

Modelo de Estudo de Epidemiologia Crescimento de Tumores Modelados por Equações Diferenciais

1 Introdução

O modelo de Gompertz é um tipo de modelo matemático de séries temporais nomeado após estudos de Benjamin Gompertz (1779-1865). A forma da curva de Gompertz é de uma sigmoide, uma curva semelhante a um S, que começa crescendo mais lentamente, tem um expressivo aumento de crescimento no meio do processo e volta ter um crescimento pequeno quando a população chega próxima a um limite superior.

A distribuição de Gompertz é assimétrica à direita e à esquerda, sendo uma generalização de outra distribuição de probabilidade, a distribuição exponencial. Esta distribuição é muito usado em muitos problemas aplicados, particularmente na análise de dados de vida. Citamos aplicações em análise de sobrevivência, em ciências como a gerontologia, computação, biologia e ciência do marketing [1]. Particularmente este modelo foi capaz de fornecer uma distribuição dos dados de pacientes de câncer em remissão.

A forma da curva de Gompertz é dada pela expressão

$$y(t) = ae^{be^{ct}}$$

Também dada pela equação diferencial de Gompertz que tem a seguinte forma

$$X'(t) = \alpha \log\left(\frac{K}{X(t)}\right) X(t)$$

esta é um caso particular da curva logística generalizada

$$X'(t) = \alpha \nu \left(1 - \left(\frac{X(t)}{K}\right)^{1/\nu}\right) X(t)$$

Por outro lado a função de Bertalanffy, chamada assim em homenagem a Ludwig von Bertalanffy, é outra generalização da função logística, porém sem a forma de S. Muito comum em aplicações de ecologia, este modelo prevê uma estabilização da população ao alcançar um ‘platô’. Nesse limite a taxa de crescimento tende a zero. A equação do modelo é dada por

$$L(a) = L_{\infty}(1 - \exp(-k(a - t_0)))$$

observe que, se a tende a infinito, então $L(a)$ tende a L_∞ . Esta equação é solução da seguinte equação diferencial linear:

$$\frac{dL}{da} = k(L_\infty - L)$$

A partir dos dados de crescimento da população de alguma espécie ou mesmo no desenrolar de uma epidemia, podemos aproximar essa série temporal de alguns dos casos acima eventualmente [2].

Artigos como o [3] é sobre estudos longitudinais do volume do tumor, que usam curvas de crescimento tumoral baseadas em equações diferenciais. Assim seria possível construir uma ferramentas para prognóstico e terapia de tumores. Particularmente a equação de Bertalanffy-Pütter diferencial está sendo recomendada como um modelo macroscópico simples que pode preservar a complexidade em relação a modelos mais complexos.

$$\frac{dv}{dt}(t) = pv(t)^a - qv(t)^b$$

Esta equação descreve o volume do tumor $v(t)$ em mm^3 ao longo do tempo t em dias, usando os parâmetros que são exibidos nas equações a, b, p e q . Exige-se ainda que $a < b$ na equação.

2 Desenvolvimento dos Modelos Sugeridos

A partir desta seção, o objetivo do trabalho é estudar os modelos apresentados nas seções anteriores sistematicamente encontrando os equilíbrios. Além disso, é recomendado linearizar a equação e encontrar o equivalente número reprodutório básico.

Finalmente implementamos o modelo com variações de parâmetros nas simulações para observar a forma das curvas.

Estamos usando a premissa que será aplicado no modelo um medicamento que impõe uma redução $c(t)$ percentual/proporcional no número de células.

2.1 Modelo de Gompertz

O modelo para epidemias de doenças como o câncer é dado por

$$\begin{cases} \frac{dP}{dt}(t) &= -rP \ln(P) - aP, \\ P(0) &= P_0, \\ a &> 0, \\ r &> 0 \end{cases}$$

Introduzimos um parâmetro $c(t)$ que controla o nível de medicação aplicado no tumor $P' = -rP \ln(P) - c(t)P$.

Onde as variáveis e parâmetros são

- (a) $N(t)$ o número de células cancerígenas;
- (b) γ grau de efeito do medicamento;
- (c) Concentração do medicamento no instante t que por sua vez assume a forma

$$c(t) = c_0 S t e^{-rt}$$

onde $S \in \{0, 1\}$ onde $S = 1$ é o tratamento ativo e $S = 0$ a ausência de tratamento.

2.1.1 Equilíbrio do Sistema

Nesta seção, vamos avaliar o equilíbrio no caso de coeficientes constantes Gompertz. A equação diferencial é dada por

$$\frac{dN}{dt} = -rN \left[\ln \left(\frac{N}{k} \right) \right] - aN$$

Neste caso, o problema pressupõe um tamanho de infectados N onde a doença tende a anular a tendência de crescimento.

O equilíbrio da equação se dá quando a taxa de variação é $\frac{dN}{dt} = 0$, ou seja, $N = C_0$ é uma solução constante:

$$N \left[-r \ln \left(\frac{N}{k} \right) - a \right] = 0$$

Existe a possibilidade de $N = 0$ ou

$$-r \ln \left(\frac{N}{k} \right) - a = 0 \Rightarrow N = k \exp \left(-\frac{a}{r} \right)$$

O equilíbrio livre de doença é $N = 0$ e o equilíbrio com a doença presente é $N = k \exp \left(-\frac{a}{r} \right)$.

Em resumo, os equilíbrios são dados por:

- (a) Equilíbrio livre de doença dado por $N_0 = 0$;
- (b) Equilíbrio com doença com $N_1 = k \exp \left(-\frac{a}{r} \right)$.

2.1.2 Limiar de Permanência da Doença

O número reprodutivo básico R_0 que determina se a doença vai ter população crescente ou decrescente. Este limiar é $R_0 = k \exp\left(-\frac{a}{r}\right)$ e assim a população inicial maior que R_0 implica $N(t)$ decrescente e a população inicial menor que R_0 implica em população crescente.

```
#EDO simples
#Sem medicação com população abaixo do limite
using DifferentialEquations

r = 2
k = 1000
g = 0.3
c0 = 2*log(0.8)

#Equação do modelo
f(n,p,t) = -r*n*log(n/k)-c0*n

#Condições iniciais
u0 = 800
range = (0.0,20.0)
prob = ODEProblem(f,u0,range)
sol = solve(prob, Tsit5(), reltol=1e-8, abstol=1e-8)

#Plotagem do Modelo
using Plots
plotly()
plot(sol,linewidth=5,title="Solução da EDO",
      xaxis="Tempo (t)",yaxis="u(t)",label="Minha curva!")
```

Sendo o gráfico resultante da implementação do método acima sem o protocolo de medicação e com $N(0) = 800$. Note que $R_0 = 1250$ calculado a partir da fórmula acima.

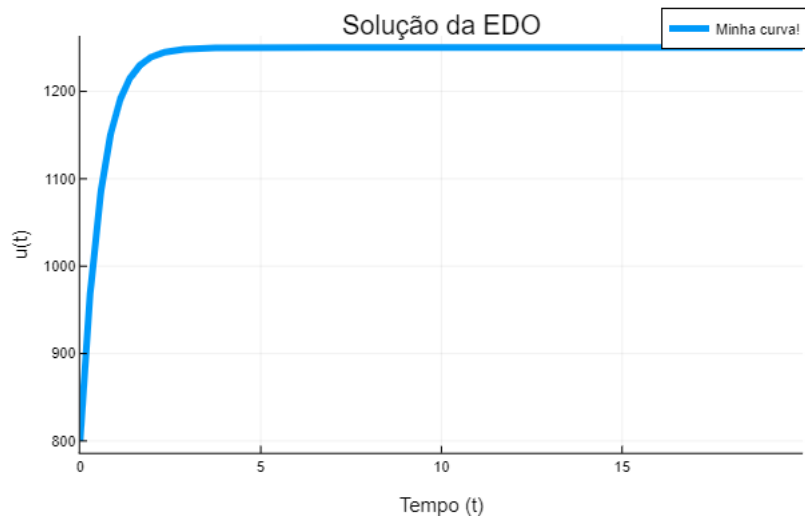


Figura 1: Gráfico da Curva obtida no modelo

Na figura abaixo, usamos o valor de $N(0) = 1500$ para a modelagem:

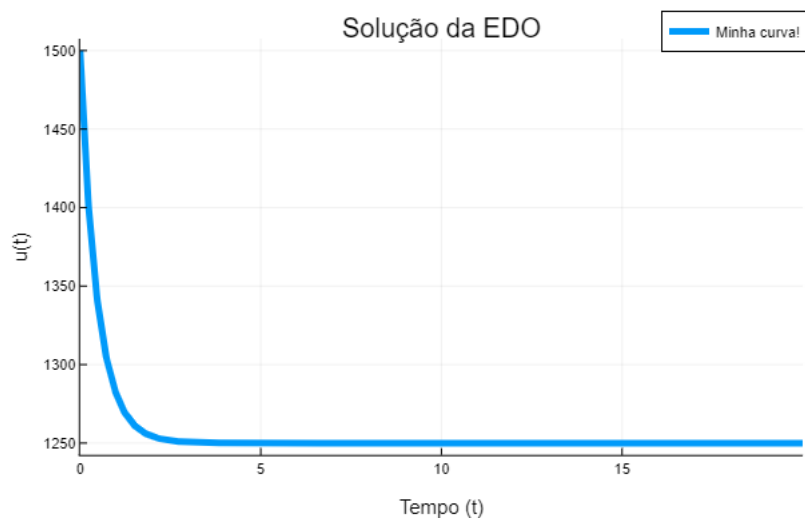


Figura 2: Gráfico da Curva obtida no modelo

2.1.3 Análise de Bifurcação

Por fim, retomamos a equação da dinâmica populacional de Gompertz dada por

$$\frac{dN}{dt} = -r \left[N \left(\ln \left(\frac{N}{k} \right) \right) - \frac{a}{r} N \right]$$

o equilíbrio é dado por

$$N_0 = 0, \quad N_1 = k \ln\left(-\frac{a}{r}\right)$$

Assim quando fixamos o valor de $r = 10, k = 1000$ e variamos $0 \leq a \leq 20$ temos a seguinte expressão para os valores comparados dos equilíbrios.

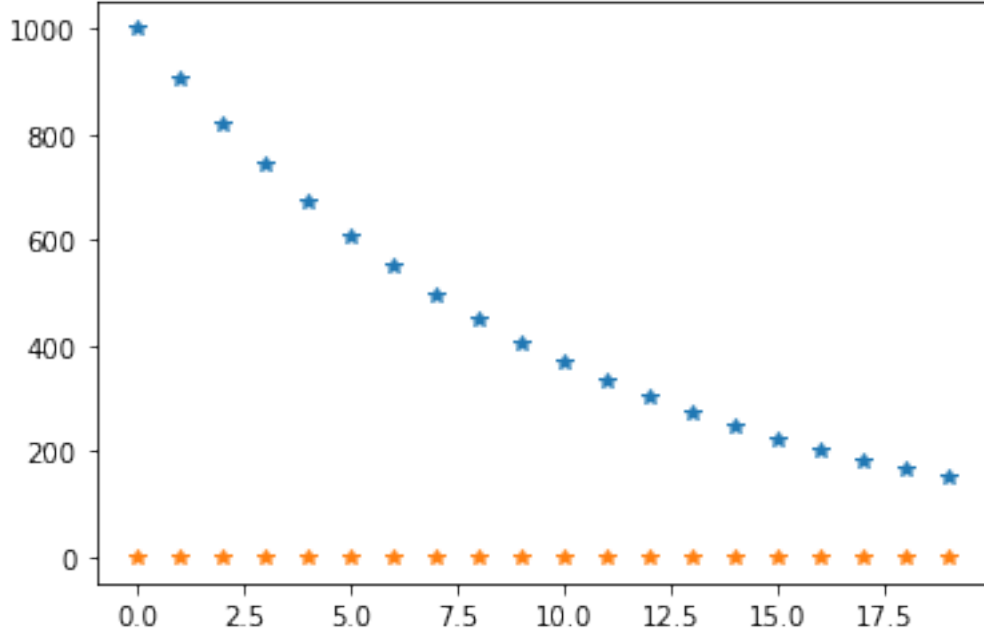


Figura 3: Comparação de N_0 e N_1

O eixo do x representa dos valores de a que estão variando. A taxa r é a taxa de renovação e a a mortalidade.

2.1.4 Efeito da Medicação Sobre o Tumor

Consideramos um efeito da medicação sendo uma função do tempo t , ou seja, temos

$$c(t) = c_0 t e^{-0.1t}$$

Assim a longo prazo o valor da medicação tende a zero quando t tende a infinito. Caso implementemos um processo de medicação que segue o $c(t)$ que sugerimos acima, as curvas sofrerão alterações. Primeiro podemos observar que um tumor que cresce segundo o modelo tende a se estabilizar em um tamanho por ter dificuldade de obter recursos. No caso medicado, temos uma morte induzida de células provocada pela quimioterapia ou outros tratamentos.

```

#EDO simples
#Com medicação com população abaixo do limite
using DifferentialEquations

r = 2
k = 1000
g = 0.3
c0 = 2*log(0.8)

#Equação do modelo
f(n,p,t) = -r*n*log(n/k)-c0*t*exp(-0.1*t)*n

#Condições iniciais
u0 = 800
range = (0.0,20.0)
prob = ODEProblem(f,u0,range)
sol = solve(prob, Tsit5(), reltol=1e-8, abstol=1e-8)

#Plotagem do Modelo
using Plots
plotly()
plot(sol,linewidth=5,title="Solução da EDO",
      xaxis="Tempo (t)",yaxis="u(t)",label="Minha curva!")

```

As imagens que representam a simulação são dadas a seguir. O primeiro gráfico assume $N(0) = 800$ e o segundo $N(0) = 1500$. Ambos tendem a extinção do tumor.

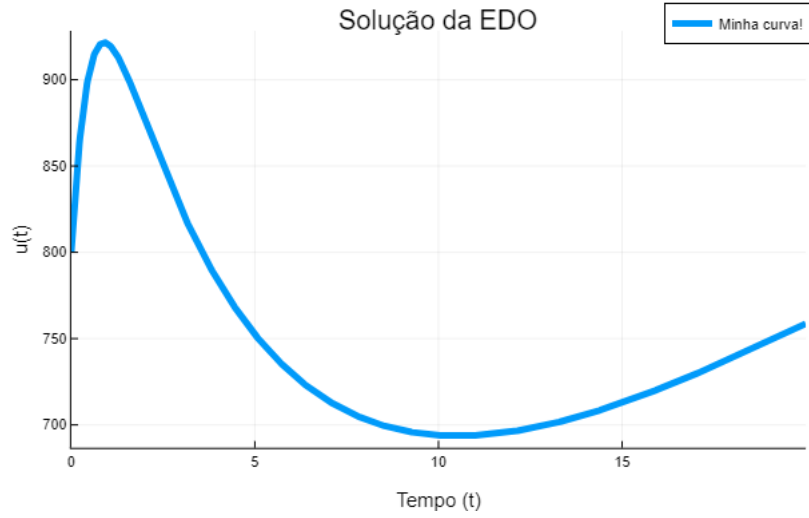


Figura 4: Gráfico da Curva obtida no modelo

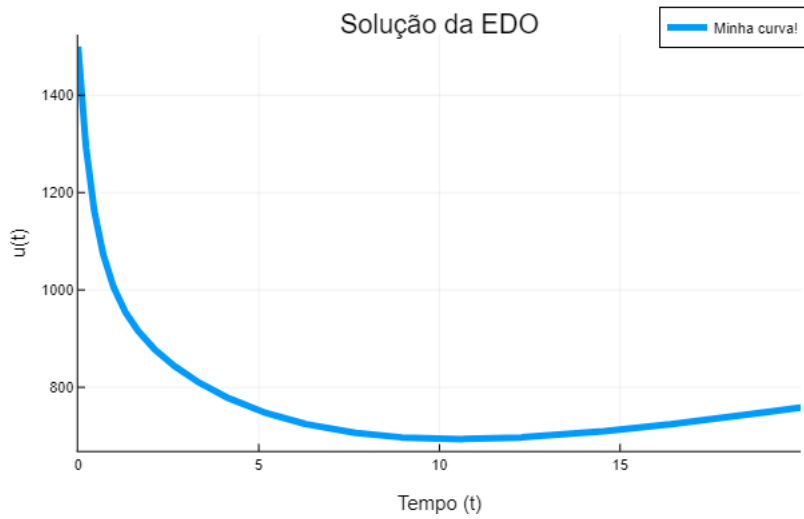


Figura 5: Gráfico da Curva obtida no modelo

2.1.5 Transformando o Modelo em Adimensional

O modelo pode ser transformado em adimensional, considerando que este é tomado em relação a $N_1 = k \exp\left(-\frac{a}{r}\right)$

$$n' = \frac{1}{N_1} N' = \frac{1}{N_1} N \left[-r \ln\left(\frac{N}{k}\right) - a \right] = n \left[-r \ln\left(\frac{N_1}{k} n\right) - a \right]$$

O modelo completamente adimensional é dado por

$$\frac{dn}{dt} = -rn \ln\left(\frac{N_1}{k}n\right) - an = -rn \left[\ln\left(\frac{N_1}{k}\right) + \ln(n) \right] - an = -rn \ln(n)$$

Resumindo temos

$$\frac{dn}{dt} = -rn \ln(n)$$

2.1.6 Número Reprodutivo Básico

Considerando que o valor de n tenha sido normalizado como antes e que valha que $s + i + r = 1$ nos leva a

$$\begin{aligned} s' &= k - ks - ks \ln(s + i + r) - csi, \\ i' &= csi - (\gamma + k)i - ki \ln(s + i + r), \\ r' &= \gamma i - kr \ln(s + i + r) - kr \end{aligned}$$

Note que $n' = s' + i' + r' = -k(s + i + r) \ln(s + i + r) = -kn \ln(n)$ e temos que n tende a 1 quando o tempo vai a infinito.

Assim a segunda equação nos mostra que

$$ci \left[s - \frac{\gamma + k}{c} - \frac{k}{c} \ln(s + i + r) \right] = 0$$

Chamando $R_0 = \frac{c}{\gamma + k}$, resultando em

$$s = \frac{1}{R_0}, i = \frac{k}{c}(R_0 - 1)$$

Definimos o $R_0 = \frac{c}{(\gamma + \mu)}$, pois temos

- (a) Se $R_0 < 1$, temos a convergência para o equilíbrio sem doença $E_0(1, 0, 0)$.
- (b) Se $R_0 > 1$, temos a convergência para o equilíbrio com doença

$$E_0 \left(\frac{1}{R_1}, \frac{k}{c}(R_0 - 1), 1 - \frac{1}{R_0} - \frac{k}{c}(R_0 - 1) \right).$$

2.2 Modelo de Bertalanffy

O modelo para evolução do tamanho de tumores definida por Bertalanffy é dada por

$$\frac{dN}{dt} = aN^\alpha - bN^\beta.$$

Sabemos que as variáveis e parâmetros são:

- (a) A variável $N(t)$ representa o número de indivíduos na população.
- (b) a e b são chamadas respectivamente de constante de anabolismo e catabolismo.
- (c) Os parâmetros α e β ‘calibram’ a importância do tamanho N para o modelo.
- (d) Concentração do medicamento no instante t que por sua vez assume a forma

$$c(t) = c_0 S t e^{-rt}$$

onde $S \in \{0, 1\}$ onde $S = 1$ é o tratamento ativo e $S = 0$ a ausência de tratamento.

2.2.1 Equilíbrio do Sistema

Nesta seção, vamos avaliar o equilíbrio no caso de coeficientes constantes para o modelo de Bertalanffy. A equação diferencial é dada por

$$\frac{dN}{dt} = aN^\alpha - bN^\beta$$

Supondo que $\alpha < \beta$, esta equação tem um equilíbrio em

$$N^\alpha(a - bN^{\beta-\alpha}) = 0$$

O equilíbrio está em $N_0 = 0$ e $N_1 = \left(\frac{a}{b}\right)^{\frac{1}{\beta-\alpha}}$. Assim o valor $\left(\frac{a}{b}\right)^{\frac{1}{\beta-\alpha}}$ é um limiar e, se $N > N_1$, a função $N(t)$ é decrescente e caso contrário, $N < N_1$, a função $N(t)$ é crescente.

Em resumo temos os seguintes equilíbrios:

- (a) Equilíbrio livre de doença dado por $N_0 = 0$;
- (b) Equilíbrio com doença com $N_1 = \left(\frac{a}{b}\right)^{\frac{1}{\beta-\alpha}}$.

2.2.2 Limiar de Permanência da Doença

A rotina a seguir considerou $a = 10$, $b = 1$, $\alpha = 2/3$ e $\beta = 1/3$ para construir o gráfico da equação. Na condição onde $N_0 = 200$, temos um processo de crescimento do tumor ou população de células:

```

#EDO simples
#Sem medicação com população abaixo do limite
using DifferentialEquations

a = 10
b = 1
alpha = 2/3
beta = 1

#Equação do modelo
f(n,p,t) = a*n^(alpha)-b*n^(beta)

#Condições iniciais
u0 = 800
range = (0.0,20.0)
prob = ODEProblem(f,u0,range)
sol = solve(prob, Tsit5(), reltol=1e-8, abstol=1e-8)

#Plotagem do Modelo
using Plots
plotly()
plot(sol,linewidth=5,title="Solução da EDO",
      xaxis="Tempo (t)",yaxis="u(t)",label="Minha curva!")

```

As curvas dadas sem a ação de medicamento e com $N(0) = 800$ e posteriormente $N(0) = 1500$ são respectivamente:

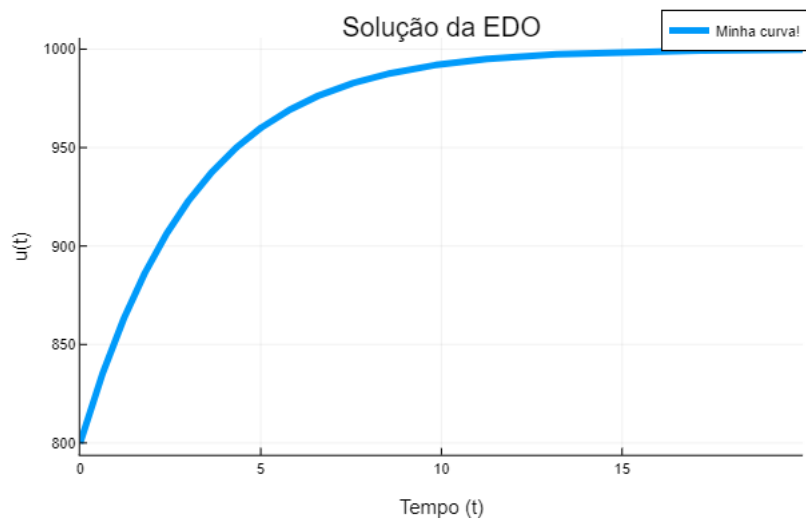


Figura 6: O gráfico da curva seguindo Bertalanffy

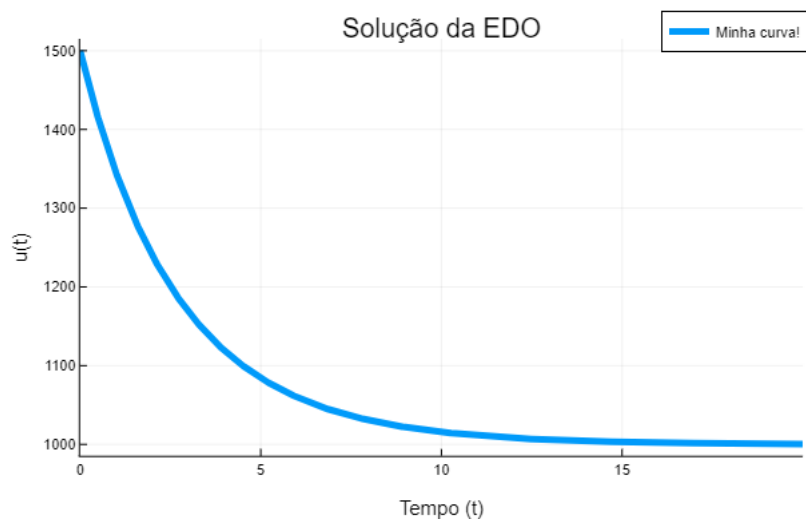


Figura 7: O gráfico da curva seguindo Bertalanffy

2.2.3 Efeito da Medicação Sobre o Tumor

Agora consideramos adicionado no modelo uma medicação dada por $c(t)$ como proposta na parte teórica.

#EDO simples

#Com medicação com população abaixo do limite

```

using DifferentialEquations

a = 10
b = 1
alpha = 2/3
beta = 1

#Equação do modelo
f(n,p,t) = a*n^(alpha)-b*t*exp(-0.1*t)*n^(beta)

#Condições iniciais
u0 = 800
range = (0.0,20.0)
prob = ODEProblem(f,u0,range)
sol = solve(prob, Tsit5(), reltol=1e-8, abstol=1e-8)

#Plotagem do Modelo
using Plots
plotly()
plot(sol,linewidth=5,title="Solução da EDO",
      xaxis="Tempo (t)",yaxis="u(t)",label="Minha curva!")

```

As curvas são dadas por

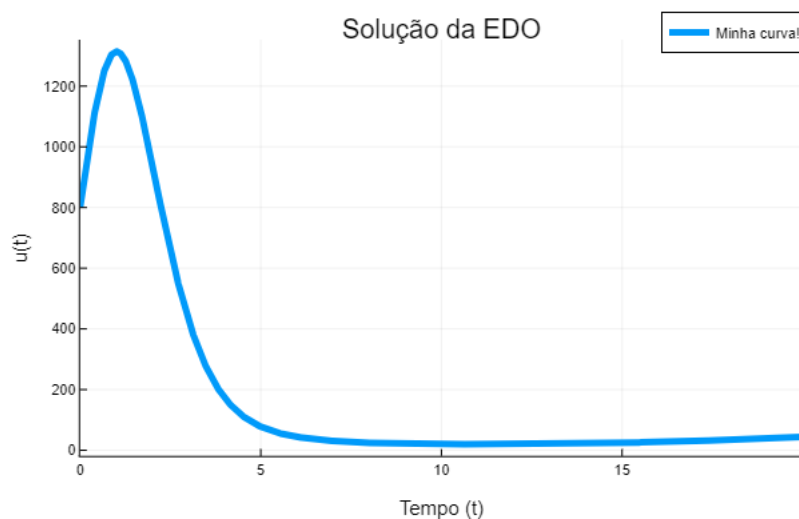


Figura 8: O gráfico da curva seguindo Bartalanffy

Quando a taxa de medicação é dada por $c(t) = te^{-0.1t}$, então a forma da

curva é dada por

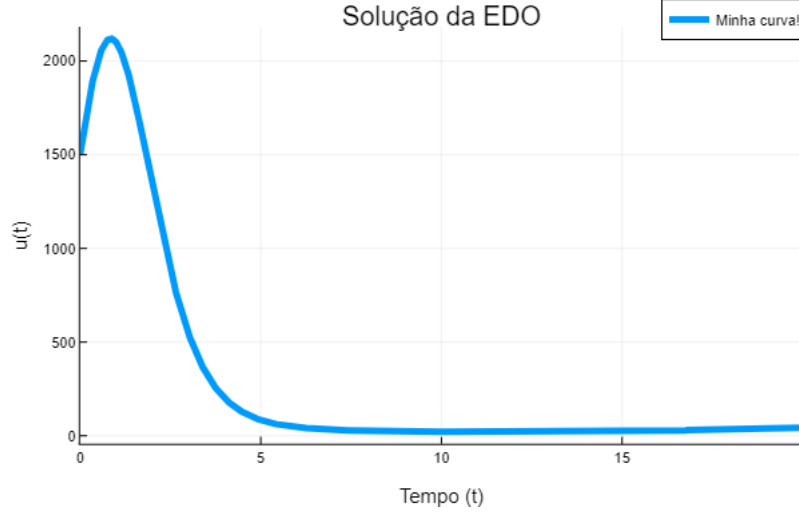


Figura 9: Tumor sobre a ação de $c(t)$

2.2.4 Transformando o Modelo em Adimensional

Para tornar o sistema de Bertalanffy adimensional, começamos considerando que o equilíbrio com população é dado por $N_1 = \left(\frac{a}{b}\right)^{\frac{1}{\beta-\alpha}}$. A adaptação da equação nos leva a

$$\frac{dn}{dt} = \frac{1}{N_1} \frac{dN}{dt} = \left(\frac{b}{a}\right)^{\frac{1}{\beta-\alpha}} (aN^\alpha - bN^\beta) = N_1^{-1} \left[aN_1^\alpha n^\alpha - bN_1^\beta n^\beta \right]$$

Aprimorando mais as equações, temos

$$\frac{dn}{dt} = aN_1^{-1}N_1^\alpha(1 - n^{\beta-\alpha})n^\alpha$$

Se chamamos de $r = aN_1^{-1}N_1^\alpha$, resulta na EDO adimensional dada por

$$\frac{dn}{dt} = r(1 - n^{\beta-\alpha})n^\alpha$$

O valor de n representa a fração da população N_1 que a população atual representa.

2.2.5 Número Reprodutivo Básico

Considerando que o valor de n tenha sido normalizado como antes e que valha que $s + i + r = 1$ nos leva a

$$\begin{aligned} s' &= \mu - \mu s - cs(1 - i^{\beta-\alpha})i^\alpha, \\ i' &= c \left[s(1 - i^{\beta-\alpha}) - \frac{(\gamma+\mu)}{c} i^{1-\alpha} \right] i^\alpha, \end{aligned}$$

A segunda equação nos mostra que

$$c \left[s(1 - i^{\beta-\alpha}) - (\gamma + \mu)i^{1-\alpha} \right] i^\alpha \rightarrow s = \frac{1}{K_0} \frac{i^{1-\alpha}}{(1 - i^{\beta-\alpha})}$$

O equilíbrio dinâmico é a solução de

$$0 = \mu - \mu \frac{1}{K_0} \frac{i^{1-\alpha}}{(1 - i^{\beta-\alpha})} - \frac{c}{K_0} i \rightarrow \frac{\mu}{K_0} \left[K_0 - \frac{i^{1-\alpha}}{(1 - i^{\beta-\alpha})} \right] - \frac{c}{K_0} i = 0$$

A relação acima define onde se encontra o i^* do equilíbrio. Observe que

$$\mu - c \frac{1}{K_0} i < 0 \rightarrow i = \frac{\mu}{c} K_0 = \mu \cdot \frac{K_0}{c} = \mu R_0$$

Definimos o $R_0 = \frac{1}{(\gamma+\mu)}$, pois temos

- (a) Se $R_0 < 1$, temos para todo $i^* > 0$ onde di/dt é decrescente sempre. A doença é extinta.
- (b) Se $R_0 > 1$, temos que existe um $i^* > 0$ onde di/dt é crescente. Assim o a doença permanece.

3 Conclusões

Os modelos de Gompertz e Bertalanffy têm um movimento semelhante para o crescimento do tumor. A sutileza pode ser percebida apenas nos formato da curva como se pode observar nos casos a seguir.

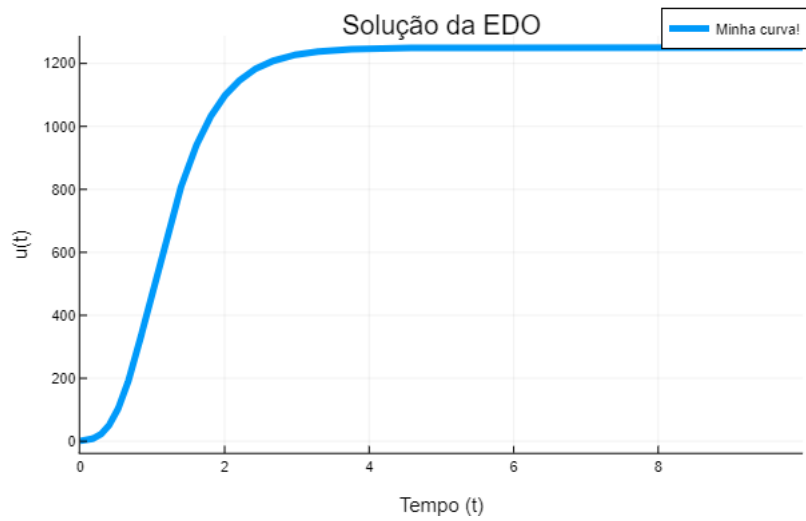


Figura 10: Crescimento de Gompertz com $N(0) = 1$

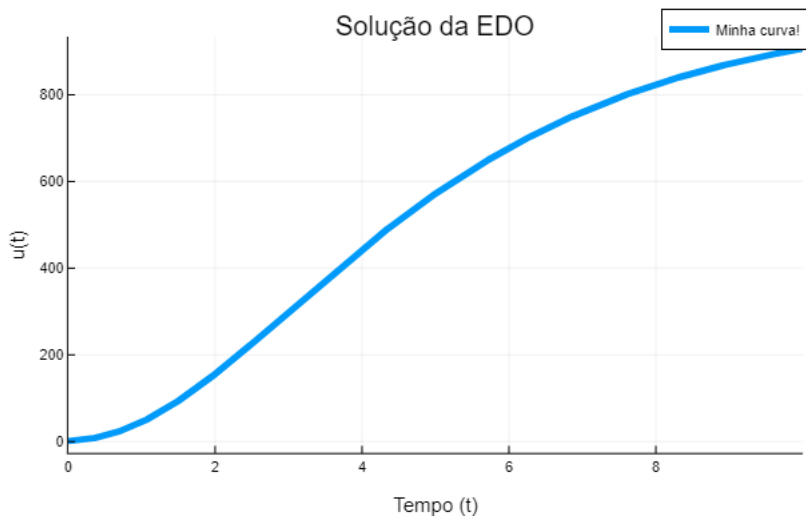


Figura 11: Crescimento de Bertalanffy com $N(0) = 1$

Assim podemos dizer que o modelo de Gompertz tem uma crescimento mais explosivo, porque o logaritmo tende a infinito em um pequeno intervalo de tempo. Apesar de que os parâmetros podem controlar esta explosividade.

Observamos que, em ambos os casos, o modelo implica em uma redução acentuada do tamanho do tumor, possibilitando caso seja indicado, a remoção do tumor de forma menos invasiva. Observa-se que, pelo modelo, após um

tempo o tumor volta a crescer. Isto acontece, pois o modelo de medicação é $c(t) = c_0te^{-kt}$ que a longo prazo tende a zero como efeito de morte de células cancerígenas.

As medicações usadas contra o câncer são bastante debilitantes, portanto elas devem ser aplicadas por um intervalo pequeno de tempo de modo a otimizar o tratamento. Um uso abusivo da medida poderá trazer colaterais mais arriscados que a própria vantagem do tratamento. Assim os modelos são extremamente importantes para o estudo do tratamento mais efetivo da doença.

Note ainda que o tratamento aplicado em uma doença que se comporta como o modelo de Gompertz diminui o tamanho do tumor até um tamanho controlado tumor. Já um modelo de Bertalanffy implica que o tumor chegaria até bem perto da extinção. Isto se deve ao fato do modelo de Gompertz ter um crescimento mais agressivo.

Referências

- [1] T. G. Ieren, F. M. Kromtit, B. U. Agbor, I. B. Eraikhuemen, and P. O. Koleoso, “A power gompertz distribution: Model, properties and application to bladder cancer data,” *Asian Research Journal of Mathematics*, vol. 15, no. 2, pp. 1–14, 2019.
- [2] L. Von Bertalanffy, “Quantitative laws in metabolism and growth,” *The quarterly review of biology*, vol. 32, no. 3, pp. 217–231, 1957.
- [3] M. Kühleitner, N. Brunner, W.-G. Nowak, K. Renner-Martin, and K. Scheicher, “Best fitting tumor growth models of the von bertalanffy-püttertype,” *BMC cancer*, vol. 19, no. 1, pp. 1–11, 2019.