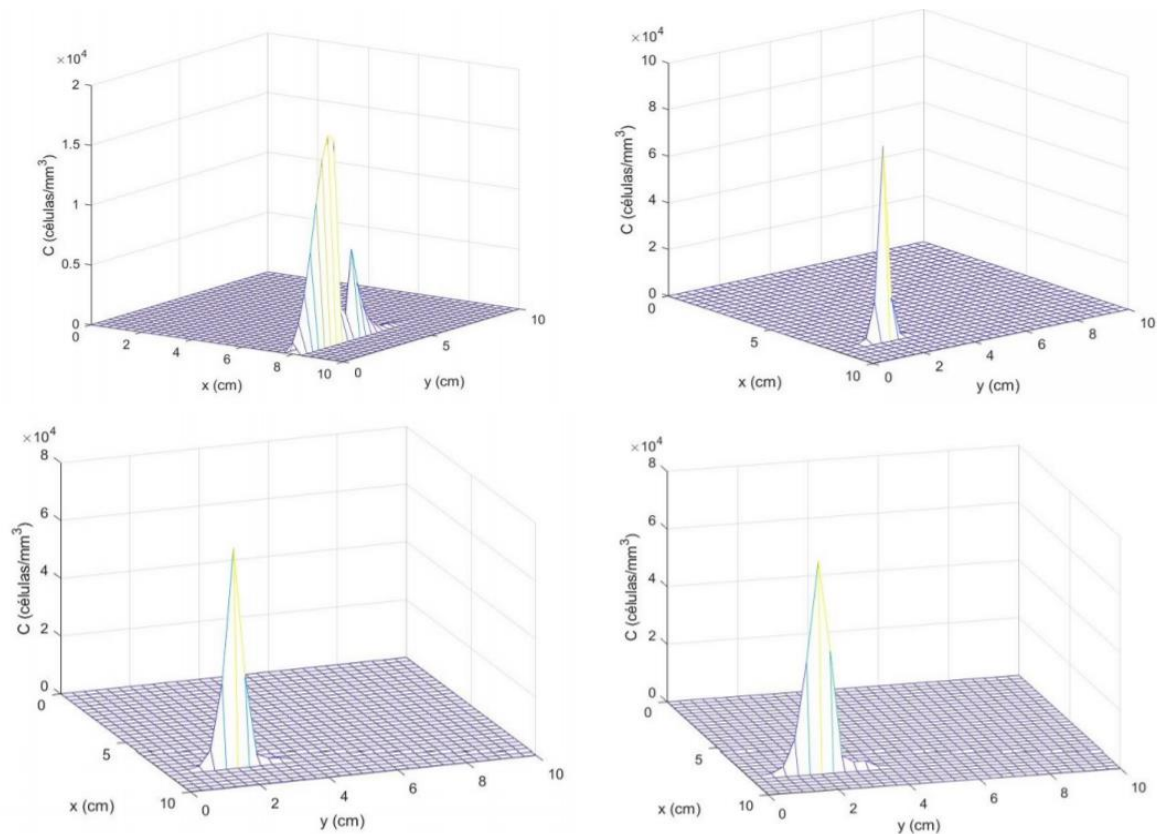


Figura 7: Concentração de células tumorais com quimioterapia ativa - (a) Início; (b) com 9 dias; (c) com 18 dias; e (d) com 27 dias.

Ao se promover a comparação com a simulação da seção precedente, nota-se que ao final do primeiro mês as concentrações de células tumorais são quase as mesmas, com ou sem terapia. Isto ocorre por causa do baixo impacto que a quimioterapia oferece na luta contra esse tipo de tumor.

## 5 CONCLUSÕES

O modelo apresentado é bastante promissor uma vez que permite acompanhar a evolução do crescimento tumoral e analisar que de fato a utilização de tratamento quimioterápico é ineficiente para tratar o GBM. Em geral, os ciclos de quimioterapia não conseguem diminuir muito a concentração de células tumorais presentes no cérebro. Isto corre porque os fármacos quimioterápicos não conseguem chegar até o cérebro por causa da barreira hematoencefálica. Assim, as simulações apresentadas estão em concordância com o observado na prática médica.

No entanto, o GBM pode propagar-se muito rapidamente em todo o sistema nervoso central, e a utilização da equação de difusão pode não ser suficiente. A difusão é um fenômeno local, e pode não ser adequada no entedimento de mecanismos de sistemas (físicos ou biológicos) onde os elementos envolvidos tenham grande capacidade de movimento, crescimento ou proliferação. Como desenvolvimento futuro da pesquisa será incluído um termo advectivo nas equações.

**AGRADECIMENTOS**

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001; do Programa Institucional de Mobilidade Acadêmica Internacional financiado pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ) e pela Universidade de Coimbra (UC).

**REFERÊNCIAS**

- J. R. Branco, J.A. Ferreira, P. Oliveira. Mathematical modeling of efficient protocols to control glioma growth. *Mathematical Biosciences*, 225, 83-90, 2014.
- R. L. Burden & J. D. Faires. *Análise Numérica*. CENGAGE Learning, 8 ed., 2008.
- L. Hathout, B. M. Ellingson, T. Cloughesy, W. B. Pope. A novel bicompartmental mathematical model of glioblastoma multiforme. *International Journal of Oncology*, 46, 825-832, 2005.
- J. D. Murray, *Mathematical Biology*, Springer, 2002.
- R. A. Patchell. Visão geral dos tumores intracranianos, 2012. In: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-neuro%C3%B3gicos/tumores-intracranianos-e-espinhais/vis%C3%A3o-geral-dos-tumores-intracranianos>. Acesso: 06 de Junho de 2019.
- R. E. Showalter. Monotone operators in Banach space and nonlinear partial differential equations. *Mathematical Surveys and Monographs*, 49, xiv+278, 1997.
- G. Sousa, A. Rocha, T. Alfaiate, T. Carvalho, A. Veiga, M. R. Ferreira. Glioblastoma Multiforme com Apresentação Multifocal. *Acta Médica Portuguesa*, 15, 321-324, 20.