

MODELO MATEMÁTICO DE TRATAMENTO DE CÂNCER VIA QUIMIOTERAPIA EM CICLOS

Rafael Trevisanuto Guiraldello

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Janeiro – 2015

MODELO MATEMÁTICO DE TRATAMENTO DE CÂNCER VIA QUIMIOTERAPIA EM CICLOS

Rafael Trevisanuto Guiraldello

Orientador: Prof. Dr. **Paulo Fernando de Arruda Mancera**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Janeiro – 2015

Ficha Catalográfica

Dedicatória

Dedico aos meu pais, com muito amor, Ana Maria e Antonio.

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço aos meus pais, Ana Maria e Antonio, pela dedicação, esforço e pelo carinho, sempre me auxiliando e guiando em todas as fases da minha vida. Sem vocês, nada disso teria sido possível.

Agradeço também ao Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera pela orientação, confiança e, principalmente, pela amizade. Sempre construtivo em suas observações e sempre a disposição, e a todos os docentes do Programa de Pós-Graduação em Biometria e do Departamento de Bioestatística, em especial a Profa. Dra. Cláudia Pio Ferreira, por todas discussões construtivas, que mudaram minha maneira de pensar ciência, e ao Prof. Dr. Fernando Luiz Pio dos Santos, pelo auxílio computacional. Agradeço ao Prof. Dr. Marcelo Lobato Martins por ter me recebido no Departamento de Física da Universidade Federal de Viçosa, e colaborado diretamente para o desenvolvimento desta dissertação.

Aos amigos discentes do Programa de Pós-Graduação em Biometria, em especial Thomas e Edimar, companheiros dentro e fora da sala 7.

Agradeço à CAPES, pelo apoio financeiro durante o curso de mestrado, também à FAPESP e CNPq pelo apoio financeiro ao Programa de Pós-Graduação em Biometria.

Sumário

	Página
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABELAS	ix
RESUMO	x
SUMMARY	xii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Câncer	1
1.2 Angiogênese tumoral	3
1.3 Quimioterapia	4
1.3.1 Protocolos de quimioterapia	6
1.3.2 Normalização da vasculatura tumoral	7
2 REVISÃO DE LITERATURA	9
3 MODELO MATEMÁTICO	12
3.1 Descrição do modelo	12
3.1.1 Administração convencional	15
3.1.2 Administração uniforme	15
3.2 Condições iniciais e condições de contorno	15
3.3 Adimensionalização	16
3.4 Discretização	17

4	ANÁLISE DE ESTABILIDADE LINEAR	20
4.1	Modelo sem tratamento	20
4.2	Modelo com tratamento	26
5	SIMULAÇÕES NUMÉRICAS	32
5.1	Dinâmica sem tratamento	32
5.2	Dinâmica com o tratamento	34
5.2.1	Protocolo MTD	34
5.2.2	Protocolo metronômico	37
6	CONCLUSÕES	41
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
	APÊNDICES	50

Lista de Figuras

Página

1	Estrutura de uma vascularização normal, vascularização tumoral e o efeito sobre a estrutura da vascularização tumoral em resposta ao tratamento antiangiogênico a uma dose correta e uma dose agressiva	8
2	(a) Ponto de coexistência P_4 . (b) Diagrama de bifurcação	24
3	Espaço de parâmetros	25
4	Condições iniciais aleatórias geradas o plano de fase	25
5	Condições iniciais aleatórias geradas na vizinhança do ponto P_2	26
6	(a) Ponto de coexistência P_4 . (b) Diagrama de bifurcação	31
7	(a) Dinâmica do crescimento tumoral. (b) Densidade distribuída no espaço	32
8	Dinâmica do crescimento tumoral com tratamento segundo o protocolo MTD	35
9	Densidade distribuída espacialmente, referente a Figura 8	35
10	Densidade distribuída espacialmente, referente a Figura 8	36
11	Efeito do agente quimioterápico sobre a população de células normais e endoteliais segundo o protocolo MTD	36
12	Desenvolvimento do tumor após os métodos convencional e uniforme segundo o protocolo MTD	37
13	Dinâmica do crescimento tumoral com tratamento segundo o protocolo metronômico	38
14	Densidade distribuída espacialmente, referente a Figura 13 para o tratamento convencional	38

15	Densidade distribuída espacialmente, referente a Figura 13 para o tratamento uniforme	39
16	Efeito do agente quimioterápico sobre a população de células normais e endoteliais segundo o protocolo metronômico	39
17	Desenvolvimento do tumor após os métodos convencional e uniforme segundo o protocolo metronômico	40

Lista de Tabelas

Página

1	Parâmetros utilizados nas simulações, sem considerar qualquer tratamento.	33
2	Parâmetros utilizados nas simulações com tratamento.	34

MODELO MATEMÁTICO DE TRATAMENTO DE CÂNCER VIA QUIMIOTERAPIA EM CICLOS

Autor: RAFAEL TREVISANUTO GUIRALDELLO

Orientador: Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA

RESUMO

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo e afeta uma parcela considerável da população, particularmente em países subdesenvolvidos. De acordo com os dados fornecidos pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2014), 8,2 milhões de pessoas morreram em 2012 devido ao câncer. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (Brasil, 2014), a estimativa para o ano de 2014 aponta para a ocorrência de, aproximadamente, 576 mil casos novos de câncer no Brasil. No entanto, muitas destas mortes poderiam ser evitadas. Por exemplo, mais de 30% das mortes poderia ser impedida por um estilo de vida saudável ou por imunização contra infecções que causam câncer (HPV, HBV). Ainda, cânceres detectados precocemente podem ser tratados e curados. Mesmo com câncer em estágio final, o sofrimento dos pacientes pode ser aliviado com um bom cuidado paliativo.

Neste texto, apresentamos um modelo matemático com o objetivo de entender o desenvolvimento tumoral e o efeito da administração em ciclos segundo dois protocolos de quimioterapia, bem como dois métodos de entrega da droga.

Inicialmente é feita uma introdução sobre a biologia do câncer levando em consideração os principais aspectos para a construção do modelo matemático. Logo após é feita uma revisão da literatura utilizada para o embasamento do modelo matemático. Partindo para os resultados, apresentamos uma análise de estabilidade linear para o modelo espacialmente homogêneo com tratamento e sem tratamento, a fim de conhecer a dinâmica do modelo. Desta, concluímos que os parâmetros de competição são os principais parâmetros de bifurcação do sistema, que definem a progressão do tumor e o sucesso do tratamento quimioterápico. Tendo estes resultados, partimos para as simulações numéricas de onde concluímos que o protocolo metronômico se mostra mais efetivo em prolongar a vida do paciente do que o protocolo MTD. Ainda mais, o método de entrega uniforme juntamente com o protocolo metronômico é o mais eficiente em reduzir a densidade do tumor durante o tratamento.

MATHEMATICAL MODEL OF CANCER TREATMENT VIA CHEMOTHERAPY IN CYCLES

Author: RAFAEL TREVISANUTO GUIRALDELLO

Adviser: Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA

SUMMARY

The cancer is one of the leading causes of death in the world and affects a considerable portion of the population, particularly in developing countries. According to the World Health Organization (WHO, 2014), 8.2 million people worldwide died from cancer in 2012. In 2014 there are 576 000 new cases of cancer expected in Brazil (Brasil, 2014). Yet, many of these deaths could be avoided. Over 30% of cancers can be prevented by healthy life style or by immunization against cancer causing infections (HBV, HPV). Others can be detected early, treated and cured. Even in the late stage, the suffering of patients can be relieved with good palliative care.

In this dissertation, we present a mathematical model with the goal of understanding tumor development and the effect of administration in cycles according two protocols of chemotherapy as well as two methods of drug delivery.

We begin with an introduction to the biology of cancer taking into account the main aspects for the construction of the mathematical model. Then, a review of the literature for the mathematical model is presented, and then we present a linear stability analysis for the spatially homogeneous model with and without treatment, in order to understand the dynamics of the model. We conclude that the parameters of competition are the main bifurcation parameters of the system, which define the tumor progression and the successful of chemotherapy. With these results and numerical simulations we concluded that the metronomic protocol proves more effective in prolonging the patient's life than the MTD protocol. Moreover, the uniform delivery method along with the metronomic protocol is the most efficient in reducing the density of the tumor during treatment.

1 INTRODUÇÃO

Nesta seção vamos apresentar alguns aspectos básicos sobre a biologia do câncer que são usados para a construção do modelo matemático apresentado neste texto. Como a biologia do câncer é um assunto muito complexo, abordaremos apenas conceitos necessários ao desenvolvimento deste texto. Para um conhecimento mais detalhado sobre o assunto, indicamos os livros de Weinberg (2008), Junqueira & Carneiro (1997), Alberts et al. (1997) e Kumar et al. (2010).

1.1 Câncer

Câncer é o nome atribuído a uma série de doenças que tem como característica comum o crescimento celular desordenado, que ocorre como resultado de alterações ou mutações genéticas. Tais alterações permitem a proliferação excessiva e desregulada que se torna autônoma (independente do estímulo fisiológico de crescimento). Toda a população de células neoplásicas dentro de um tumor individual surge de uma única célula que sofreu alterações genéticas, por um processo conhecido como expansão clonal. A expansão clonal consiste na geração de descendentes, da célula inicialmente transformada por divisão celular e o crescimento dessa população de descendentes. Durante este processo, células neoplásicas podem acumular muitas mutações, que permitem progressão mais rápida e avançada. Estas mutações, usualmente, conferem as células as seguintes capacidades (Hanahan & Weinberg, 2011):

- *Auto-suficiência em sinais de crescimento*: células neoplásicas não precisam de estímulos externos, na forma de fatores de crescimento, para se multiplicarem.

- *Evasão a sinais de anticrescimento*: são resistentes a sinais de supressão de crescimento.
- *Evasão a apoptose*: tem a habilidade de escapar da morte celular programada.
- *Potencial replicativo ilimitado*: células neoplásicas não morrem após um certo número de divisões e tem a capacidade de crescer e se dividir por indefinidas vezes.
- *Promover angiogênese*: habilidade de promover o crescimento de novos vasos sanguíneos para garantir o suprimento contínuo de oxigênio e nutrientes.
- *Invasão de tecidos e metástase*: capacidade de invadir tecidos adjacentes e se espalhar para tecidos distantes.
- *Evasão do sistema imunológico*: células neoplásicas aparentam ser “invisíveis” ao sistema imunológico.
- *Metabolismo desregulado*: faz uso de caminhos metabólicos anormais para a produção de energia.
- *DNA instável*: muitas mutações cromossômicas.
- *Inflamação*: induzir um ambiente inflamatório persistente que acelera o processo carcinogênico.

Uma população de células neoplásicas é dita ser um câncer quando esta pode invadir e destruir as estruturas adjacentes e se disseminar para sítios distantes (metástase), levando o hospedeiro à morte.

Apesar de as células neoplásicas determinarem, em grande parte, o comportamento do tumor e suas consequências patológicas, seu crescimento e evolução são dependentes do seu estroma. Um suprimento sanguíneo estromal adequado é requisito para as células neoplásicas viverem e se dividirem, e o tecido conjuntivo provê o molde estrutural essencial para as células em crescimento (Kumar

et al., 2010). Quando um tumor começa a se formar, sua existência e crescimento dependem da difusão simples de oxigênio e nutrientes. Entretanto, o crescimento do tumor via difusão é limitado, isto é, após atingir um certo tamanho, aproximadamente 2-3mm de diâmetro, a difusão simples não é suficiente para sustentar o crescimento do tumor. Sem o suprimento adequado de oxigênio, as células neoplásicas entram em colapso e, então, o crescimento e o desenvolvimento do tumor estão comprometidos, caso este não obtenha outros meios de nutrição.

1.2 Angiogênese tumoral

O processo de angiogênese consiste na formação de novos vasos sanguíneos a partir de uma vascularização já existente, e quando relacionada à vascularização de tumores é chamado angiogênese tumoral. Todos os vasos sanguíneos do nosso corpo são revestidos por células endoteliais, tornando tal processo diretamente relacionado com a reprodução das células endoteliais (Alberts et al., 1997). Diferentes processos no nosso organismo dependem da angiogênese. Durante a embriogênese, a formação da vascularização do embrião depende da vasculogênese, que consiste na formação dos vasos a partir somente da organização das células endoteliais, e da angiogênese, que se dá pela formação de novos vasos a partir dos já existentes. O processo de cicatrização e a formação do endométrio, camada interna do útero, durante o ciclo reprodutor feminino, são fenômenos também dependentes da angiogênese (Weinberg, 2008). Porém, existe uma diferença determinante entre o processo normal de angiogênese e o processo de angiogênese tumoral. Usualmente, a angiogênese consiste em um processo transitório, que se dá apenas quando sinais que estimulam o crescimento de células endoteliais são emitidos em virtude de alguma situação esporádica, enquanto que a angiogênese tumoral, em decorrência de estímulos provenientes das células neoplásicas, consiste, em grande parte, do desenvolvimento de vasculatura, em um processo contínuo (Hanahan & Weinberg, 2011).

Angiogênese tumoral ocorre quando um tumor avascular atinge um diâmetro crítico além do qual o processo de difusão simples de oxigênio e nutrien-

tes, devido a vascularização normal do tecido, não é suficiente para sustentar seu crescimento. Neste estágio, células neoplásicas se tornam hipóxicas e liberam TAFs (do inglês, *Tumor Angiogenic Factors*), que se difunde pelo tecido e se aproximam de células endoteliais dos vasos sanguíneos mais próximos. Em seguida, células endoteliais respondem ao gradiente de TAFs, processo conhecido como quimiotaxia, formando brotos contínuos, migrando e se proliferando na direção do tumor e formando uma rede ligando o tumor ao vaso sanguíneo. Então, essa rede provê todos os nutrientes e oxigênio requeridos para o crescimento tumoral. Este processo é muito efetivo em produzir neovascularização e dar aporte ao crescimento tumoral, mas a vascularização tumoral é estrutural e funcionalmente anormal (Carmeliet & Jain, 2000). Em contraste com a vascularização normal, a vascularização tumoral é tortuosa e dilatada, com diâmetro desigual, excessivamente ramificada e altamente permeável. Consequentemente, o fluxo sanguíneo no tumor é caótico e variável e leva diferentes regiões do tumor a acidez e hipoxia. Esta condição diminui a efetividade terapêutica, modula a produção de pró-angiogênicos e inibidores e seleciona células neoplásicas com maior potencial maligno e metastático. Além disso, hipoxia pode selecionar para expansão clonal células que perderam resposta apoptótica à hipoxia.

1.3 Quimioterapia

A quimioterapia consiste na utilização de substâncias tóxicas para determinados tipos de células com o objetivo de tratar doenças que surgem em virtude do mal funcionamento dessas células. Devido sua importância na medicina oncológica, o termo quimioterapia hoje em dia relaciona-se diretamente a quimioterapia antineoplásica, que é utilizada especificamente no tratamento de neoplasias (d’Onofrio & Gandolfi, 2010).

A ação de uma droga quimioterápica nas células neoplásicas se dá devido a alta taxa de reprodução dessas células, danificando o DNA celular ou inibindo a ação dos telômeros, o que pode causar danos em alguns tecidos saudáveis que também apresentando alta taxa de proliferação, como a mucosa do trato gastrointestinal

e os folículos capilares, implicando em efeitos colaterais diretamente dependentes da quantidade de droga infundida (Phipps, 2009). Assim, estratégias convencionais de tratamento com quimioterapia antineoplásica são guiadas a partir de um limite máximo de dose de droga, próximo de uma toxicidade capaz de causar mais benefícios do que danos ao indivíduo em tratamento (Faivre et al., 2013).

Desde o início da sua utilização no tratamento de cânceres, em 1950, a quimioterapia tem sido empregada de diferentes maneiras, com diferentes objetivos (Browder et al., 2000). Segundo Brasil (2008), as principais funções da quimioterapia são:

- *Curativa*: objetiva a erradicação de evidências de neoplasia.
- *Paliativa*: visa melhorar a qualidade de vida do paciente, minimizando os sintomas decorrentes da proliferação tumoral, aumentando seu tempo de sobrevivência em função de uma redução significativa do número de células neoplásicas.
- *Potencializadora*: quando utilizada simultaneamente com a radioterapia, no sentido de melhorar a relação dose terapêutica/dose tóxica do tratamento com irradiação. Objetiva, principalmente, potencializar o efeito dos antineoplásicos no local irradiado e, conceitualmente, não interfere no efeito sistêmico do tratamento.
- *Adjuvante*: quando é realizada posteriormente ao tratamento principal, quer seja cirúrgico ou radioterápico. Tem por finalidade promover a eliminação da doença residual metastática potencial, indetectável, porém, presumidamente existente.
- *Neo-Adjuvante*: quando realizada previamente ao tratamento principal, quer seja cirúrgico ou radioterápico. Objetiva tanto a redução do volume tumoral, quanto à eliminação de metástases não detectáveis clinicamente já existentes ou, eventualmente, formadas no momento da manipulação cirúrgica.

Outro aspecto relevante da relação da quimioterapia com as células neoplásicas se dá pela possibilidade de seleção das células neoplásicas resistentes ao tratamento quimioterápico. Devido a elevada instabilidade genética, as células neoplásicas se apresentam mais ou menos sensíveis a um determinado agente quimioterápico (Norton, 1987). As células mais sensíveis ao quimioterápico serão eliminadas com maior facilidade pelo tratamento, enquanto que as menos sensíveis irão continuar se proliferando. Este fenômeno abre espaço para o emprego de uma outra modalidade de quimioterapia, denominada *poliquimioterapia*, na qual são utilizadas duas ou mais drogas diferentes em conjunto em um único tratamento.

1.3.1 Protocolos de quimioterapia

Devido a toxicidade das drogas quimioterápicas, e desde o início de sua utilização para o tratamento de neoplasias, foram desenvolvidos diferentes protocolos de tratamento. Buscando eliminar o maior número de células neoplásicas, inicialmente, a idéia foi administrar a droga na mais alta dose possível sem atingir níveis que pudessem ameaçar a vida do indivíduo. Então, baseando-se na idéia de que quanto maior a dose, maior a eficiência, temos o protocolo de tratamento denominado MTD (do inglês, *Maximal Tolerated Dose*), utilizado à décadas na medicina oncológica. Em decorrência dos efeitos colaterais trazidos pela estratégia MTD de tratamento, os pacientes necessitam de um período, relativamente, maior de suspensão do tratamento para que os tecidos sadios lesados possam se recuperar, a fim de não colocar a vida do paciente em risco. Porém, neste período em que não há a infusão da droga, ocorre também a recuperação das células endoteliais (vascularização tumoral) e, conseqüentemente, o reestabelecimento da massa tumoral (Browder et al., 2000). Por isso, com relação à cura e sobrevida do paciente, o protocolo MTD pode não apresentar benefícios significativos (Kerbel & Kamem, 2004).

Desde que parte das pesquisas relacionadas ao câncer se voltaram para o entendimento do processo de angiogênese tumoral, surgiram estudos que evidenciaram os efeitos da quimioterapia antineoplásica na angiogênese tumoral. Em Folkman

(1972), há os primeiros questionamentos com relação aos possíveis efeitos da inibição da angiogênese tumoral e, então, aparece uma estratégia de tratamento que consiste na administração da droga em doses menores, denominado protocolo *metronômico* (Hanahan et al., 2000). Esse protocolo diminui o tempo de recuperação de células endoteliais, resultando em um efeito inibitório sobre a angiogênese tumoral. Além disso, existem drogas que bloqueiam a expressão de proteínas estimuladoras da proliferação de células endoteliais, ou que inativam os seus receptores, agindo diretamente sobre a neovascularização (Kerbel & Kamem, 2004).

Neste trabalho iremos considerar apenas drogas quimioterápicas que não são agentes antiangiogênicos específicos.

1.3.2 Normalização da vasculatura tumoral

Além das combinações de tratamentos, existem outros métodos para melhorar o acesso de drogas ao tumor, com o objetivo de maximizar os efeitos do tratamento quimioterápico. Em Jain (2005) é discutido um método chamado de *normalização da vasculatura tumoral*, onde é proposto um tratamento direcionado às células endoteliais, com o objetivo de normalizar a estrutura da vascularização tumoral, no sentido de torná-la estrutural e funcionalmente mais eficiente (1), além de contribuir para o tratamento do microambiente tumoral. Como dito anteriormente, a estrutura anormal da vascularização tumoral leva a um fluxo sanguíneo não uniforme espacial e temporalmente. Se o sistema de entrega é falho, não importa o quanto de material é adicionado, droga e oxigênio vão se tornar concentrados em regiões onde já existe uma concentração suficiente, e não terão acesso às outras regiões.

A idéia é fazer o uso de drogas que tenham efeito antiangiogênico na dose correta, de maneira que o efeito é a normalização e não a regressão da vascularização (o que comprometeria todo o sistema de entrega). Aprimorado tal sistema, mais células neoplásicas são susceptíveis a encontrar uma concentração eficiente de drogas e oxigênio. Essa terapia não se limita a aumentar a quantidade de droga e oxigênio entregue ao tumor, mas também distribuir essas substâncias a uma fração

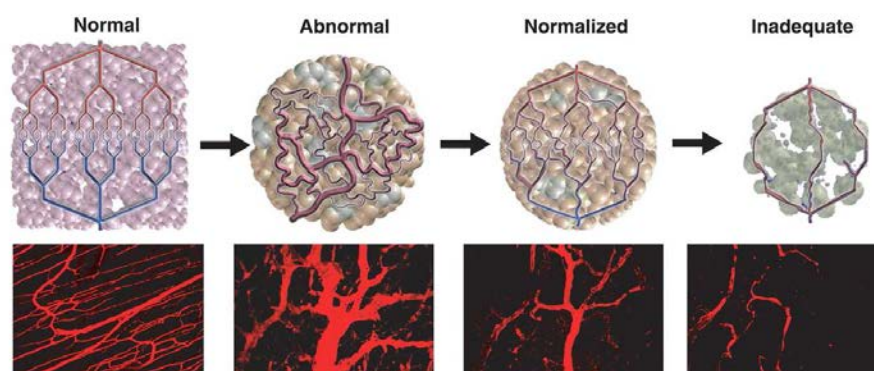


Figura 1: Estrutura de uma vascularização normal, tumoral e o efeito sobre a estrutura da vascularização tumoral em resposta ao tratamento antiangiogênico a uma dose correta e uma dose agressiva. Retirado de Jain (2005).

maior as células do tumor, através do aprimoramento do sistema de entrega (Jain, 2013).

2 REVISÃO DE LITERATURA

Em termos de modelagem matemática para angiogênese tumoral consideramos que os trabalhos desenvolvidos por Mark Chaplain e colaboradores são muito importantes. Em Chaplain et al. (2006) há uma revisão de modelos matemáticos e computacionais, assim como novos desenvolvimentos na área que envolvem modelos de fluxo de fluidos para angiogênese e tratamento quimioterápico. Trabalhos que analisam as interações entre células endoteliais e fatores angiogênicos são descritos, por exemplo em, Anderson & Chaplain (1998), Byrne & Chaplain (1995), Chaplain & Stuart (1993), Chaplain (2000) e Orme et al. (1997). Trabalhos recentes aparecem em Anderson & Chaplain (2011) e Chaplain et al. (2011).

Usando equações diferenciais parciais, Balding & McElwain (1985) descrevem o crescimento da rede de capilares. Na mesma linha dos trabalhos citados no parágrafo anterior, temos os trabalhos de Levine et al. (2001) e Olsen et al. (1997). Em Mantzaris et al. (2004) encontramos uma extensa revisão de modelagem matemática em angiogênese tumoral, abrangendo todos os aspectos biológicos importantes. Este trabalho apresenta também uma análise detalhada de modelos contínuos e discretos. Em Alarcón (2009) encontramos uma revisão com enfoque multiescala. Num trabalho também muito bem elaborado, Byrne (2009) apresenta uma modelagem matemática de crescimento de tumores sólidos¹ do avascular ao vascular via angiogênese.

Num modelo de cinco equações diferenciais ordinárias, Yang (2012) apresenta uma conclusão muito interessante: o câncer é raramente induzido em órgãos que tenham um mecanismo regenerativo eficiente. Em André et al. (2012)

¹Uma revisão clássica é dada em Araujo & McElwain (2004).

compara-se a eficiência dos protocolos quimioterápicos convencional e metronômico que levam em conta o impacto do oxigênio na dinâmica do crescimento do tumor e células endoteliais.

Em termos de modelos matemáticos e quimioterapia, o clássico livro Eisen (1979) é importante em qualquer estudo, pois aborda muitos tópicos como, por exemplo, células, teoria de controle e modelos em leucemia. O livro de Martin & Teo (1993) apresenta desde os conceitos básicos de quimioterapia, até a questão da resistência às drogas. Deste livro, Rodrigues (2011), Rodrigues et al. (2011), Rodrigues et al. (2012), Rodrigues & Mancera (2013) utilizam a expressão matemática para a infusão em ciclos (convencional e metronômico).

Em Pinho et al. (2002, 2013) a ação do quimioterápico sobre as populações de células, dadas por funções do tipo Michaelis-Menten, é modelada como produto. Entretanto, em Rodrigues (2011), Rodrigues et al. (2011) o quimioterápico é escrito como uma função Michaelis-Menten e as populações apenas como função linear. Já em Rodrigues & Mancera (2013) as populações são evoluem segundo funções logísticas, e o agente quimioterápico é linear (resposta funcional para a morte celular do tipo Norton-Simon (Norton, 1987)). Usando equações diferenciais ordinárias, Panetta (1996) modela a competição entre células normais e tumorais sob efeito de quimioterapia. Neste trabalho é feito um estudo detalhado para obter condições sobre os parâmetros para evitar recorrência, remover o tumor e evitar metástase. Um modelo matemático para descrever efeitos de uma droga de ciclo específico nas populações de células normais e tumorais foi desenvolvido por Panetta (1997). Com base em tal modelo, os parâmetros são estimados para cânceres de mama e ovário e estratégias de tratamento são discutidas. Utilizando a metodologia de teoria de controle, que não abordaremos neste projeto de pesquisa, Fister & Panetta (2003) desenvolvem uma estratégia ótima para quimioterapia e, também, analisam diferenças qualitativas entre três diferentes modelos de morte celular: *logkill*, Norton-Simon (ver Rodrigues & Mancera (2013)) e *E_{max}*. A repopulação de células tumorais após a quimioterapia baseada na *cisplatin* é discutida em Marcu & Bezak (2010). Em tal

estudo é usada a técnica de Monte Carlo e ainda assim – observamos semelhanças nos gráficos apresentados neste trabalho e os que aparecem em Rodrigues (2011).

Imunoterapias para cânceres têm se desenvolvido muito nos últimos anos, pois há vantagens sobre os tratamentos convencionais. Uma delas é que células neoplásicas poderão ser atacadas de forma específica deixando as outras células do corpo saudáveis. Os livros Adam (1997) e Bellomo et al. (2008) introduzem de forma bem ampla tópicos em modelagem matemática em imunologia. Em nossos estudos e proposta de estudos, os trabalhos de de Pillis e colaboradores são importantes. Um modelo de competição de crescimento tumoral com resposta imunológica e quimioterapia é investigado em de Pillis & Radunskaya (2003), sendo que a análise de estabilidade está bem ilustrativa (ver também Kuznetsov & Makalkin (1994)). Uma análise do tipo espaço de fase é apresentada em de Pillis & Radunskaya (2003) para um modelo matemático de crescimento tumoral que incorpora resposta imunológica e quimioterapia, e mostram que todas as órbitas são limitadas e convergem para um dos vários pontos de equilíbrio possíveis. Em de Pillis et al. (2007) um modelo de equações diferenciais ordinárias é usado para estudar interações entre células tumorais e imunes, enfocando a função das células assassinas naturais e T CD8+. Modelo com estratégia ótima de tratamento quimioterápico com células tumorais e imunológicas é dado em de Pillis et al. (2007). Um modelo com quimioterapia e vacinação é dado em de Pillis & Radunskaya (2006), sendo que os parâmetros usados foram obtidos de experimentos em ratos e humanos. Em de Pillis et al. (2009) encontramos uma atualização do modelo proposto em de Pillis & Radunskaya (2006), em que especial atenção é dispensada à identificação adequada dos parâmetros.

3 MODELO MATEMÁTICO

Nesta seção vamos apresentar o modelo matemático e as funções de infusão do agente quimioterápico.

3.1 Descrição do modelo

O modelo para crescimento tumoral apresentado nesta seção descreve como um tumor sólido induz o crescimento de células endoteliais, aumentando sua capacidade de suporte, a competição entre o tecido normal e o tumor, e a ação que um tratamento quimioterápico exerce sobre as populações celulares envolvidas. O modelo é inspirado no modelo de crescimento de tumores proposto por Rodrigues (2011). É assumido que as populações celulares e o agente quimioterápico migram através de mobilidade aleatória (*random walk*). Células endoteliais ainda se movimentam de forma *quimiotática* (advectiva), em resposta a concentração de TAFs. Denotando por N_1 , N_2 , L_1 e Q as densidades de células neoplásicas, células normais, células endoteliais e agente quimioterápico por unidade de área, respectivamente, a equação de reação-difusão que descreve a evolução de células neoplásicas é dada por

$$\frac{\partial N_1}{\partial t} = \overbrace{D_1 \nabla^2 N_1}^{\text{random}} + \underbrace{r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1 + L_1}\right)}_{\text{crescimento}} - \overbrace{\alpha_{12} \frac{r_1}{k_1 + L_1} N_1 N_2}^{\text{competição}} - \underbrace{N_1 \mu \frac{Q}{a + Q}}_{\text{quimioterápico}}. \quad (1)$$

O crescimento das células neoplásicas é dado pela equação logística, em que r_1 é a taxa constante de crescimento intrínseco e $k_1 + L_1$ é a capacidade de suporte, em que k_1 é uma densidade constante. Então, a capacidade de suporte de células neoplásicas varia com a densidade de células endoteliais, descrevendo assim o aporte

nutricional que uma neovascularização provê ao tumor. O termo de competição, dado por α_{12} descreve a ação que as células normais exercem sobre a capacidade de suporte das células neoplásicas. A ação do quimioterápico é descrito por uma equação tipo *Michaelis-Menten*, em que μ é a taxa de decaimento intrínseco do agente quimioterápico sobre células neoplásicas e a é a concentração de droga que dita a fração de μ , dada uma densidade de agente quimioterápico. D_1 é a constante de mobilidade aleatória das células neoplásicas.

A equação de reação-difusão que descreve a evolução de células normais é dada por

$$\frac{\partial N_2}{\partial t} = \underbrace{D_2 \nabla^2 N_2}_{\text{random}} + \underbrace{r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{k_2}\right)}_{\text{crescimento}} - \underbrace{\alpha_{21} \frac{r_2}{k_2} N_1 N_2}_{\text{competição}} - \underbrace{N_2 \nu \frac{Q}{b+Q}}_{\text{quimioterápico}}. \quad (2)$$

O crescimento de células normais é dado pela equação logística, em que r_2 é a taxa constante de crescimento intrínseco e k_2 é a capacidade de suporte. O termo de competição, dado por α_{21} , descreve a ação que as células neoplásicas exercem sobre a capacidade de suporte das células normais. O agente quimioterápico atua da mesma forma que em (1), em que ν é a taxa de decaimento intrínseca do agente quimioterápico sobre células normais e b é a concentração de droga que dita a fração de ν , dada uma densidade de agente quimioterápico. D_2 é a constante de mobilidade aleatória das células normais.

A equação de reação-difusão-advecção que descreve a evolução de células endoteliais é dada por

$$\frac{\partial L_1}{\partial t} = \underbrace{D_L \nabla^2 L_1}_{\text{random}} + \underbrace{\xi N_1 \left(1 - \frac{L_1}{k_L}\right)}_{\text{crescimento}} - \underbrace{\frac{\sigma}{k_2} L_1^2}_{\text{competição}} - \underbrace{\eta \frac{L_1 Q}{c+Q}}_{\text{quimioterápico}} - \underbrace{\nabla \cdot (\chi_{(N_1, L_1)} \nabla N_1)}_{\text{quimiotaxia}}. \quad (3)$$

O crescimento de células endoteliais é induzido pela população de células neoplásicas, com taxa intrínseca ξ , modelando assim a liberação de TAFS

na vizinhança celular e limitado pela capacidade k_L de perfusão do tecido. A competição é dada de maneira intraespecífica, a uma taxa σ , e descreve a competição por nutrientes. A ação do agente quimioterápico é dado do mesmo modo que em (1) e (2), em que η é a taxa de decaimento intrínseca do agente quimioterápico sobre células endoteliais e c é a concentração de droga que dita a fração de η , dada uma densidade de agente quimioterápico. D_L é a constante de mobilidade aleatória das células endoteliais. A migração quimiotática é caracterizada pela função $\chi_{(N_1, L_1)} = \chi L_1 / (k_2 + N_1)$, que descreve o declínio da sensibilidade quimiotática em elevadas concentrações de TAFs (Anderson & Chaplain, 1998).

Assumimos aqui que o gradiente de concentração de células neoplásicas modela a concentração de TAFs, isto é, onde há uma maior concentração de células neoplásicas, há uma necessidade maior de nutrição, logo, há uma maior concentração de TAFs. A constante de mobilidade quimiotática das células endoteliais é dada por χ .

A equação de reação-difusão que descreve o efeito do agente quimioterápico é dada por

$$\frac{\partial Q}{\partial t} = \overbrace{D_3 \nabla^2 Q}^{\text{random}} + \underbrace{q}_{\text{infusão}} - \overbrace{\lambda Q}^{\text{decaimento}}. \quad (4)$$

A infusão do agente quimioterápico, definida de acordo com Martin & Teo (1993), é dado por

$$q = \begin{cases} q, & n < t \leq n + \tau \\ 0, & n + \tau < t \leq n + T \end{cases}, \quad (5)$$

em que T é o tempo entre os ciclos de infusão do agente quimioterápico, τ é o tempo de infusão (com $T \gg \tau$), q é uma função que caracteriza a velocidade de infusão do agente quimioterápico, λ é a constante de decaimento natural da droga e D_3 é a constante de mobilidade aleatória do agente quimioterápico.

A função q será dada de duas formas, apresentadas a seguir, que denominaremos de administração convencional e uniforme.

3.1.1 Administração convencional

Para a administração convencional, definimos a função q como

$$q(x, t) = \bar{q} \left(\int_{\Omega} L_1(x, t) dx \right)^{-1} L_1(x, t), \quad (6)$$

isto é, estamos administrando o agente quimioterápico com uma dose \bar{q} , e distribuindo esta de maneira proporcional a densidade de células endoteliais no espaço, entregando assim uma maior dose de quimioterápico onde há uma maior vascularização.

3.1.2 Administração uniforme

Para a administração uniforme, definimos a função q como

$$q(x, t) = \bar{q}, \quad (7)$$

ou seja, estamos distribuindo o agente quimioterápico, com dose \bar{q} , de uma maneira uniforme no espaço, em uma primeira tentativa em modelar a entrega do quimioterápico com a normalização da vasculatura tumoral.

Todos os parâmetros do modelo são positivos.

3.2 Condições iniciais e condições de contorno

O modelo será resolvido em uma dimensão (1D), sobre o domínio $\Omega = (0, L)$, $L = 1$, com a condição inicial dado por

$$\begin{cases} N_1(0, x) &= k_1 e^{-20\|x-0,5\|^2} \\ N_2(0, x) &= 1 - N_1 \\ L_1(0, x) &= 0 \\ Q(0, x) &= 0 \end{cases}, \quad (8)$$

e condição de contorno, em $\partial\Omega$, dada por

$$\frac{\partial N_1}{\partial n} = \frac{\partial N_2}{\partial n} = \frac{\partial Q}{\partial n} = \frac{\partial L_1}{\partial n} = 0, \quad (9)$$

isto é, não há fluxo das populações envolvidas e agente quimioterápico através da fronteira.

A condição inicial (20) representa um tumor sólido avascular localizado no centro do tecido saudável muito próximo a sua capacidade de suporte.

3.3 Adimensionalização

Dadas as seguintes variáveis adimensionais

$$\tilde{N}_1 = \frac{N_1}{k_2}, \tilde{N}_2 = \frac{N_2}{k_2}, \tilde{Q} = \frac{Q}{k_2}, \tilde{L}_1 = \frac{L_1}{k_2}, \tilde{x} = \frac{xP_2}{L^3r_1}, \tilde{t} = r_1t, \quad (10)$$

e introduzindo os seguintes parâmetros adimensionais

$$\begin{aligned} \tilde{D}_1 &= \frac{D_1D_2^2}{L^6r_1^3}, \tilde{\mu} = \frac{\mu}{r_1}, \tilde{D}_2 = \frac{D_2^3}{L^6r_1^3}, \tilde{r}_2 = \frac{r_2}{r_1}, \tilde{\nu} = \frac{\nu}{r_1}, \tilde{D}_3 = \frac{D_3D_2^2}{L^6r_1^3}, \\ \tilde{d} &= \frac{1}{k_2r_1}, \tilde{\lambda} = \frac{\lambda}{r_1}, \tilde{D}_L = \frac{D_LD_2^2}{L^6r_1^3}, \tilde{\xi} = \frac{\xi}{r_1}, \tilde{\sigma} = \frac{\sigma}{r_1}, \tilde{\eta} = \frac{\eta}{r_1}, \\ \tilde{\chi} &= \frac{\chi D_2^2}{L^6r_1^3}, \tilde{k}_1 = \frac{k_1}{k_2}, \tilde{k}_L = \frac{k_L}{k_2}, \tilde{a} = \frac{a}{k_2}, \tilde{b} = \frac{b}{k_2}, \tilde{c} = \frac{c}{k_2}, \end{aligned}$$

e retirando \sim , obtemos o seguinte modelo

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial N_1}{\partial t} = D_1 \nabla^2 N_1 + N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1 + L_1} \right) - \frac{\alpha_{12}}{k_1 + L_1} N_1 N_2 \\ \quad - N_1 \mu \frac{Q}{a + Q} \\ \frac{\partial N_2}{\partial t} = D_2 \nabla^2 N_2 + r_2 N_2 (1 - N_2) - \alpha_{21} r_2 N_1 N_2 \\ \quad - N_2 \nu \frac{Q}{b + Q} \\ \frac{\partial L_1}{\partial t} = D_L \nabla^2 L_1 + \xi N_1 \left(1 - \frac{L_1}{k_L} \right) - \sigma L_1^2 - \eta \frac{L_1 Q}{c + Q} \\ \quad - \nabla \cdot \left(\frac{\chi L_1}{1 + N_1} \nabla N_1 \right) \\ \frac{\partial Q}{\partial t} = D_3 \nabla^2 Q + d q - \lambda Q \end{array} \right. . \quad (11)$$

3.4 Discretização

Para resolver numericamente o sistema (11), foi implementado um esquema de diferenças finitas explícito do tipo *FTCS* (do inglês, *Forward-Time Centered-Space*). Vamos utilizar uma equação de reação-difusão-advecção, para ilustrar o esquema de diferenças finitas empregado para resolver o sistema (11). Inicialmente, discretizamos o domínio $\Omega = (0, 1)$ de maneira uniforme em $N + 1$ pontos, isto é, o espaçamento é dado por $\Delta x = \frac{1}{N}$. Seja

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \nabla^2 \rho + f(\rho) - \nabla \cdot (\chi \rho \nabla c), \quad (12)$$

em que ρ é a densidade da população de interesse, f é uma função fonte, χ é a constante de advecção e c é uma densidade de população, por exemplo.

Vamos aproximar a função ρ pela função ρ_i^k , que será a aproximação para a função ρ no tempo k e no ponto espacial i . Aproximamos a derivada temporal, ρ_t , por uma diferença adiantada em relação ao tempo que é dada por

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} \approx \frac{\rho_i^{k+1} - \rho_i^k}{\Delta t}. \quad (13)$$

Para a parte difusiva $\nabla^2 \rho$ é empregado uma diferença centrada de segunda ordem com relação ao espaço dada por

$$\nabla^2 \rho \approx \frac{\rho_{i-1}^k - 2\rho_i^k + \rho_{i+1}^k}{\Delta x^2}. \quad (14)$$

Para o termo advectivo $\nabla \cdot (\chi \rho \nabla c)$ é empregado um esquema de diferenças centradas de primeira ordem para uma malha deslocada dada por

$$\nabla \cdot (\chi \rho \nabla c) \approx \chi \frac{\rho_{i+\frac{1}{2}}^k \nabla c|_{i+\frac{1}{2}}^k - \rho_{i-\frac{1}{2}}^k \nabla c|_{i-\frac{1}{2}}^k}{\Delta x}, \quad (15)$$

em que

$$\rho_{i+\frac{1}{2}}^k = \frac{\rho_{i+1}^k + \rho_i^k}{2}, \nabla_c |_{i+\frac{1}{2}}^k = \frac{c_{i+1}^k - c_i^k}{\Delta x}. \quad (16)$$

Assim, a equação (12) com os esquemas de discretização (13), (14) e (15) é dada por

$$\begin{aligned} \rho_i^{k+1} = & \rho_i^k + \frac{\Delta t}{\Delta x^2} (\rho_{i-1}^k - 2\rho_i^k + \rho_{i+1}^k) + \Delta t f(\rho_i^k) \\ & - \frac{\Delta t}{\Delta x^2} \chi \left(\frac{\rho_{i+1}^k + \rho_i^k}{2} (c_{i+1}^k - c_i^k) - \frac{\rho_i^k + \rho_{i-1}^k}{2} (c_i^k - c_{i-1}^k) \right). \end{aligned} \quad (17)$$

Aplicando os mesmos esquemas de discretização ao sistema (11), obtemos

$$\left\{ \begin{array}{l} N_{1_i}^{k+1} = N_{1_i}^k + \gamma D_1 (N_{1_{i-1}}^k - 2N_{1_i}^k + N_{1_{i+1}}^k) + \Delta t N_{1_i}^k \left(1 - \frac{N_{1_i}^k}{k_1 + L_{1_i}^k} \right) \\ \quad - \Delta t \alpha_{12} \frac{N_{1_i}^k N_{2_i}^k}{k_1 + L_{1_i}^k} - \Delta t \mu N_{1_i}^k \frac{Q_i^k}{a + Q_i^k} \\ N_{2_i}^{k+1} = N_{2_i}^k + \gamma D_2 (N_{2_{i-1}}^k - 2N_{2_i}^k + N_{2_{i+1}}^k) + \Delta t r_2 N_{2_i}^k (1 - N_{2_i}^k) \\ \quad - \Delta t \alpha_{21} r_2 N_{1_i}^k N_{2_i}^k - \Delta t \nu N_{2_i}^k \frac{Q_i^k}{b + Q_i^k} \\ L_{1_i}^{k+1} = L_{1_i}^k + \gamma D_L (L_{1_{i-1}}^k - 2L_{1_i}^k + L_{1_{i+1}}^k) + \Delta t \xi N_{1_i}^k \left(1 - \frac{L_{1_i}^k}{k_L} \right) \\ \quad - \Delta t \sigma L_{1_i}^k L_{1_i}^k - \Delta t \eta L_{1_i}^k \frac{Q_i^k}{c + Q_i^k} \\ \quad - \gamma \chi \left(\frac{L_{i+\frac{1}{2}}^k}{1 + N_{i+\frac{1}{2}}^k} (N_{i+1}^k - N_i^k) - \frac{L_{i-\frac{1}{2}}^k}{1 + N_{i-\frac{1}{2}}^k} (N_i^k - N_{i-1}^k) \right) \\ Q_i^{k+1} = Q_i^k + \gamma D_3 (Q_{i-1}^k - 2Q_i^k + Q_{i+1}^k) + \Delta t d q - \Delta t \lambda Q_i^k \end{array} \right. , \quad (18)$$

com $\gamma = \frac{\Delta t}{\Delta x^2}$.

Para as condições de contorno, a discretização é feita por uma diferença progressiva ou regressiva no espaço, dependendo da direção do vetor normal ao domínio $\Omega = (0, 1)$. As condições de contorno discretizados são dadas por

$$\left\{ \begin{array}{l} N_{1-1}^k = N_{1_0}^k, N_{1_{N+2}}^k = N_{1_{N+1}}^k, N_{2-1}^k = N_{2_0}^k, N_{2_{N+2}}^k = N_{2_{N+1}}^k \\ L_{1-1}^k = L_{1_0}^k, L_{1_{N+2}}^k = L_{1_{N+1}}^k, Q_{1-1}^k = Q_{1_0}^k, Q_{1_{N+2}}^k = Q_{1_{N+1}}^k \end{array} \right. \quad (19)$$

para $k = 0, 1, \dots, t$, e as condições iniciais, por

$$\left\{ \begin{array}{l} N_{1_i}^0 = k_1 e^{\|i-0,5\|^2} \\ N_{2_i}^0 = 1 - N_{1_i}^0 \\ L_{1_i}^0 = 0 \\ Q_i^0 = 0 \end{array} \right. \quad i = i_0 = 0, \dots, i_{N+1} = 1. \quad (20)$$

Os pontos de discretização espacial -1 e $N + 2$ são pontos fantasmas, ou seja, não fazem parte do domínio discretizado.

O sistema discretizado (18), as condições de contorno (19) e as condições iniciais (20) são, então, implementados em linguagem C e executados iterativamente.

4 ANÁLISE DE ESTABILIDADE LINEAR

A fim de obter maiores informações sobre a dinâmica do sistema, vamos fazer a análise de estabilidade linear, considerando o modelo espacialmente homogêneo. Estamos interessados na dinâmica do sistema biológico, ou seja, em pontos P de equilíbrio, de modo que $P \geq 0$.

4.1 Modelo sem tratamento

Vamos fazer, inicialmente, a análise do sistema sem tratamento dado por

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1 + L_1} \right) - \alpha_{12} \frac{N_1 N_2}{k_1 + L_1} \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 (1 - N_2) - \alpha_{21} r_2 N_2 N_1 \\ \frac{dL_1}{dt} = \xi N_1 \left(1 - \frac{L_1}{k_L} \right) - \sigma L_1^2 \end{cases} . \quad (21)$$

Os pontos de equilíbrio do sistema (21) são:

$$P_1(N_1, N_2, L_1) = (0, 0, 0),$$

$$P_2(N_1, N_2, L_1) = (0, 1, 0),$$

$$P_3(N_1, N_2, L_1) = (N_1^*, 0, N_1^* - k_1),$$

$$P_4(N_1, N_2, L_1) = (\hat{N}_1, \hat{N}_1 - k_1, \hat{N}_1 - k_1 + \alpha_{12}(1 - \alpha_{21}\hat{N}_1)),$$

em que

$$N_1^* = \frac{1}{2} \frac{\xi (k_1 + k_L) + 2 \sigma k_L + \sqrt{\xi^2 (k_1 + k_L)^2 + 4 \xi \sigma k_1 k_L^2}}{(\sigma k_L + \xi)},$$

sendo que no Apêndice B, a escolha de N_1^* esta justificada.

O ponto P_1 é chamado de ponto trivial (Murray, 2002) e representa a extinção das populações. P_2 é o ponto onde há extinção de células neoplásicas e endoteliais e a população de células normais atinge sua capacidade de suporte, representando uma cura espontânea. No ponto P_3 ocorre a extinção de células normais devido à progressão do tumor. O ponto P_4 representa a coexistência das populações.

A matriz jacobiana do sistema (21) é dada por:

$$J = \begin{pmatrix} S_1 & S_2 & S_3 \\ S_4 & S_5 & 0 \\ S_6 & 0 & S_7 \end{pmatrix}, \quad (22)$$

em que

$$\begin{aligned} S_1 &= 1 - \frac{2N_1 + \alpha_{12}N_2}{k_1 + L_1}, & S_4 &= -\alpha_{21}r_2N_2, \\ S_2 &= -\alpha_{12}\frac{N_1}{k_1 + L_1}, & S_5 &= r_2(1 - 2N_2 - \alpha_{21}N_1), \\ S_3 &= \frac{N_1^2 + \alpha_{12}N_1N_2}{(k_1 + L_1)^2}, & S_6 &= \xi \left(1 - \frac{L_1}{k_L}\right), \\ & & S_7 &= -\xi \frac{N_1}{k_L} - 2\sigma L_1. \end{aligned}$$

A matriz jacobiana (22) calculada em P_1 é

$$J(P_1) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & r_2 & 0 \\ \xi & 0 & 0 \end{pmatrix}. \quad (23)$$

Os autovalores de (23) são

$$\tau_1 = 0, \tau_2 = 1, \tau_3 = r_2.$$

Como $\tau_2 > 0$ e $\tau_3 > 0$, segue que P_1 é um ponto *instável*.

A matriz jacobiana (22) calculada em P_2 é dada por

$$J(P_2) = \begin{pmatrix} 1 - \frac{\alpha_{12}}{k_1} & 0 & 0 \\ -\alpha_{21}r_2 & -r_2 & 0 \\ \xi & 0 & 0 \end{pmatrix}. \quad (24)$$

Os autovalores de (24) são

$$\tau_1 = 0, \tau_2 = -r_2, \tau_3 = \frac{k_1 - \alpha_{12}}{k_1}.$$

Teorema 1: Se $\alpha_{12} \leq k_1$, então P_2 é um ponto *instável*, caso contrário é um ponto marginalmente estável.

Prova:

Se $\alpha_{12} < k_1$, segue que $\tau_3 > 0$. Logo, P_2 é um ponto *instável*. Se $k_1 = \alpha_{12}$, temos que a matriz jacobiana (22) avaliada em P_2 é

$$J(\hat{P}_2) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ -\alpha_{21}r_2 & -r_2 & 0 \\ \xi & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Assim, o polinômio característico do sistema é $p(\tau) = \tau^2(\tau + r_2)$, e então o polinômio minimal $g(\tau)$ ou é $p(\tau)$ ou $g(\tau) = \tau(\tau + r_2)$.

Como $J(\hat{P}_2)(J(\hat{P}_2) + r_2 I_{3 \times 3}) \neq 0_{3 \times 3}$, em que $I_{3 \times 3}$ é a matriz identidade, segue pelo Corolário de Cayley-Hamilton (Teorema A.2)² que $g(\tau) = p(\tau)$. Logo, 0 não é uma raiz simples do polinômio minimal. Segue pelo Teorema A.3, que o ponto P_2 é *instável*.

Se $k_1 < \alpha_{12}$, segue do Teorema A.3 que P_2 é um ponto *marginalmente estável*.

■

²Ver Apêndice A.

A matriz jacobiana (22) calculada em P_3 é dada por:

$$J(P_3) = \begin{pmatrix} -1 & -\alpha_{12} & 1 \\ 0 & \tau_1 & 0 \\ \hat{S}_6 & 0 & \hat{S}_7 \end{pmatrix}, \quad (25)$$

em que

$$\hat{S}_6 = \xi \left(1 - \frac{N_1^*}{k_L} + \frac{k_1}{k_L} \right), \tau_1 = r_2(1 - \alpha_{21}N_1^*), \hat{S}_7 = -\xi \frac{N_1^*}{k_L} - 2\sigma(N_1^* - k_1). \quad (26)$$

Os autovalores de (25) são

$$\tau_1 = r_2(1 - \alpha_{21}N_1^*), \tau_2 = \tau_2^*, \tau_3 = \tau_3^*,$$

em que τ_2 e τ_3 são as raízes do polinômio

$$r(\tau) = \tau^2 + \tau(1 - \hat{S}_7) - (\hat{S}_6 + \hat{S}_7). \quad (27)$$

Lema 1: Sejam \hat{S}_6 e \hat{S}_7 como descritos em (26). Então, $-(\hat{S}_6 + \hat{S}_7) > 0$.

Prova:

$$\begin{aligned} -(\hat{S}_6 + \hat{S}_7) > 0 &\Leftrightarrow \xi \left(1 - \frac{N_1^*}{k_L} + \frac{k_1}{k_L} \right) > -\xi \frac{N_1^*}{k_L} - 2\sigma(N_1^* - k_1) \Leftrightarrow \\ 2N_1^* \left(\frac{\xi}{k_L} + \sigma \right) &> \xi \left(1 + \frac{k_1}{k_L} \right) + 2\sigma k_1 \Leftrightarrow N_1^* > \frac{1}{2} \frac{\xi(k_1 + k_L) + 2\sigma k_1 k_L}{\xi + \sigma k_L}. \end{aligned}$$

■

Teorema 2: As raízes do polinômio $r(\tau)$, descrito em (27), possuem parte real negativa.

Prova:

Como $1 - \hat{S}_7 > 0$ e do **Lema 1** concluímos que $-(\hat{S}_6 + \hat{S}_7) > 0$, segue pelo critério de Routh-Hurwitz (Teorema A.1)³ que $\text{Re}(\tau_2) < 0$ e $\text{Re}(\tau_3) < 0$.

■

³Ver Apêndice A.

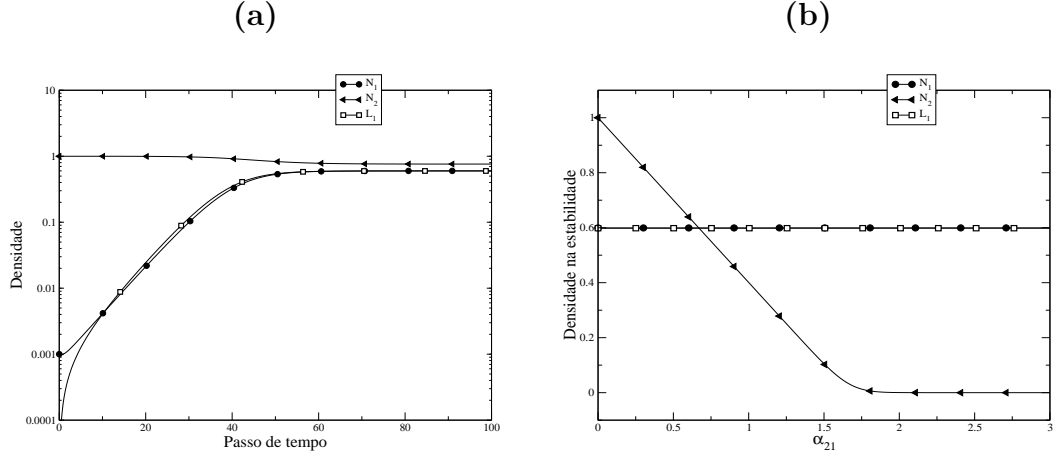


Figura 2: (a) Ponto de coexistência P_4 , com $\alpha_{12} = 10^{-4}$, $\alpha_{21} = 4 \times 10^{-1}$, $r_2 = 2 \times 10^{-1}$, $\xi = 2 \times 10^{-1}$, $k_1 = 10^{-3}$, $k_L = 6 \times 10^{-1}$ e $\sigma = 10^{-3}$. (b) Diagrama de bifurcação sobre o parâmetro α_{21} .

Portanto, a estabilidade de P_3 depende apenas de τ_1 , ou seja, se $\alpha_{21} > \frac{1}{N_1^*}$, P_3 é um ponto *estável*, e se $\alpha_{21} < \frac{1}{N_1^*}$, P_3 é um ponto *instável*.

Não conseguimos obter analiticamente informações sobre o ponto de coexistência P_4 . Assim, vamos apresentar simulações numéricas para obter informações sobre a estabilidade de P_4 .

Na Figura 2(a), exibimos numericamente a estabilidade do ponto de coexistência P_4 . Na Figura 2(b), um diagrama de bifurcação sobre o parâmetro α_{21} , que mostra a transição do ponto P_4 para o ponto P_3 .

Com base nestas simulações e nas informações analíticas obtidas sobre o ponto P_3 , concluímos que existe um valor crítico, α_c , que divide o espaço de parâmetros em duas partes, excluindo a possibilidade de biestabilidade entre os pontos P_3 e P_4 . Concluímos ainda que a estabilidade dos pontos de equilíbrio dependem principalmente dos parâmetros α_{12} e α_{21} , da maneira disposta no diagrama da Figura 3.

Nestas informações, mesmo que o tecido tenha um elevado potencial de competição α_{12} , acima de um limiar k_1 , a erradicação do tumor sem tratamento se dá de forma lenta e apenas se o tumor for muito pequeno e a neovascularização não

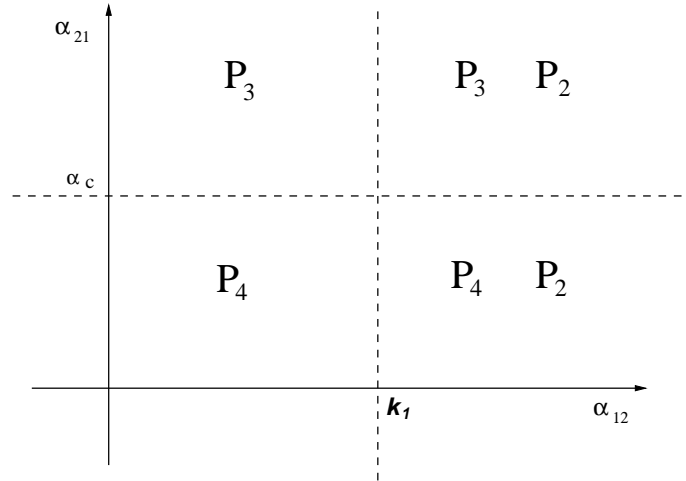


Figura 3: Espaço de parâmetros, $\alpha_{12} \times \alpha_{21}$, dividido nos quadrantes onde ocorre a estabilidade de cada ponto indicado.

for significant para o crescimento do tumor. Ilustramos tal fato nas Figuras 4 e 5, onde apresentamos as trajetórias obtidas gerando condições aleatórias pelo plano de fase, e em torno do ponto P_2 . Ainda na Figura 5, vemos que a população de células neoplásicas é extinta de maneira rápida, sendo a neovascularura responsável pela regressão lenta, característica do ponto ser marginalmente estável.

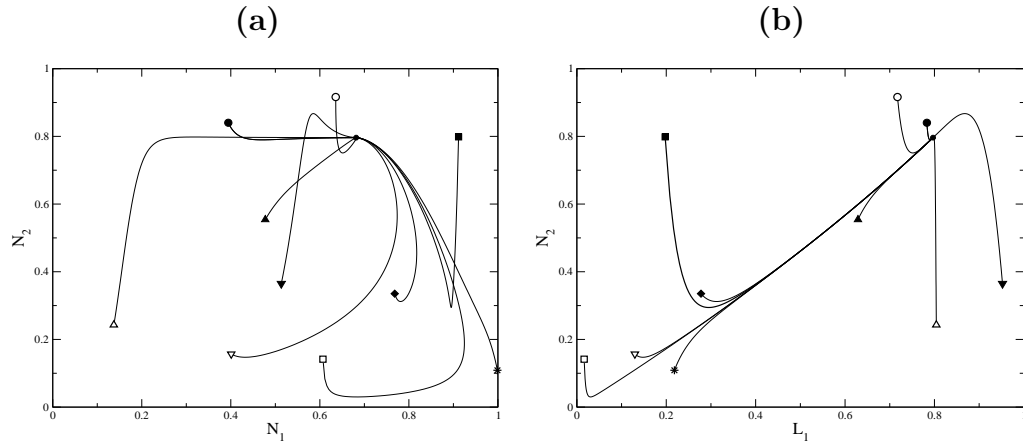


Figura 4: Condições iniciais aleatórias geradas no plano de fase, com $\alpha_{12} = 10^{-3}$, $\alpha_{21} = 4 \times 10^{-1}$, $r_2 = 2 \times 10^{-1}$, $\xi = 2 \times 10^{-1}$, $k_1 = 10^{-4}$, $k_L = 8 \times 10^{-1}$ e $\sigma = 10^{-3}$.

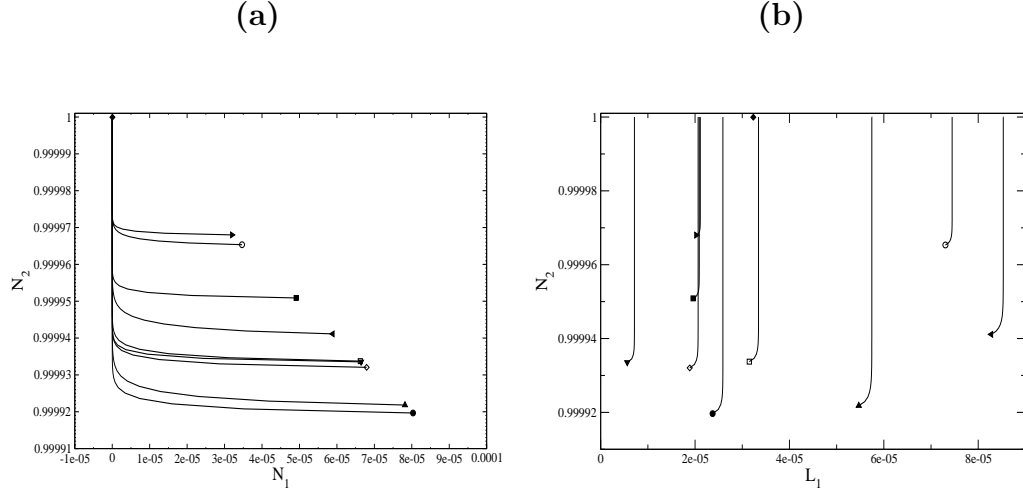


Figura 5: Condições iniciais aleatórias geradas na vizinhança do ponto P_2 . Os parâmetros utilizados são os mesmos da Figura 4.

4.2 Modelo com tratamento

Agora analisaremos a estabilidade do sistema com tratamento dado por

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1 + L_1} \right) - \alpha_{12} \frac{N_1 N_2}{k_1 + L_1} - \mu N_1 \left(\frac{Q}{a + Q} \right) \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 (1 - N_2) - \alpha_{21} r_2 N_2 N_1 - \nu N_2 \left(\frac{Q}{b + Q} \right) \\ \frac{dL_1}{dt} = \xi N_1 \left(1 - \frac{L_1}{k_L} \right) - \sigma L_1^2 - \eta L_1 \left(\frac{Q}{c + Q} \right) \\ \frac{dQ}{dt} = d q - \lambda Q \end{cases} . \quad (28)$$

Os pontos de equilíbrio do sistema (28) são dados por:

$$\begin{aligned} P_1(N_1, N_2, L_1, Q) &= (0, 0, 0, Q^*), \\ P_2(N_1, N_2, L_1, Q) &= (0, N_2^*, 0, Q^*), \\ P_3(N_1, N_2, L_1, Q) &= (N_1^*, 0, L_1^*, Q^*), \\ P_4(N_1, N_2, L_1, Q) &= (\hat{N}_1, \hat{N}_2, \hat{L}_1, Q^*), \end{aligned}$$

em que

$$\begin{aligned}
N_2^* &= 1 - \nu d \frac{q}{r_2(b\lambda + dq)}, \\
\mu^* &= 1 - \mu d \frac{q}{a\lambda + dq}, \\
\eta^* &= \eta d \frac{q}{c\lambda + dq}, \\
L_1^* &= \frac{1}{2} \frac{\xi \mu^* (k_L - k_1) - \eta^* k_L + \sqrt{\Delta}}{(\xi \mu^* + \sigma k_L)}, \\
\Delta &= [\xi \mu^* (k_L - k_1) - \eta^* k_L]^2 + 4 (\xi \mu^* + \sigma k_L) (\xi \mu^* k_1 k_L), \\
Q^* &= d \frac{q}{\lambda}, \\
N_1^* &= (L_1^* + k_1) \mu^*.
\end{aligned}$$

No ponto P_1 ocorre a extinção das populações com o agente quimioterápico atingindo o máximo. No ponto P_2 ocorre a extinção do tumor e células endoteliais, representando a cura do tumor devido ao agente quimioterápico. Já no ponto P_3 , apesar do tratamento, a população de células normais é extinta. O ponto P_4 representa a coexistência das populações com o tratamento.

A matriz jacobiana do sistema (28) é dada por

$$J = \begin{pmatrix} S_1 & S_2 & S_3 & S_4 \\ S_5 & S_6 & 0 & S_7 \\ S_8 & 0 & S_9 & S_{10} \\ 0 & 0 & 0 & -\lambda \end{pmatrix}, \quad (29)$$

em que

$$\begin{aligned}
S_1 &= 1 - \frac{2N_1 + \alpha_{12}N_2}{k_1 + L_1} - \mu \frac{Q}{a + Q}, & S_6 &= r_2(1 - 2N_2 - \alpha_{21}N_1) - \nu \frac{Q}{b + Q}, \\
S_2 &= -\frac{\alpha_{12}N_1}{k_1 + L_1}, & S_7 &= -\nu \frac{N_2}{b + Q} + \nu \frac{N_2Q}{(b + Q)^2}, \\
S_3 &= \frac{N_1^2 + \alpha_{12}N_1N_2}{(k_1 + L_1)^2}, & S_8 &= \xi \left(1 - \frac{L_1}{k_L}\right), \\
S_4 &= -\mu \frac{N_1}{a + Q} + \mu \frac{N_1Q}{(a + Q)^2}, & S_9 &= -\xi \frac{N_1}{k_L} - 2\sigma L_1 - \eta \frac{Q}{c + Q}, \\
S_5 &= -\alpha_{21}r_2N_2, & S_{10} &= -\eta \frac{L_1}{c + Q} + \eta \frac{L_1Q}{(c + Q)^2}.
\end{aligned}$$

A matriz jacobiana (29) calculada em P_1 é

$$J(P_1) = \begin{pmatrix} \mu^* & 0 & 0 & 0 \\ 0 & r_2N_2^* & 0 & 0 \\ \xi & 0 & -\eta^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\lambda \end{pmatrix}. \quad (30)$$

Os autovalores de (30) são:

$$\tau_1 = -\lambda, \tau_2 = -\eta^*, \tau_3 = r_2N_2^*, \tau_4 = \mu^*.$$

Como $\tau_3 > 0$ e $\tau_4 > 0$, segue que P_1 é um ponto *instável*.

A matriz jacobiana (29) calculada em P_2 é dada por:

$$J(P_2) = \begin{pmatrix} \tau_4 & 0 & 0 & 0 \\ \hat{S}_5 & \tau_3 & 0 & \hat{S}_7 \\ \xi & 0 & \tau_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \tau_1 \end{pmatrix}, \quad (31)$$

em que

$$\begin{aligned}
\tau_1 &= -\lambda, & \tau_4 &= \mu^* - \frac{\alpha_{12}N_2^*}{k_1}, \\
\tau_2 &= -\eta^*, & \hat{S}_5 &= -\alpha_{21}r_2N_2^*, \\
\tau_3 &= -r_2N_2^*, & \hat{S}_7 &= -\nu \frac{N_2}{b + d\frac{q}{\lambda}} + \nu N_2 d \frac{q}{\lambda \left(b + d\frac{q}{\lambda}\right)^2}.
\end{aligned}$$

Os autovalores de (31) são:

$$\tau_1 = -\lambda, \tau_2 = -\eta^*, \tau_3 = -r_2 N_2^*, \tau_4 = \mu^* - \frac{\alpha_{12} N_2^*}{k_1}.$$

Como $\tau_1 < 0$, $\tau_2 < 0$ e $\tau_3 < 0$, a estabilidade de P_2 depende apenas de τ_4 . Se $\alpha_{12} < \frac{\mu^* k_1}{N_2^*}$, P_2 é um ponto *instável*, e se $\alpha_{12} > \frac{\mu^* k_1}{N_2^*}$, P_2 é um ponto *estável*.

A matriz jacobiana (29) calculada em P_3 é

$$J(P_3) = \begin{pmatrix} -\mu^* & -\alpha_{12}\mu^* & \mu^{*2} & \hat{S}_4 \\ 0 & \tau_2 & 0 & 0 \\ \hat{S}_8 & 0 & \hat{S}_9 & \hat{S}_{10} \\ 0 & 0 & 0 & \tau_1 \end{pmatrix}, \quad (32)$$

em que

$$\begin{aligned}
\tau_1 &= -\lambda, & \hat{S}_8 &= \xi \left(1 - \frac{L_1^*}{k_L}\right), \\
\tau_2 &= r_2 (N_2^* - \alpha_{21} N_1^*), & \hat{S}_9 &= -\xi \frac{N_1^*}{k_L} - 2\sigma L_1^* - \eta^*, \\
\hat{S}_4 &= -\mu \frac{N_1^*}{a + d\frac{q}{\lambda}} + \mu \frac{N_1^* dq}{\lambda \left(a + d\frac{q}{\lambda}\right)^2}, & \hat{S}_{10} &= -\eta \frac{L_1}{c + d\frac{q}{\lambda}} + \eta \frac{L_1 dq}{\lambda \left(c + d\frac{q}{\lambda}\right)^2}.
\end{aligned}$$

O polinômio característico de (32) é

$$p(\tau) = (-\tau_2 + \tau)(-\tau_1 + \tau)(\tau^2 + \tau(\mu^* - \hat{S}_9) - \mu^*(\hat{S}_8 \mu^* + \hat{S}_9)).$$

Logo, os autovalores são:

$$\tau_1 = -\lambda, \tau_2 = r_2 (N_2^* - \alpha_{21} N_1^*), \tau_3, \tau_4,$$

em que τ_3 e τ_4 são raízes de

$$g(\tau) = \tau^2 + \tau(\mu^* - \hat{S}_9) - \mu^*(\hat{S}_8 \mu^* + \hat{S}_9). \quad (33)$$

Lema 2: Para μ^* , \hat{S}_8 e \hat{S}_9 definidos anteriormente, temos que $-\mu^*(\hat{S}_8 \mu^* + \hat{S}_9) > 0$.

Prova:

$$\begin{aligned} -\mu^*(\hat{S}_8 \mu^* + \hat{S}_9) > 0 &\Leftrightarrow \hat{S}_8 \mu^* + \hat{S}_9 < 0 \Leftrightarrow \xi \mu^* \left(1 - \frac{L_1^*}{k_L}\right) - \xi \frac{N_1^*}{k_L} - 2\sigma L_1^* - \eta^* < 0 \Leftrightarrow \\ 2 L_1^* (\xi \mu^* + \sigma k_L) &> \xi \mu^* (k_L - k_1) - \eta^* k_L \Leftrightarrow L_1^* > \frac{1}{2} \frac{\xi \mu^* (k_L - k_1) - \eta^* k_L}{(\xi \mu^* + \sigma k_L)}. \end{aligned}$$

■

Teorema 3: As raízes do polinômio $g(\tau)$, descrito por (33), possuem parte real negativa.

Prova:

Como $\mu^* - \hat{S}_9 > 0$ e do **Lema 2** temos que $-\mu^*(\hat{S}_8 \mu^* + \hat{S}_9) > 0$, segue pelo critério de Routh-Hurwitz que $\text{Re}(\tau_3) < 0$ e $\text{Re}(\tau_4) < 0$.

■

Assim, a estabilidade de P_3 depende apenas de τ_2 . Se $\alpha_{21} > \frac{N_2^*}{N_1^*}$, P_3 é um ponto *estável*, e se $\alpha_{21} < \frac{N_2^*}{N_1^*}$, P_3 é um ponto *instável*.

Como o crescimento do tumor na fase vascular depende do crescimento de células endoteliais e estas dependem da capacidade de perfusão do tecido, isto é, $N_1^* \propto k_L$, uma população de células neoplásicas alocadas em um tecido saudável com baixa capacidade de perfusão, teria de ter um potencial de competição α_{21} muito alto para eliminar a população de células normais, pois da análise anterior, $\alpha_{21} \propto \frac{1}{N_1^*}$.

Novamente, não conseguimos obter analiticamente informações sobre o ponto de coexistência P_4 . Assim, vamos exibir resultados de simulações numéricas para obter informações sobre sua estabilidade.

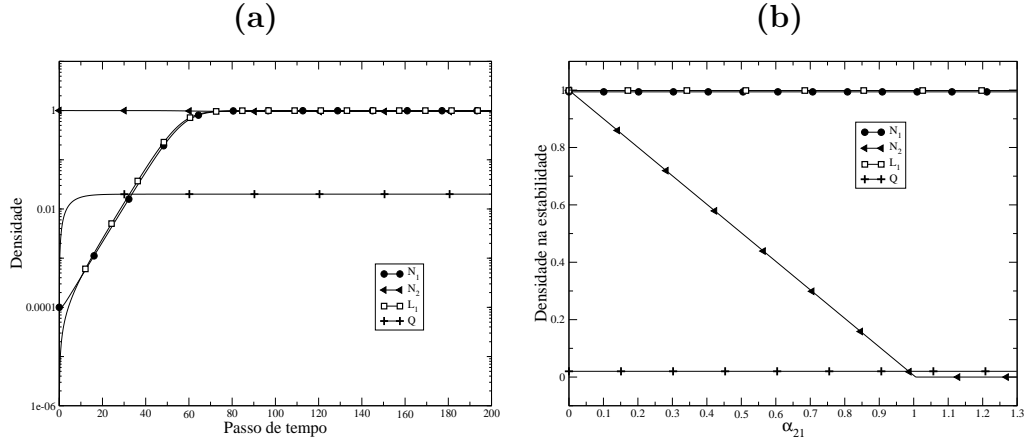


Figura 6: (a) Ponto de coexistência P_4 , com $\alpha_{12} = 10^{-5}$, $\alpha_{21} = 4 \times 10^{-2}$, $r_2 = 2 \times 10^{-1}$, $\xi = 2 \times 10^{-1}$, $k_1 = 10^{-4}$, $k_L = 1$, $d = 10^{-2}$, $\lambda = 2 \times 10^{-1}$, $q = 8 \times 10^{-1}$, $a = 5 \times 10^{-1}$, $b = 10^{-5}$, $c = 10^{-5}$, $\mu = 6 \times 10^{-2}$, $\nu = 10^{-4}$, $\eta = 2 \times 10^{-1}$ e $\sigma = 10^{-4}$. (b) Diagrama de bifurcação sobre o parâmetro α_{21} .

Na Figura 6(a) exibimos a estabilidade do ponto de coexistência P_4 . Na Figura 6(b), um diagrama de bifurcação sobre o parâmetro α_{21} , que mostra a transição do ponto P_4 para o ponto P_3 . Com base nestas simulações e nas informações analíticas obtidas sobre o ponto P_3 , concluímos que existe um valor crítico, α_c , que divide o espaço de parâmetro em duas partes, excluindo a possibilidade de biestabilidade dos pontos P_3 e P_4 . Concluímos ainda que a estabilidade dos pontos de equilíbrio dependem apenas dos parâmetros α_{12} e α_{21} , da maneira disposta no diagrama da Figura 3.

Então, caso o tecido tenha um potencial de competição acima de um limiar, a erradicação do tumor é possível com o tratamento, dependendo apenas do efeito do agente quimioterápico sobre as células neoplásicas e também sobre as células endoteliais. Caso tal efeito seja suficiente, a erradicação do tumor se dá de maneira rápida (exponencial). Caso o potencial de competição das células neoplásicas seja acima de um limiar e o tratamento não seja efetivo, a população de células normais é extinta.

Na Figura 7(a), apresentamos a dinâmica do crescimento tumoral até o ponto de coexistência das populações, destacando o início da simulação para células neoplásicas e endoteliais, onde a população de células endoteliais é induzida a crescer. Após a densidade de células endoteliais ser maior que a de células neoplásicas, as duas

Tabela 1: Parâmetros utilizados nas simulações, sem considerar qualquer tratamento.

Parâmetros	Valores	Unidades	Referências
D_1	10^{-4}	$\text{u.m.}^2 \times \text{dia}^{-1}$	Burgess et al. (1997)
D_2	10^{-5}	$\text{u.m.}^2 \times \text{dia}^{-1}$	$D_1 > D_2$
D_L	10^{-5}	$\text{u.m.}^2 \times \text{dia}^{-1}$	$D_L \sim D_2$
r_1	10^{-2}	dia^{-1}	Spratt et al. (1996)
r_2	10^{-3}	dia^{-1}	$r_2 < r_1$
ξ	2×10^{-3}	dia^{-1}	Chaplain et al. (2006)
σ	10^{-5}	dia^{-1}	Chaplain et al. (2006)
α_{12}	9×10^{-5}	—	Rodrigues (2011)
α_{21}	9×10^{-2}	—	Rodrigues (2011)
k_1	10^8	ρ	Weinberg (2008)
k_2	10^{12}	ρ	$k_2 \sim k_1$
χ	$3,8 \times 10^{-3}$	$\text{u.m.}^2 \times \text{dia}^{-1}$	Anderson & Chaplain (1998)

$\dagger \rho$: densidade de células por unidade de medida (u.m.).

\ddagger Os valores são apenas baseados em tais artigos, pois os modelos possuem estruturas diferentes.

populações passam a crescer com a mesma dinâmica, mas sempre com a densidade de células endoteliais maior. Na Figura 7(b), a densidade de células neoplásicas e endoteliais distribuídas no espaço, mostrando o início da simulação, onde não há células endoteliais, até o momento em que a densidade de células endoteliais se torna maior que a de células neoplásicas.

Buscamos erradicar a população de células neoplásicas, ou prolongar o máximo a estabilidade do ponto de coexistência, prolongando assim a vida do paciente.

5.2 Dinâmica com o tratamento

Vamos apresentar as simulações com o tratamento. Ambos os protocolos, MTD e metronômico, são administrados utilizando dois métodos, convencional e uniforme (ver subseção 1.3.1).

Tabela 2: Parâmetros utilizados nas simulações com tratamento.

Parâmetros	Valores	Unidades	Referências
D_3	10^{-5}	$\text{u.m.}^2 \times \text{dia}^{-1}$	Robinson & Rapoport (1990)
λ	4,16	dia^{-1}	Baxter (2005)
μ	8	dia^{-1}	Rodrigues & Mancera (2013)
ν	7×10^{-2}	dia^{-1}	Rodrigues (2011)
η	1	dia^{-1}	$\eta \sim \nu$
a	2×10^3	ρ	Rodrigues & Mancera (2013)
b	5×10^5	ρ	Rodrigues & Mancera (2013)
c	2×10^3	ρ	Rodrigues & Mancera (2013)
τ	0,125	dia	Baxter (2005)

$\dagger\rho$: densidade de células por unidade de medida (u.m.).

\ddagger Os valores são apenas baseados em tais artigos, pois os modelos possuem estruturas diferentes.

5.2.1 Protocolo MTD

Para o protocolo MTD utilizamos a função (5) com $T = 21$, $\bar{q} = 7200$ e $n = 0, T, 2T$ e $3T$, ou seja, são realizadas 4 infusões do agente quimioterápico, cada infusão ocorre a cada 21 dias (Rodrigues, 2011).

Na Figura 8(a) exibimos a dinâmica do crescimento tumoral segundo o protocolo MTD, com a administração convencional e uniforme. Na Figura 8(b), um *zoom* nos passos de tempo onde ocorre a infusão da droga. Nestas, a administração uniforme se mostra mais eficiente em reduzir a densidade do tumor, durante o período do tratamento, mas não há grande diferença em prolongar a vida do paciente. Logo, destacamos o favorecimento da reincidência de células neoplásicas após o tratamento

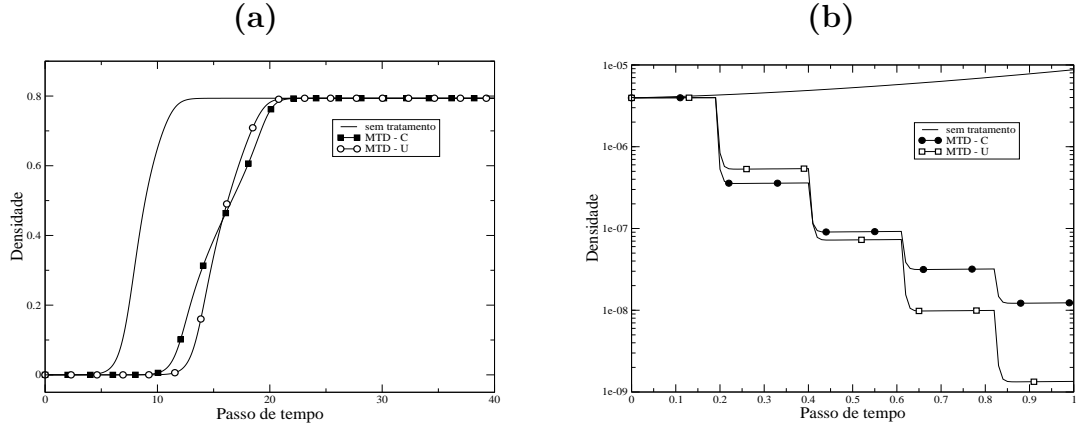


Figura 8: Dinâmica do crescimento tumoral com tratamento segundo o protocolo MTD, com a administração convencional (MTD - C) e uniforme (MTD - U). Os parâmetros utilizados estão descritos na Tabela 2.

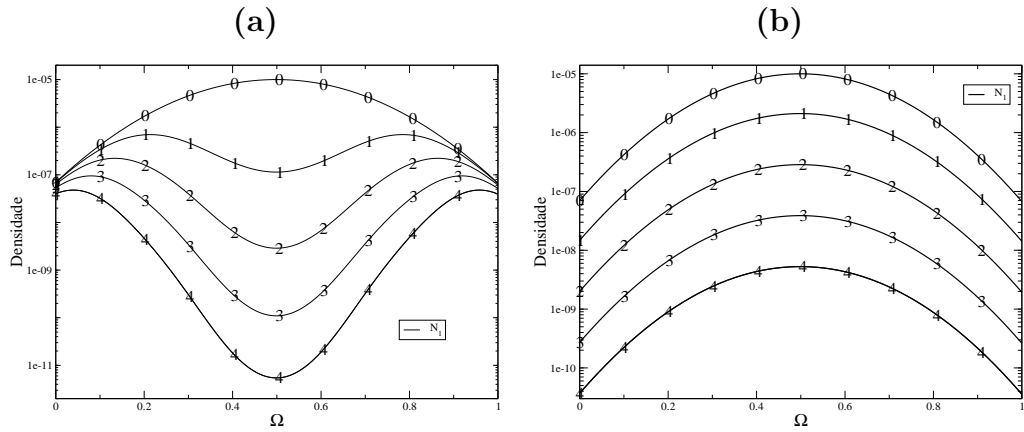


Figura 9: Densidade distribuída espacialmente, referente a Figura 8. (a) Segundo a administração convencional e (b) uniforme. Os números denotam a densidade logo após cada infusão, 0 denotada a densidade pré tratamento.

com o método uniforme, pois apesar de reduzir a densidade de células neoplásicas a aproximadamente uma ordem de grandeza de diferença, a estabilidade do ponto de coexistência ocorre em tempo qualitativamente igual. Nas Figuras 9 e 10 exibimos espacialmente como é dada a distribuição de células neoplásicas e endoteliais, respectivamente, antes do tratamento e logo após cada infusão.

Na Figura 11 exibimos a comparação do efeito do agente quimio-

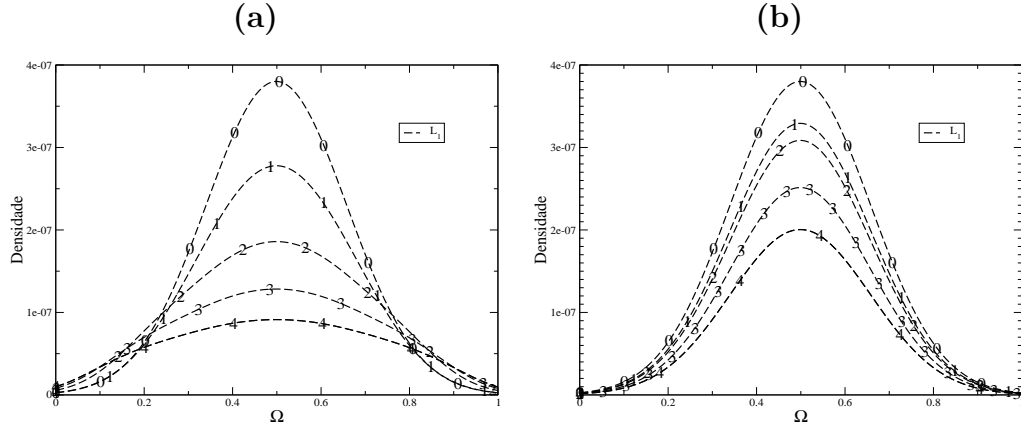


Figura 10: Densidade distribuída espacialmente, referente a Figura 8. (a) Segundo a administração convencional e (b) uniforme. Os números denotam a densidade logo após cada infusão, 0 denotada a densidade pré tratamento.

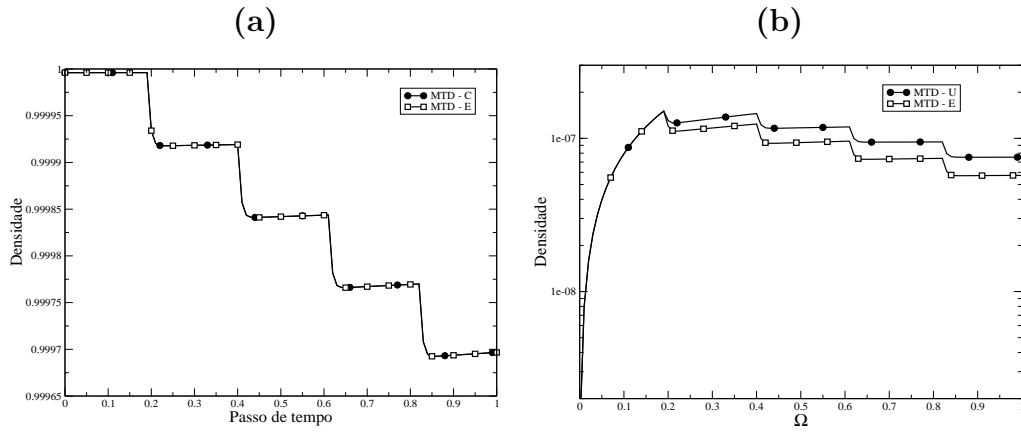


Figura 11: (a) Efeito do agente quimioterápico na população de células normais segundo os métodos convencional e uniforme. (b) Efeito do agente quimioterápico na população de células endoteliais segundo os métodos convencional e uniforme.

terápico sobre a população de células normais (a) e endoteliais (b). Sobre as células normais não há diferença, ao passo de que nas células endoteliais, o efeito do método convencional é ligeiramente mais efetivo em diminuir a densidade da população.

Na Figura 12 exibimos espacialmente como a densidade de células neoplásicas e endoteliais se desenvolvem pós tratamento. A configuração do método uniforme é ligeiramente mais eficiente para induzir o crescimento de células endote-

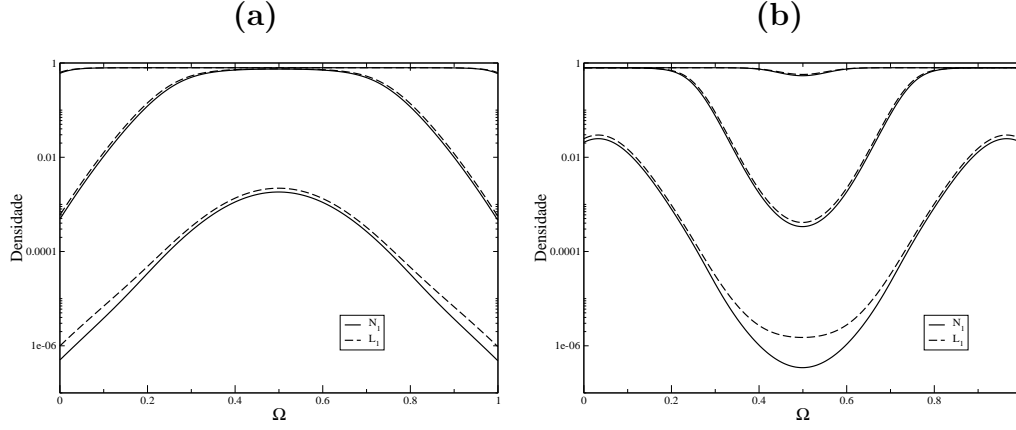


Figura 12: (a) Desenvolvimento do tumor após o método convencional nos passos de tempo 10, 15 e 20. (b) Desenvolvimento do tumor após o método uniforme nos mesmos tempos de (a).

liais, logo, o tumor cresce mais rápido, ao passo de que o tratamento com o método convencional se desenvolve de maneira pouco mais lenta. Logo, o método uniforme melhora um pouco o tratamento, mas favorece a reincidência.

5.2.2 Protocolo metronômico

Para o protocolo metronômico utilizamos a função (5) com $T = 6$, $\bar{q} = 3600$ e $n = 0, T, 2T, \dots, 15T$, ou seja, são realizadas 16 infusões do agente quimioterápico, cada infusão ocorre a cada 6 dias (Rodrigues, 2011).

Na Figura 13(a) exibimos a dinâmica do crescimento tumoral segundo o protocolo metronômico, com a administração convencional e uniforme. Na Figura 13(b), damos destaque nos passos de tempo que ocorrem o tratamento. Neste, a administração uniforme se mostra mais eficiente para reduzir a densidade do tumor, durante o período do tratamento, mas o tratamento convencional é mais eficiente em prolongar a vida do paciente. Nas Figuras 14 e 15, exibimos espacialmente como é dada a distribuição de células neoplásicas e endoteliais, antes do tratamento e logo após cada infusão.

Na Figura 16 exibimos a comparação do efeito do agente quimio-

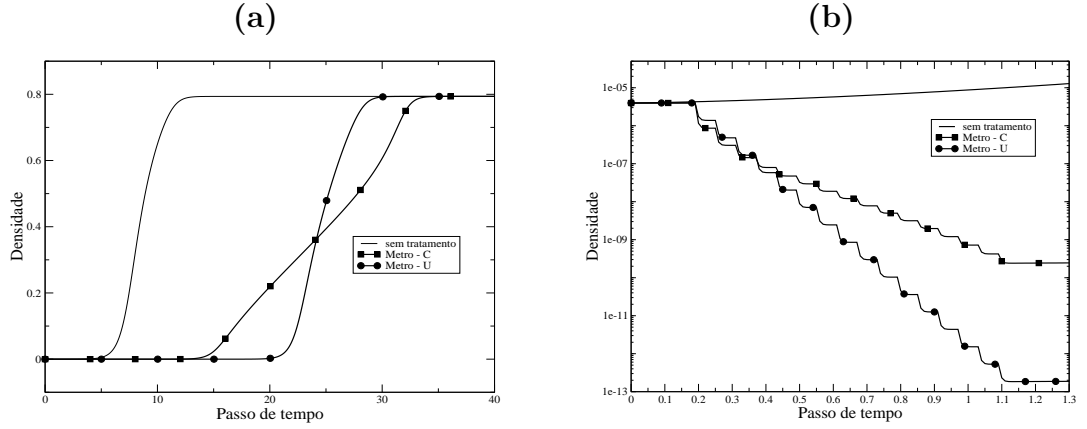


Figura 13: Dinâmica do crescimento tumoral com tratamento segundo o protocolo metronômico, com a administração convencional (Metro - C) e uniforme (Metro - U). Os parâmetros utilizados estão descritos na Tabela 2.

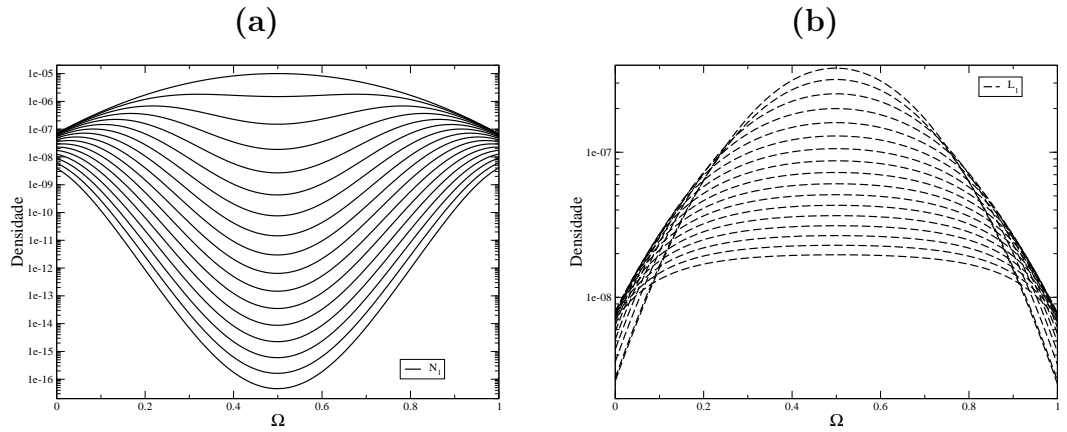


Figura 14: Densidade distribuída espacialmente, referente a Figura 13 para o tratamento convencional. A curva mais externa denota a densidade pré-tratamento, e as demais, a densidade logo após cada infusão.

terápico sobre a população de células normais e endoteliais. Sobre as células normais não há diferença, ao passo de que nas células endoteliais, o efeito do método convencional é mais efetivo em diminuir a densidade da população.

Na Figura 17 exibimos espacialmente como a densidade de células neoplásicas e endoteliais se desenvolvem pós tratamento. A configuração espacial deixada pelo método uniforme é mais eficiente para induzir o crescimento de células

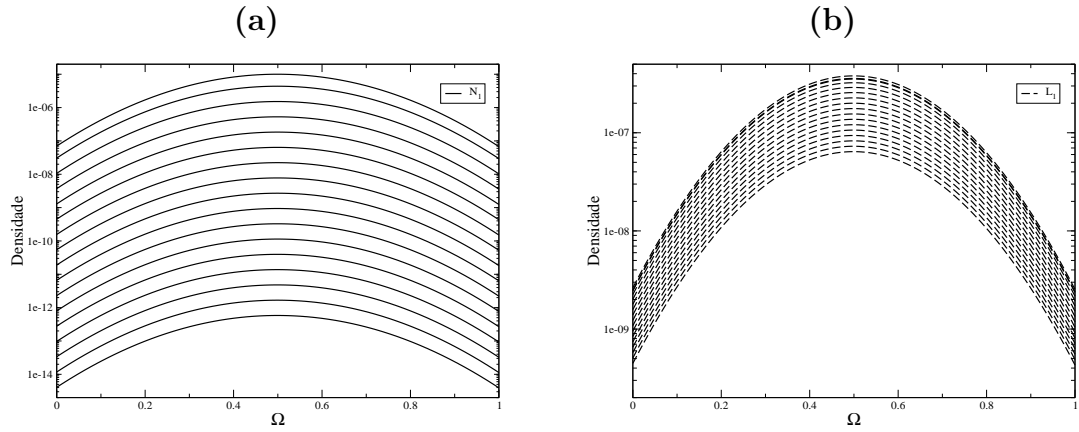


Figura 15: Densidade distribuída espacialmente, referente a Figura 13 para o tratamento uniforme. A curva mais externa denota a densidade pré-tratamento, e as demais, a densidade logo após cada infusão.

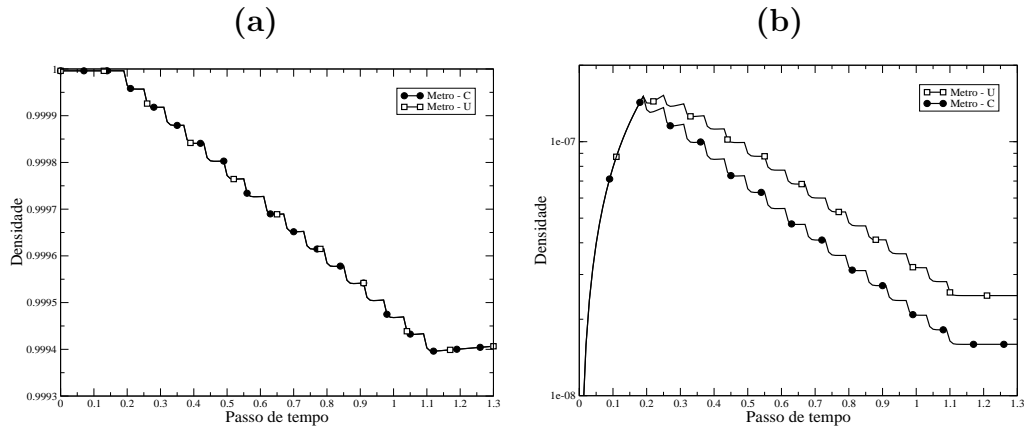


Figura 16: (a) Efeito do agente quimioterápico na população de células normais segundo os métodos convencional e uniforme. (b) Efeito do agente quimioterápico na população de células endoteliais segundo os métodos convencional e uniforme.

endoteliais, logo, o tumor cresce mais rápido, ao passo de que o tratamento com o método convencional se desenvolve de maneira mais lenta.

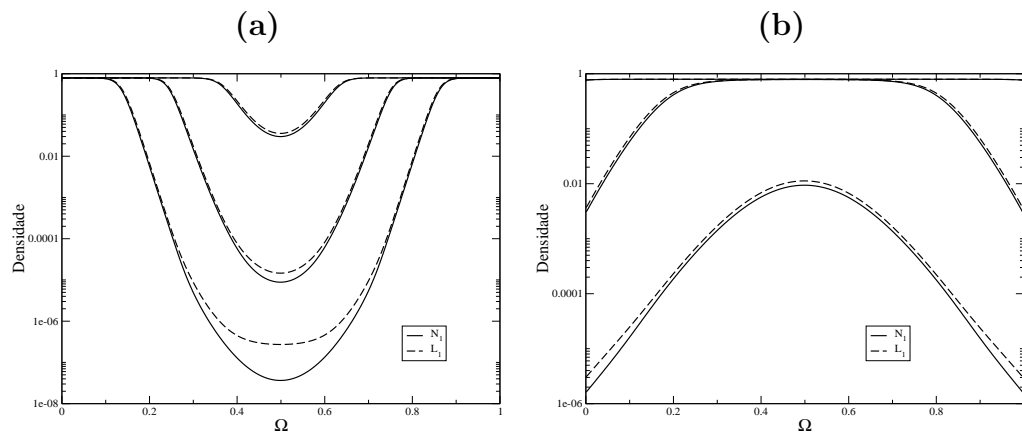


Figura 17: (a) Desenvolvimento do tumor após o método convencional nos passos de tempo 20, 25 e 30. (b) Desenvolvimento do tumor após o método uniforme nos mesmos tempos de (a).

6 CONCLUSÕES

Apresentamos um modelo matemático para o crescimento de tumores sólidos com indução à angiogênese e quimioterapia, com o objetivo de entender o desenvolvimento tumoral e o efeito da administração em ciclos segundo dois protocolos de quimioterapia, bem como dois métodos de entrega da droga.

Inicialmente, concluímos, através da análise de estabilidade linear, que a erradicação do tumor sem a intervenção quimioterápica é apenas possível caso o nível de competição da população de células normais com a população de células neoplásicas seja acima de um certo limiar e o tumor não tenha alcançado uma densidade considerável ou ter induzido o crescimento significativo de células endoteliais para dar aporte a seu crescimento. Caso isto ocorra, a regressão do tumor se dá de maneira lenta. Já com o tratamento quimioterápico, células normais ainda precisam ter um nível de competição acima de um limiar com a população de células neoplásicas e o agente quimioterápico tem de ser eficaz o suficiente para reduzir a densidade de células neoplásicas e endoteliais. Satisfeitas as hipóteses, o tumor é erradicado rapidamente. Como não é possível a administração contínua de drogas quimioterápicas, devido ao seu efeito nocivo às células normais, o tratamento deve ser capaz de reduzir a densidade de células neoplásicas e endoteliais e a população de células normais deve ser competitiva o suficiente para erradicar o tumor, o que ocorrerá de maneira lenta. Caso a quimioterapia seja eficiente em erradicar a população de células neoplásicas, esta se dá de maneira rápida.

Através das simulações numéricas, concluímos que segundo o protocolo MTD, o método de entrega uniforme é consideravelmente mais efetivo em reduzir a densidade de células neoplásicas, mas não apresenta grande vantagem em prolongar

a vida do paciente. Já no protocolo metronômico, o método uniforme é mais eficiente em reduzir a densidade de células endoteliais, mas o tratamento convencional é melhor em prolongar a vida do paciente, isto é, a normalização melhora o tratamento mas favorece a reincidência. Comparando os protocolos, o protocolo metronômico se mostra mais significativo que o protocolo MTD em diminuir a densidade do tumor e prolongar a vida do paciente. Concluimos também que o desenvolvimento transiente do tumor, segundo o modelo apresentado, é dependente de condição inicial, visto que após os tratamentos, uma nova condição inicial é gerada e o tumor volta a se desenvolver sem uma nova intervenção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAM, J. A. **A survey of models for tumor-immune system dynamics.** Boston: Birkhäuser, 1997. 344p.

ALARCÓN, T. Modelling tumour-induced angiogenesis: a review of individual-based models and multiscale approaches. In: GIRÁLDEZ, F.; HERRERO, M. A. (Ed.). **Mathematics biology.** AMS, 2009. p.45–75.

ALBERTS, B.; BRAY, D.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WATSON, J. D. **Biologia molecular da célula.** Porto Alegre: Tradução Amauri Braga Simonetti et al. Artmed, 1997. 1294p.

ANDERSON, A. R. A.; CHAPLAIN, M. A. J. Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis. **Bull Math Biol**, v.60, p.857–899, 1998.

ANDERSON, A. R. A.; CHAPLAIN, M. A. J. A hybrid discrete-continuum model of tumour induced angiogenesis. In: JACKSON, T. L. (Ed.). **Modeling tumor vasculature.** New York: Springer, 2011. p.105–133.

ANDRÉ, N.; BARBOLOSI, D.; BILLY, F.; CHAPUISAT, G.; HUBERT, F.; GRENIER, E.; ROVINI, A. Mathematical model of cancer growth controled by metronomic chemotherapies. **ESAIM: Proceedings**, p.1–10, 2012.

ARAUJO, R. P.; MCELWAIN, D. L. S. A history of the study of solid tumour growth: the contribution of mathematical modelling. **Bull Math Biol**, v.66, n.5, p.1039–1091, 2004.

BALDING, D.; MCELWAIN, D. Mathematical model of tumour-induced capillary growth. **J Theor Biol**, v.114, p.53–73, 1985.

BAXTER. Genuxal (ciclofosfamida). In: ALAMTEC (Ed.). **Guia prático de prescrição e consulta**. São Paulo: Aquaprint, 2005. p.197.

BELLOMO, N.; CHAPLAIN, M.; DE ANGELIS, E. **Select topics in cancer modeling: genesis, evolution, immune competition and therapy**. Boston: Birkhäuser, 2008. 473p.

BRASIL. Bases do tratamento. In: INCA (Ed.). **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração de ensino**. Rio de Janeiro: INCA, 2008. p.57;414;449.

BRASIL. **Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2014. 118p.

BRITTON, N. **Essential mathematical biology**. London: Springer, 2003. 335p.

BROWDER, T.; BUTTERFIELD, C. E.; KRALING, B.; SHI, B.; MARSHALL, B.; O'REILLY, M. S.; FOLKMAN, J. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. **J Theor Med**, v.60, p.1878–1886, 2000.

BURGESS, P. K.; KULESA, P. M.; MURRAY, J. D.; ALVORD, E. C. The interaction of growth rates and diffusion coefficients in a three-dimensional mathematical model of gliomas. **J Neuropathol Exp Neurol**, v.56, n.6, p.704–713, 1997.

BYRNE, H. Mathematical modelling of solid tumour growth: from avascular to vascular, via angiogenesis. In: LEWIS, M. A.; CHAPLAIN, M. A. J.; KEENER, J. P. AD MAINI, P. (Ed.). **Mathematics biology**. AMS, 2009. p.219–287.

BYRNE, H. M.; CHAPLAIN, M. A. J. Mathematical models for tumour angiogenesis: numerical simulations and nonlinear wave solutions. **Bull Math Biol**, v.57, p.461–486, 1995.

CARMELIET, P.; JAIN, R. K. Angiogenesis in cancer and other diseases. **Nature**, v.407, p.249–257, 2000.

CHAPLAIN, M. A. J. Mathematical modelling of angiogenesis. **J Neurooncol**, v.50, p.37–51, 2000.

CHAPLAIN, M. A. J.; MCDOUGALL, S. R.; ANDERSON, A. R. A. Mathematical modeling of tumor-induced angiogenesis. **Annu Rev Biomed Eng**, v.8, p.233–257, 2006.

CHAPLAIN, M. A. J.; MCDOUGALL, S. R.; ANDERSON, A. R. A. Blood flow and tumour-induced angiogenesis: dynamically adapting vascular networks. In: JACKSON, T. L. (Ed.). . New York: Springer, 2011. p.167–212.

CHAPLAIN, M. A. J.; STUART, A. M. A model mechanism for the chemotactic response of endothelial cells to tumour angiogenesis factor. **IMA J Math Appl Med Biol**, v.10, p.149–168, 1993.

D’ONOFRIO, A.; GANDOLFI, A. Chemotherapy of vascularised tumours: role of vessel density and the effect of vascular “pruning”. **J Theor Biol**, v.264, p.253–265, 2010.

EISEN, M. **Mathematical models in cell biology and cancer chemotherapy**. Berlin: Springer, 1979. 431p.

FAIVRE, C.; BARBOLOSI, D.; PASQUIER, E.; ANDRÉ, N. A mathematical model for the administration of temozolomide: comparative analysis of conventional and metronomic chemotherapy regimens. **Cancer Chemoter Pharmacol**, v.71, p.1013–1019, 2013.

FISTER, K.; PANETTA, J. Optimal control applied to competing chemotherapeutic cell-kill strategies. **SIAM J Appl Math**, v.63, n.6, p.1954–1971, 2003.

FOLKMAN, J. Anti-angiogenesis: new concept for therapy of solid tumors. **Ann Surg**, v.175, n.3, p.409–416, 1972.

FRANKLIN, G.; POWELL, J. D.; EMAMI-NAENI, A. **Feedback control of dynamic systems**. Pearson, 2009. 840p.

HANAHAN, D.; BERGERS, G.; BERGSLAND, E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. **J Clin Invest**, v.105, p.1045–1047, 2000.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v.144, n.5, p.646 – 674, 2011.

JAIN, R. K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. **Science**, v.307, n.5706, p.58–62, 2005.

JAIN, R. K. Normalizing tumor microenvironment to treat cancer: bench to bedside to biomarkers. **J Clin Oncol**, v.31, n.17, p.2205–2218, 2013.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Biologia celular e molecular**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. 299p.

KERBEL, R. S.; KAMEM, B. A. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. **Nature Rev Cancer**, v.4, p.423–436, 2004.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N.; ASTER, J.; PERKINS, J. **Patologia - Bases patológicas das doenças (Robbins and Contran)**. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier,, 2010. 1458p.

KUZNETSOV, V. A.; MAKALKIN, I. A. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis. **Bull Math Biol**, v.56, n.2, p.295–321, 1994.

LEVINE, H. A.; PAMUK, S.; SLEEMAN, B. D.; NIELSEN-HAMILTON, M. A mathematical modeling of the capillary formation and development in tumor angiogenesis: penetration into the stroma. **Bull Math Biol**, v.63, p.801–863, 2001.

MANTZARIS, N. V.; WEBB, S.; OTHMER, H. G. Mathematical modeling of tumor-induced angiogenesis. **J Math Biol**, v.49, p.111–187, 2004.

MARCU, L.; BEZAK, E. Modelling of tumour repopulation after chemotherapy. **Australas Phys Eng Sci Med**, v.33, p.265–270, 2010.

MARTIN, R.; TEO, K. L. **Optimal control of drug administration in cancer chemotherapy**. Singapore: World Scientific, 1993. 187p.

MEYER, D. **Matrix analysis and applied linear algebra**. London: SIAM, 2000. 718p.

MURRAY, J. **Mathematical biology I: an introduction**. Washington: Springer, 2002. 551p.

NORTON, L. **A synopsis of cancer chemotherapy**. New York: Yorke Medical, 1987. 24p.

OLSEN, L.; SHERRATT, J. A.; MAINI, P. K.; ARNOLD, F. A mathematical model for the capillary endothelial cell-extracellular matrix interactions in wound-healing angiogenesis. **IMA J Math Appl Med Biol**, v.14, p.261–281, 1997.

ORME, M. E.; CHAPLAIN, J., M. A. Two-dimensional models of tumour angiogenesis and anti-angiogenesis strategies. **IMA J Math Appl Med Biol**, v.14, p.189–205, 1997.

PANETTA, J. A mathematical model of periodically pulsed chemotherapy: tumor recurrence and metastasis in a competitive environment. **Bull Math Biol**, v.58, n.3, p.425–447, 1996.

PANETTA, J. A mathematical model of breast and ovarian cancer treated with Paclitaxel. **Math Biosc**, v.146, p.89–113, 1997.

PHIPPS, C. Combination of chemotherapy and antiangiogenic therapies: a mathematical modelling approach. Waterloo, 2009. 121p. Dissertação (Mestrado) - University of Waterloo.

DE PILLIS, L. G.; FISTER, K. R.; W. GU, C. C.; DAUB, M.; GROSS, D.; MOORE, J.; PRESKILL, B. Mathematical model creation for cancer chemo-immunotherapy. **Comput Math Meth in Med**, v.10, n.3, p.165–184, 2009.

DE PILLIS, L. G.; GU, W.; FISTER, K. R.; HEAD, T.; MAPLES, K.; MURUGAN, A.; NEAL, T.; YOSHIDA, K. Chemotherapy for tumors: an analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls. **Math Biosc**, v.209, p.292–315, 2007.

DE PILLIS, L. G.; RADUNSKAYA, A. The dynamics of an optimally controlled tumor model: a case study. **Math Comp Model**, v.37, p.1221–1244, 2003.

DE PILLIS, L. G.; RADUNSKAYA, A. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. **J Theor Biol**, v.238, p.841–862, 2006.

PINHO, S. T.; FREEDMAN, H.; NANI, F. A chemotherapy model for the treatment of cancer with metastasis. **Math Comp Model**, v.36, p.773–803, 2002.

PINHO, S. T. R.; BACELAR, F. S.; ANDRADE, R. F. S.; FREEDMAN, H. I. A mathematical model for the effect of anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer tumours by chemotherapy. **Nonlin Anal: Real World Appl**, v.14, n.1, p.815–828, 2013.

ROBINSON, P. J.; RAPOPORT, S. I. Model for drug uptake by brain tumors: effects of osmotic treatment and of diffusion in brain. **J Cereb Blood Flow Metab**, v.10, n.2, p.153–161, 1990.

RODRIGUES, D. S. Modelagem matemática em câncer: dinâmica angiogênica e quimioterapia antineoplásica. Botucatu, 2011. 70p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RODRIGUES, D. S.; MANCERA, P. F. A. Mathematical analysis and simulations involving chemotherapy and surgery on large human tumours under a suitable cell-kill functional response. **Math Biosc Eng**, v.10, n.1, p.221–234, 2013.

RODRIGUES, D. S.; MANCERA, P. F. A.; PINHO, S. T. R. **Modelagem matemática em câncer e quimioterapia: uma introdução**. São Carlos: SMAC, 2011. 54p.

RODRIGUES, D. S.; PINHO, S. T. R.; MANCERA, P. F. A. Um modelo matemático em quimioterapia. **TEMA**, v.13, n.1, p.1–12, 2012.

SPRATT, J. S.; MEYER, J. S.; SPRATT, J. A. Rates of growth of human neoplasms: part II. **J Surg Oncol**, v.61, n.2, p.68–73, 1996.

WEINBERG, R. A. **A biologia do câncer**. Porto Alegre: Tradução Bruna Selbach et al. Artmed, 2008. 864p.

WHO. Cancer. <http://www.who.int/cancer/>, Acessado em Setembro de 2014.

YANG, H. M. Mathematical modeling of solid cancer growth with angiogenesis. **Theor Biol Med Model**, v.9, n.2, p.3–39, 2012.

APÊNDICES

Apêndice A

Teorema A.1 (Critério de Routh-Hurwitz para sistemas de segunda ordem) (Britton, 2003)

Uma condição necessária e suficiente para ambas as raízes do polinômio

$$\lambda^2 + a_1\lambda + a_2 = 0$$

tenham parte real negativa são

$$a_1 > 0, a_2 > 0.$$

Teorema A.2 (Corolário de Cayley-Hamilton) (Meyer, 2000)

O polinômio minimal de uma matriz quadrada \mathbf{A} é o único polinômio mônico $m(x)$ de grau mínimo tal que $m(\mathbf{A}) = 0$.

Teorema A.3 (Franklin et al., 2009)

A equação $\dot{x}(t) = \mathbf{A}x(t)$ é marginalmente estável se e somente se todos os autovalores de \mathbf{A} têm parte real igual a zero ou aqueles que têm parte real igual a zero são raízes de multiplicidade 1 do polinômio minimal de \mathbf{A} .

Apêndice B

Vamos justificar a escolha de N_1^* para o modelo sem tratamento e mostrar que o ponto P_3 será sempre positivo.

Resolvendo o sistema (21) para $N_2^* = 0$, obtemos L_1^* em função de N_1^* , $L_1^* = N_1^* - k_1$, em que N_1^* pode assumir as seguintes formas:

$$N_{1+}^* = \frac{1}{2} \frac{\xi (k_1 + k_L) + 2 \sigma k_L + \sqrt{\xi^2 (k_1 + k_L)^2 + 4 \xi \sigma k_1 k_L^2}}{(\sigma k_L + \xi)}$$

$$N_{1-}^* = \frac{1}{2} \frac{\xi (k_1 + k_L) + 2 \sigma k_L - \sqrt{\xi^2 (k_1 + k_L)^2 + 4 \xi \sigma k_1 k_L^2}}{(\sigma k_L + \xi)}.$$

Como todos os parâmetros são positivos, N_{1+}^* será sempre positivo.

Afirmção: $L_{1+}^* = N_{1+}^* - k_1 \geq 0$ e $L_{1-}^* = N_{1-}^* - k_1 < 0$.

De fato, seja $\Delta = \xi^2 (k_L + k_1)^2 + 4 \xi \sigma k_1 k_L^2$, então

$$L_{1+}^* \geq 0 \Leftrightarrow \frac{1}{2} \frac{\xi (k_L + k_1) + 2 \sigma k_L + \sqrt{\Delta}}{(\sigma k_L + \xi)} - k_1 \geq 0 \Leftrightarrow$$

$$\xi (k_L + k_1) + 2 \sigma k_L + \sqrt{\Delta} - 2 k_1 (\sigma k_L + \xi) \geq 0 \Leftrightarrow \xi (k_L - k_1) + \sqrt{\Delta} \geq 0$$

Como $\sqrt{\Delta} \geq \xi (k_L + k_1) \geq \xi (k_L - k_1)$, segue $L_{1+}^* \geq 0$.

De maneira análoga, temos que

$$L_{1-}^* \geq 0 \Leftrightarrow \xi (k_L - k_1) - \sqrt{\Delta} \geq 0.$$

Pelo argumento anterior, concluímos que $L_{1-}^* < 0$.

■