

Volume 58, 2011

Editores

Célia A. Zorzo Barcelos

Universidade Federal de Uberlândia - UFU

Uberlândia, MG, Brasil

Eliana X.L. de Andrade

Universidade Estadual Paulista - UNESP

São José do Rio Preto, SP, Brasil

Maurílio Boaventura

Universidade Estadual Paulista - UNESP

São José do Rio Preto, SP, Brasil

A Sociedade Brasileira de Matemática Aplicada e Computacional - SBMAC publica, desde as primeiras edições do evento, monografias dos cursos que são ministrados nos CNMAC.

Para a comemoração dos 25 anos da SBMAC, que ocorreu durante o XXVI CNMAC, foi criada a série **Notas em Matemática Aplicada** para publicar as monografias dos minicursos ministrados nos CNMAC, o que permaneceu até o XXXIII CNMAC em 2010.

A partir de 2011, a série passa, também, a publicar livros nas áreas de interesse da SBMAC. Os autores que submeterem textos à série Notas em Matemática Aplicada devem estar cientes de que poderão ser convidados a ministrarem minicursos nos eventos patrocinados pela SBMAC, em especial nos CNMAC, sobre assunto a que se refere o texto.

O livro deve ser preparado em **Latex (compatível com o MikTeX versão 2.7)**, as figuras em **eps** e deve ter entre **80 e 150 páginas**. O texto deve ser redigido de forma clara, acompanhado de uma excelente revisão bibliográfica e de **exercícios de verificação de aprendizagem** ao final de cada capítulo.

Veja outros títulos publicados em formato e-book na página

<http://www.sbmac.org.br/notas.php>



Sociedade Brasileira de Matemática Aplicada e Computacional

2011

MODELAGEM MATEMÁTICA EM CÂNCER E QUIMIOTERAPIA: UMA INTRODUÇÃO

Diego S. Rodrigues
diegosarodrigues@gmail.com

Paulo F. A. Mancera
pmancera@ibb.unesp.br

Departamento de Bioestatística
Programa de Mestrado em Biometria
Instituto de Biociências de Botucatu
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Suani T. R. Pinho
suani@ufba.br

Departamento de Física Geral
Instituto de Física
Universidade Federal da Bahia



Sociedade Brasileira de Matemática Aplicada e Computacional

São Carlos - SP, Brasil
2011

Coordenação Editorial: Elbert Einstein Nehrer Macau

Coordenação Editorial da Série: Eliana Xavier Linhares de Andrade

Editora: SBMAC

Capa: Matheus Botossi Trindade

Patrocínio: SBMAC

Copyright ©2011 by Diego S. Rodrigues, Paulo F. A. Mancera e Suani T. R. Pinho

Direitos reservados, 2011 pela SBMAC. A publicação nesta série não impede o autor de publicar parte ou a totalidade da obra por outra editora, em qualquer meio, desde que faça citação à edição original.

Catálogo elaborado pela Biblioteca do IBILCE/UNESP

Biblotecária: Maria Luiza Fernandes Jardim Froner

Rodrigues, Diego S.

Modelagem Matemática em Câncer e Quimioterapia: Uma Introdução - São Carlos, SP: SBMAC, 2011, 74 p., 20.5 cm - (Notas em Matemática Aplicada; v. 58)

e-ISBN 978-85-86883-60-6

1. Modelagem Matemática 2. Câncer 3. Quimioterapia

I. Rodrigues, Diego S. II. Mancera, Paulo F. A.

III. Pinho, Suani T. R. IV. Título. V. Série

CDD - 51

Aos nossos amigos,
Dedicamos

Agradecimentos

Aos membros do Programa de Mestrado em Biometria da Unesp, Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências de Botucatu/Unesp e do Departamento de Física Geral do Instituto de Física/UFBa.

À CAPES (DSR), FAPESP, FUNDUNESP e CAPES (PFAM) e CNPq, FAPESP e INCT (STRP) pelos auxílios recebidos.

Conteúdo

Prefácio	11
1 Biologia do câncer e quimioterapia antineoplásica	13
1.1 Fundamentos biológicos de câncer	15
1.2 Fundamentos de quimioterapia antineoplásica	24
1.3 Exercícios	26
2 Modelagem matemática em câncer e farmacologia	27
2.1 Modelo exponencial	29
2.2 Modelos com saturação de crescimento tumoral	30
2.2.1 Modelo de Bassanezi	32
2.3 Modelo de competição	35
2.4 Modelo em angiogênese	39
2.5 Modelos em farmacologia	41
2.5.1 Farmacocinética	41
2.5.2 Farmacodinâmica	42
2.6 Exercícios	43
3 Modelagem em quimioterapia	45
3.1 Modelo de Kohandel	46
3.2 Modelo de Byrne	48
3.3 Modelo em quimioterapia	53
3.3.1 Câncer não tratado	55
3.3.2 Tratamento quimioterápico antineoplásico	56
3.3.3 Comentários finais	61
3.4 Exercícios	62
Bibliografia	65

Prefácio

Neste material, apresentamos como a matemática pode ser uma ferramenta útil para o estudo de fenômenos biológicos, desde que seu papel seja bem avaliado. Especificamente, trataremos da modelagem matemática do câncer com enfoque em tratamento quimioterápico.

Atualmente, o câncer ainda não é completamente entendido, mesmo em âmbito mais elementar. Assim sendo, escolhemos a abordagem fenomenológica para discutir sobre o crescimento e tratamento de tumores. Embora esta visão possa parecer superficial, permite a produção de previsões testáveis em laboratório, e, ainda, possibilita o entendimento de conceitos básicos e fundamentais sobre o assunto. Apresentamos conceitos biológicos importantes para o entendimento do câncer, alguns modelos matemáticos, para possibilitar ao leitor uma visão inicial/introdutória, de dinâmica tumoral, e, finalmente, tratamos de modelagem em quimioterapia através de equações diferenciais ordinárias.

Esperamos que este livro sirva de motivação para que outras pessoas adentrem nesta área de pesquisa e, além disso, que mostre a grande utilidade da modelagem matemática na solução de problemas de ordem prática.

Botucatu/Salvador, 07 de setembro de 2011.

Diego S. Rodrigues
Paulo F. A. Mancera
Suani T. R. Pinho

Capítulo 1

Biologia do câncer e quimioterapia antineoplásica

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo. Sua causa é, essencialmente, genética, herediária ou não, e pode ser potencializada por agentes externos ao organismo hospedeiro, tais como radiação ionizante, substâncias cancerígenas e agentes virais. Assim sendo, para entender e controlar a doença são necessários estudos que compreendem diversas áreas de pesquisa, da biologia tumoral à nutrição.

Quanto à ocorrência do câncer em âmbito mundial, a Organização Mundial da Saúde, através do *World Cancer Report 2008*, relata que o impacto global da doença mais que dobrou nos últimos 30 anos. Ainda segundo essa mesma estimativa, em 2008 metade da incidência e cerca de dois terços das mortes por câncer ocorreram nos países menos desenvolvidos; de um total de 12,4 milhões de casos novos e 7,6 milhões de óbitos no mundo (World Health Organization [94]). Em relação a realidade brasileira, o INCA¹ estimou 489.270 novos casos da doença para o ano de 2010, sendo os tipos mais incidentes no ser humano, à exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, os cânceres de próstata e de pulmão no sexo masculino e os cânceres de mama e de colo do útero no sexo feminino, acompanhando o mesmo perfil de magnitude observado no mundo. Além disso, desde 2003, as doenças malignas respondem pela segunda maior causa de morte da população brasileira (Brasil [16]).

Perante esse cenário, o câncer constitui atualmente um dos mais importantes problemas de saúde pública do mundo. Além das estratégias de prevenção e

¹Recentemente denominado Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva.

controle, empregadas na tentativa de reverter esse quadro, são utilizados também os tratamentos como radioterapia, cirurgia e quimioterapia antineoplásica – nosso foco neste livro. Caracterizando-se pela administração de uma ou mais drogas, a quimioterapia tem por objetivo a erradicação do tumor, ou sua máxima redução de tamanho, se não for possível eliminá-lo (Krabs & Pickl [57]). Em decorrência dos efeitos colaterais, aproximadamente 25% dos pacientes oncológicos que se tratam com essa modalidade de terapia apresentam náuseas e vômitos (Burish et al. [20]).

Apesar do sucesso da quimioterapia no combate ao câncer, ainda permanecem em aberto questões importantes como, por exemplo, a determinação de protocolos ótimos de tratamento quimioterápico e, quando aplicável, se a quimioterapia deve preceder a cirurgia ou vice-versa. Tais questões necessitam de melhor entendimento quantitativo e analítico, sendo, portanto, os modelos matemáticos uma ferramenta de grande valia (Galach [38] e Winkler [95]). Para tanto, devem ser levadas em conta as recentes pesquisas sobre biologia tumoral, para que não haja dissociação entre pesquisa em câncer e modelagem matemática em câncer, tal como ocorre nos dias de hoje (Komarova [56]).

Embora matemática tenha se mostrado muito importante em genética e biologia populacional (Hastings [48] e Murray [68]), há tempos a modelagem matemática em câncer era uma área muito pouco estudada e nebulosa e uma teoria matemática do câncer parecia pura imaginação (Mackenzie [60]). Porém, nos últimos anos, esta linha de pesquisa tem se desenvolvido muito, implicando o surgimento de vários grupos de pesquisa e grande número de publicações (Araujo & McElwain [2], citando Perumpanani [73]). Nos dias de hoje, vários modelos matemáticos fazem previsões quantitativas e testáveis (em animais de laboratório), algo muito diferente dos antigos modelos (modelos importantes) que apresentavam conclusões qualitativas um pouco vagas em termos biológicos.

Atualmente, os modelos matemáticos permeiam a pesquisa em câncer. Por exemplo, R. Fister² estuda modelos de controle ótimo que fornecem aos médicos momentos apropriados para tratamento com drogas; C. Panetta³ usa sistemas de equações diferenciais para prever a resposta de um paciente para um dado regime de droga; J. D. Murray e K. R. Swanson⁴ desenvolvem estudos de um modelo de tumor cerebral utilizando anatomia tridimensional do cérebro; M. A. J. Chaplain⁵ estuda o crescimento de tumores sólidos, angiogênese e metástase (Mackenzie [60]).

Frente à complexidade do câncer, a construção de modelos matemáticos da doença é pensada atualmente como um grande desafio. Diversas metodologias têm sido empregadas, sendo que, na matemática, destacam-se: equações diferenciais

²*Murray State University/Estados Unidos.*

³*St. Jude Children's Research Hospital/Estados Unidos.*

⁴*University of Washington/Estados Unidos.*

⁵*University of Dundee/Escócia.*

(Gatenby [39] e Pinho et al. [75]), autômatos celulares (Reis et al. [79]), otimização (Panetta [32]) e modelagem multiescala (Stamatakis et al. [88]). Independentemente da abordagem adotada, certamente a abordagem teórico-experimental provê melhores resultados (Komarova [56]), em que experimentos guiam teoria(s) e teorias conduzem experimento(s) (Araujo & McElwain [2] e Byrne et al. [23]).

No que diz respeito à oncologia matemática em quimioterapia, o trabalho de Skipper et al. [86] permanece sendo o mais influente, ainda nos dias de hoje (Gilewski & Norton [42]). Unindo teoria e experimentação, em tal trabalho, Skipper e colaboradores propõem que as células tumorais são eliminadas em proporção constante, a cada infusão de agente quimioterápico (morte celular logarítmica - *log-kill*). Para tanto, os autores elaboraram um experimento no qual foram inoculados diferentes tamanhos de tumores em grupos de ratos (contendo, cada um, por volta de dez indivíduos) e após 24 horas cada animal recebeu uma única dosagem de determinada droga. Posteriormente, foi computada a fração média de células tumorais sobreviventes em cada grupo, de onde foi obtido valor próximo de um para a razão entre as porcentagens de células tumorais sobreviventes do maior e do menor inóculo, indicando que cada dose administrada elimina aproximadamente o mesmo percentual de células tumorais. Em especial, os autores constataram uma redução tumoral de dois a três logs⁶.

1.1 Fundamentos biológicos de câncer

O objetivo desta seção é apresentar ao leitor o que é o câncer. Evidentemente, a biologia do câncer é um tópico muito mais complicado do que nossas discussões. Para conceitos básicos de biologia indicamos o livro de Franks & Teich [36] e, para aprofundamento do assunto, o ótimo livro de Weinberg [91]. A seguir, apresentamos alguns conceitos biológicos fundamentais desta temática. Posteriormente, voltaremos a discorrer sobre alguns deles, com mais detalhes.

- Câncer: caracterizado por crescimento celular descontrolado, cuja causa está relacionada ao genótipo do indivíduo e/ou ao meio.
- Neoplasias: correspondem às formas de câncer não controladas.
- Tumor: aumento de volume dos tecidos que pode ou não ser provocado por uma proliferação neoplásica verdadeira.
- Tumor benigno: tumor no qual as células mutantes permanecem contidas dentro de um único local, com uma fronteira de células normais bem definida.

⁶Por exemplo, para uma massa tumoral de 10^{10} células, uma redução de três logs elimina 99,9% do tumor, pois $10^7/10^{10} = 0,001 = 0,1\%$.

- Tumor maligno: nesse tipo de tumor, as células mutantes se misturam com as células normais. Este tipo constitui o câncer.
- Metástase: formação de um novo tumor a partir de outro, mas sem continuidade física entre os sítios tumorais.
- Células endoteliais: células que constituem o interior dos vasos sanguíneos, especialmente os capilares.
- Angiogênese tumoral: processo de neovascularização no qual as células tumorais estimulam a formação de novos vasos sanguíneos.

Para a manutenção da vida, células normais de todo o organismo coexistem em perfeita harmonia citológica, histológica e funcional. Essas células, de acordo com sua função e morfologia, se agrupam em tecidos que formam órgãos. O contato e permanência de uma célula ao lado da outra são controlados por substâncias intracitoplasmáticas. Elas se reconhecem por processos de superfície, fazendo com que as células semelhantes permaneçam juntas e que determinadas células se interajam para executar determinadas funções orgânicas. O crescimento celular responde às necessidades específicas do corpo, que envolve o aumento de massa celular, duplicação do DNA (ácido desoxirribonucléico) e divisão física das células em duas células filhas idênticas (mitose).

A duração do ciclo celular de células humanas normais é de 24 a 48 horas, enquanto as células de tumores malignos mais comuns duram de 72 a 120 horas. Em células normais, restrições à mitose são impostas por estímulos reguladores que agem sobre a superfície celular, estímulos estes que podem resultar tanto do contato com demais células, como da redução na produção ou disponibilidade de certos fatores de crescimento (*Growth Factors*, GF). Esses fatores agem através da ligação a receptores específicos de superfície celular para controlar processos celulares. O sinal recebido por esses receptores é transmitido para o citoplasma e, então, para o núcleo. Esses fatores são polipeptídeos que regulam a proliferação celular, e têm outras funções como deposição e resolução de proteínas na matriz extra celular, manutenção da viabilidade celular, diferenciação celular, quimiotaxia, ativação de respostas inflamatórias e o reparo tecidual. O aumento dos fatores de crescimento resulta em doenças caracterizadas por respostas celulares proliferativas ou por fibroses. O mecanismo de controle de crescimento celular está na dependência de fatores estimulantes e inibidores, e estão em equilíbrio até que apareça estímulo de crescimento efetivo (sem a ativação de mecanismos inibitórios). Isso ocorre quando há necessidade de reparar uma alteração tecidual, ou seja, células sobreviventes se multiplicam até recompor o tecido, e quando ficam em contato íntimo umas com as outras, param de se multiplicar. Se ocorrer uma ruptura nos mecanismos reguladores de multiplicação celular, sem que seja necessária ao tecido, a célula começa a crescer e a dividir-se desordenadamente.

Isso pode resultar num clone de células descendentes, herdeiras dessa propensão ao crescimento e divisão anormais, e insensíveis a mecanismos reguladores normais, formando um tumor ou neoplasia que pode ser benigna ou maligna.

Por fim, de modo a situar o leitor, apresentamos na Figura 1.1 informações sobre sua respectiva ordem de grandeza de tumores humanos.

Oncogênese

Independente da exposição a carcinógenos, as células sofrem processos de mutações espontâneos, que não alteram o desenvolvimento normal da população celular como um todo. Isto inclui danos oxidativos, erros de ação das polimerases e das recombinases, e redução e reordenamento cromossômico. Essas mutações podem condicionar uma maior ou menor instabilidade genômica, que é crucial no processo de carcinogênese. Então, a carcinogênese pode iniciar-se pela ação de agentes carcinogênicos (físicos, químicos ou biológicos), ou de forma espontânea. O tempo para a carcinogênese ser completada é indeterminado, pode demorar até anos. Teoricamente, a carcinogênese pode ser interrompida em qualquer uma das etapas, se o organismo for capaz de reprimir a proliferação celular e reparar o dano causado ao genoma.

Células-tronco⁷ podem sofrer três modificações:

- Diferenciar em forma madura e compor um tecido.

⁷Células progenitoras imaturas do tecido corporal.

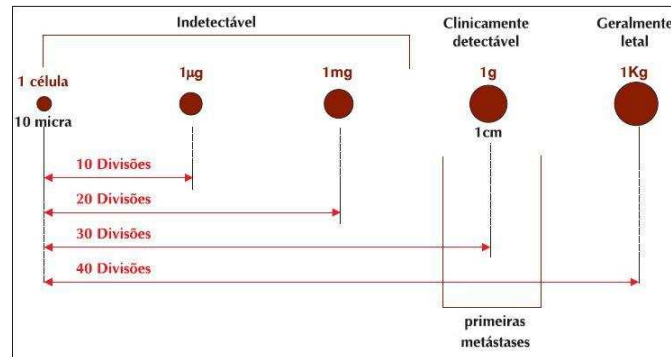


Figura 1.1: Dimensões do tumor, segundo a divisão celular, para humanos. À medida que ocorrem mais divisões, o tempo de duplicação da massa tumoral diminui, causando assim inibição de crescimento do tumor. Adaptado de Brasil [15], com dados extraídos de Schaebel [85].

- Autoreplicar.
- Morrer.

Podemos adicionar uma quarta modificação, a mutação, que é a reprodução de uma nova forma. O câncer parece surgir de mutação em células isoladas (monoclonais). Com o crescimento do câncer, mutações adicionais ocorrem em células filhas. Então, alguns subclones de células malignas podem predominar enquanto outros morrem. Esses subclones podem ter alta propensão para metastizar-se em tecidos distantes ou podem ser mais resistentes a danos produzidos por tratamentos anticâncer.

Bases genéticas

Mutações no genoma celular por agentes mutagênicos ou carcinogênicos, e mudanças epigenéticas no citoplasma, ou não mutacionais, são importantes causas para o aparecimento da oncogênese.

Um modelo de carcinogênese é o de dupla mutação *two-hit* (Wodarz & Komarova [96]). Neste modelo, afirma-se que uma primeira mutação produz células iniciadoras (com disponibilidades de mutação igual a uma célula-tronco), e uma segunda mutação produz células cancerosas.

A cinética do crescimento desse tecido determina a possibilidade de desenvolvimento de malignidade. Se a probabilidade da replicação for alta, então, é mais provável a malignização. Também podemos observar o fator hereditariedade de alguns tumores pelo fato de as células-tronco serem células de linha germinativa que podem ser inicializadoras.

O gene p53

O gene p53 possui uma proteína que se liga ao DNA e exerce seu efeito induzindo a transdução de um outro gene regulador. Mutações do gene p53 incapacitam parar a proliferação celular e conduzem a uma instabilidade gênica. Pessoas que herdam apenas uma cópia funcional do gene p53 são predispostas ao câncer. O livro de divulgação científica “Uma Célula Renegada: Como o Câncer Começa” (Weinberg [92]) é uma ótima leitura para melhor compreensão do p53.

Crescimento tumoral

As células cancerosas e as normais se dividem mais rapidamente quando os volumes teciduais ou tumorais são menores, e mais lentamente quando os volumes são maiores. Isto leva a um crescimento exponencial com curtos períodos de duplicação em tumores de volumes menores. A fase proliferativa de um tumor decresce à proporção que o tumor cresce, aumentando seu tempo de duplicação.

Esse conhecimento da cinética celular é interessante na prática, pois podemos extrair pelo menos três aplicações:

1. Quanto menor for o tumor, maior a sua proliferação, e mais sensível será à administração de antitumorais (quimioterapia), e à radiação ionizante (radioterapia).
2. Quanto mais precoce a aplicação de quimioterapia e radioterapia após a remoção cirúrgica do tumor, melhor será a eficácia, visto que tem maior número de células proliferativas.
3. Tecidos normais com alta fração de crescimento sofrem mais com os efeitos colaterais do tratamento quimioterápico e radioterápico do que outros tecidos.

Nos cânceres, os tempos de duplicação das células e do volume (ou massa) podem ser altamente variáveis e relativamente autônomos e são medidas reais de sua agressividade. Cânceres maduros exibem um comportamento relativamente incontrolável em seu crescimento e perdem a capacidade de resposta a mecanismos reguladores do crescimento intra e extracelulares. O comportamento inicial do crescimento de tumores é bem ajustado por uma função exponencial, porém, à medida que o câncer se torna maior em tamanho, e talvez cresça mais que seu suprimento vascular e suas fontes de micronutrição, sua velocidade de crescimento diminui com o tempo. Esse fenômeno pode ser descrito por uma equação relacionando-se o tamanho do tumor com o tempo, por exemplo, como na curva gompertziana.

Classificação dos tumores

Existem formas de crescimento celular controladas e não controladas. A hiperplasia, a metaplasia, e a displasia são exemplos de crescimento celular controlados.

Tumores benignos e malignos

Critérios para a distinção de tumores:

1. Encapsulação

Os tumores benignos têm uma pseudocápsula fibrosa formada pela compressão dos tecidos vizinhos. Os malignos não têm essa cápsula, pois invadem agressivamente os tecidos adjacentes.

2. Crescimento

Os tumores benignos crescem lenta e expansivamente, possuem estroma adequado com vascularização, por isso raramente apresentam necrose ou hemorragias. Os tumores malignos têm crescimento rápido, desordenado e infiltrante, apresentam desproporção entre o parênquima⁸ e o estroma⁹, por isso é comum apresentarem áreas de hemorragias e necroses.

3. Morfologia

Os tumores benignos possuem células bem diferenciadas e portanto reproduzem o aspecto do tecido original. Os tumores malignos têm menor grau de diferenciação e, então, não reproduzem as características do tecido original. Também apresentam anomalias bem visíveis, como núcleo maior e nucléolo bem evidente.

4. Mitose

Quanto maior a proliferação, maior o número de mitoses e menor o número de diferenciações celulares. Então, o tumor benigno apresenta mitoses típicas, e os malignos apresentam mitoses atípicas e em maior número do que os benignos.

5. Antigenicidade

Células de tumores benignos não produzem antígenos, e algumas células de tumores malignos produzem. Isso é usado como método diagnóstico.

6. Metástase

Tumores malignos invadem e se disseminam, resultando em metástases, que são crescimentos neoplásicos secundários, à distância, sem continuidade com o foco primário.

Metástase

Segundo Perumpanani & Norbury [73], a morbidade e mortalidade associadas ao câncer são conseqüências da habilidade das células cancerígenas de invadir tecidos vizinhos, vasos sanguíneos, linfáticos e vários órgãos distantes do sítio primário do tumor. Este processo é conhecido como metástase, e é o grande responsável pela falha do tratamento de cânceres. Primeiramente, pelo próprio tratamento que, frequentemente, envolve cirurgias invasivas seguidas por radioterapia e quimioterapia, fica muito menos efetivo depois que células do tumor se espalham para outros sítios. Também pela dificuldade de se determinar exatamente para onde

⁸Células que estão originando o tecido ou o tumor.

⁹Tecido conjuntivo vascularizado que constitui a estrutura da sustentação e o veículo de nutrição do parênquima.

uma célula de um tumor primário migrará no corpo. É importante frisar que crescimento tumoral invasivo e metástase não ocorrem sem angiogênese (Folkman [35]).

A metástase é uma cascata sequencial de passos envolvendo múltiplas interações tumor-hospedeiro mediadas por moléculas de adesão celular. Seis passos podem ser definidos (Preziosi [78] e Winkler [95]):

1. Destacamento

Células tumorais podem se destacar do tumor primário, provavelmente, devido à diminuição de sua interação adesiva com células vizinhas. É largamente admitido que a perda de função de E-caderinas está relacionada com este passo.

2. Invasão

Usando moléculas apropriadas de adesão, principalmente da família das integrinas, e enzimas degradativas, as células cancerígenas podem ser capazes de se ligar ou destacar da matriz extracelular e dar início às modificações e ajustes necessários para migrar do local de origem até um vaso sanguíneo ou linfático.

3. Intravasão

Intravasão ocorre na circulação sanguínea ou linfática. É mais provável que ocorra metástase em tumores vascularizados por conta das aberturas naturais produzidas pela angiogênese que facilitam a penetração de células tumorais na circulação.

4. Transporte e imobilização

Como as células cancerígenas viajam através da corrente sanguínea, elas podem encontrar células imunocompetentes que podem pôr fim em suas jornadas através do corpo. Contudo, algumas células cancerígenas são capazes de se “dissimular” (elas expressariam moléculas nativas das membranas de leucócitos), e dessa forma escapam dos possíveis ataques do sistema imunológico. Células cancerígenas circulantes podem também interagir com componentes do sangue, como plaquetas, leucócitos e outras células tumorais e formam agregados cujo tamanho ajuda a célula parar na circulação (imobilização). Este tipo de imobilização e reações bioquímicas é desencadeado por citocinas liberadas pelas plaquetas e acredita-se que elas induzem a expressão de moléculas de adesão pelas células endoteliais, que ajudam a extravasação de células cancerígenas.

5. Extravasação

Neste processo, células cancerígenas individuais, primeiramente, param na circulação pelo desenvolvimento de interações adesivas com as células da parede endotelial dos vasos. Então, se espalham em direção a junções das células endoteliais, através das quais elas migram (extravasam).

6. Invasão do órgão alvo

Este passo requer os mesmos tipos de eventos descritos no passo 2, ação de enzimas e aquisição de motilidade.

Angiogênese

Angiogênese é a formação de vasos sanguíneos a partir de uma vascularização pré-existente, é um componente crucial no processo de crescimento de muitos mamíferos (Chaplain [24]) e ocorre tanto em adultos como em embriões (Preziosi [78]). Ela ocorre, por exemplo, na embriogênese durante a formação da placenta, depois da implantação do blastocisto na parede uterina (Graham & Lala [43]). Em adultos ela ocorre na vascularização dos ovários e útero durante o ciclo menstrual, nas glândulas mamárias durante a lactação, etc (Folkman [34]).

A angiogênese também é importante em processos patológicos, tais como, doenças inflamatórias crônicas (artrite reumatóide, por exemplo), vasculopatias, desordens degenerativas, neovascularização dos olhos, úlceras duodenais, processos de cicatrização, tumorigênese, etc (Chaplain [24] e Preziosi [78]). Através dela o crescimento de um tumor pode ser retomado e a massa de células necróticas no interior do tumor desaparece. Em cada caso, contudo, uma bem ordenada sequência de eventos que caracterizam a angiogênese é a mesma (Chaplain [24]), começando com o rearranjo e migração de células endoteliais de um vaso pré-existente e culminando numa nova extensiva rede, ou leito, de vasos sanguíneos.

Há cinco diferentes fases biológicas da angiogênese: iniciação, progressão, diferenciação, maturação, remodelamento e guia (*guidance*) (Preziosi [78]). A iniciação é caracterizada pela variação da forma das células endoteliais e pelo aumento da permeabilidade. A fase de progressão inclui a degradação da matriz extracelular, migração e proliferação das células endoteliais. Durante a diferenciação, as células endoteliais param de crescer, sobrevivem em condições subótimas e se diferenciam em primitivos vasos sanguíneos. A fase de maturação compreende a formação de nova matriz extracelular, recrutamento de pericitos e células musculares lisas e remodelamento da rede vascular primitiva. Na fase guia (*guidance*), a arquitetura da árvore vascular é finalizada e delineada. Todos esses passos são em parte regulados por fatores de crescimento endotélio-específicos que incluem membros dos fatores de crescimento do endotélio vascular (*Vascular Endothelial Growth Factors*, VEGF), angiopoietinas, efrinas e famílias de semaforinas.

Inicialmente, os tumores sólidos são avasculares, eles não possuem sua própria provisão de sangue. Nessa situação, eles dependem de vasos sanguíneos próximos

para a obtenção de nutrientes, de oxigênio e também para a eliminação de metabólitos, sendo todas essas trocas realizadas por difusão (Mantzaris et al. [63], Plank [76], Rocha [81] e Wodarz & Komarova [96]). Com o aumento rápido da massa tumoral, as demandas por nutrientes e oxigênio também aumentam, até o momento em que as provisões oferecidas às células via difusão são insuficientes para as necessidades do tumor. Nesta situação, as células superficiais do tumor recebem nutrientes normalmente e as células do interior, não. Isso provoca a formação de um núcleo necrótico formado por células tumorais mortas devido à insuficiência de nutrientes que chegam até elas, e, eventualmente, o tumor para de crescer (a menos que seja vascularizado), não ultrapassando o tamanho de aproximadamente 2 mm (Kerbel [53], Mantzaris et al. [63], Plank [76], Preziosi [78] e Wodarz & Komarova [96]).

No processo angiogênico, o estado proliferativo normal das células endoteliais é alterado, e o tumor vasculariza-se¹⁰ através da liberação de fatores angiogênicos tumorais (*Tumoral Angiogenic Factors*, TAF). Tais substâncias provocam a formação de brotos capilares voltados ao tumor, conforme exibido na Figura 1.2. A falta de oxigênio (hipóxia) representa um sinal para o início dos mecanismos moleculares e celulares, responsáveis por desencadear a neovascularização através do VEGF.

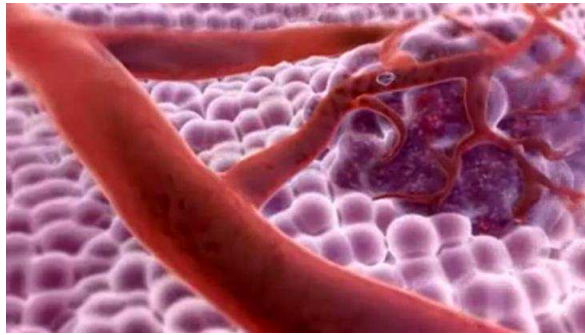


Figura 1.2: Angiogênese tumoral. O brotamento dos capilares é produzido por estímulos angiogênicos, via VEGF (Bussolino [21]). A neovascularização pode contornar limitações de difusão de oxigênio e, também, restrições de troca de nutrientes, ambos presentes em tumores avasculares (Kerbel [53]). Figura extraída de: <http://www.biodigital.com/medical-animation.aspx>; acessada em 7 jan. 2011.

Além dos fatores pró-angiogênicos, como o VEGF, os tumores são capazes de produzir proteínas específicas (*Tumor Inhibitor Factors*, TIF), como a angiostatina e endostatina, que inibem o crescimento das células endoteliais.

¹⁰Conforme comentado anteriormente, tumores em fase pré-vascular têm diâmetro de 1 a 2 mm, no máximo (Kerbel [53]).

1.2 Fundamentos de quimioterapia antineoplásica

As classificações e conceitos apresentados a seguir foram extraídos de Brasil [15], em que fizemos algumas modificações.

A quimioterapia antineoplásica consiste no emprego de substâncias químicas, isoladas ou em combinação (poliquimioterapia), com o objetivo de tratar neoplasias. É uma das modalidades indicadas para o tratamento de doenças malignas do sistema hematopoético e para tumores sólidos.

A maioria dos agentes antineoplásicos atuam de forma não seletiva, lesando tanto células malignas quanto benignas. Como as diferenças entre as duas populações celulares são mais quantitativas do que qualitativas, uma linha muito tênue separa o sucesso terapêutico de uma toxicidade inaceitável. Os fármacos agem interferindo com outras funções bioquímicas celulares vitais, por atuarem indistintamente no tumor e tecidos normais de proliferação rápida, como o sistema hematopoético e as mucosas, o que obriga a interrupção periódica do tratamento para a recuperação do paciente.

Quanto a sua finalidade, a quimioterapia pode ser classificada em:

- Curativa – Objetiva a erradicação de evidências da neoplasia¹¹. É utilizada, por exemplo, em leucemias agudas.
- Paliativa – Visa melhorar a qualidade de vida do paciente, minimizando os sintomas decorrentes da proliferação tumoral, aumentando seu tempo de sobrevida em função de uma redução do número de células neoplásicas.
- Potencializadora – Quando utilizada simultaneamente à 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. É empregada, por exemplo, em tratamentos de tumor de pulmão.
- Adjuvante – Quando é realizada posteriormente ao tratamento principal, quer seja cirúrgico ou radioterápico. Tem por finalidade eliminar a doença residual metastática potencial, indetectável, porém presumida existente. É indicada, por exemplo, para tratar tumores de mama, ovário, cólon e reto.
- Neoadjuvante – Quando é realizada previamente ao tratamento principal, quer seja cirúrgico ou radioterápico. Objetiva tanto a redução do volume tumoral quanto a eliminação de metástases não detectáveis clinicamente ou, eventualmente, formadas no momento de manipulação cirúrgica. Pode ser usada, por exemplo, em sarcomas e tumores de mama avançados.

¹¹O câncer não é detectável abaixo de um certo limite clínico (ver Figura (1.1)).

Quanto à relação com o ciclo celular, os agentes químicos podem ser classificados em:

- Quimioterápicos ciclo-específicos: As medicações ciclo-específicas são aquelas que se mostram mais ativas nas células que se encontram numa fase específica do ciclo celular. A especificidade da fase do ciclo celular apresenta implicações importantes: observa-se um limite no número de células, que podem ser erradicadas com uma única exposição, em um curto espaço de tempo à medicação, uma vez que somente aquelas células que estiverem na fase sensível são mortas. Uma dose mais elevada não consegue matar mais células. É necessário, então, promover uma exposição prolongada ou repetir as doses da medicação para permitir que mais células entrem na fase sensível do ciclo.
- Quimioterápicos ciclo-inespecíficos: O efeito citotóxico das medicações ciclo-inespecíficas é obtido em qualquer fase do ciclo celular. Esses agentes são eficazes em tumores grandes com menos células ativas em divisão no momento da administração da medicação. Os antineoplásicos ciclo-inespecíficos são, geralmente, mais dose-dependentes que os antineoplásicos ciclo-específicos. Isto significa que o número de células destruídas é diretamente proporcional à dose da medicação administrada. Do ponto de vista farmacocinético, quanto maior a dose administrada, maior a fração de células mortas. Um grupo de medicações que parecem ser eficazes, quer estejam as células neoplásicas em ciclo de divisão ou em repouso, são os alquilantes.

Protocolos antiangiogênicos de quimioterapia antineoplásica

A angiogênese é um artifício fundamental que os tumores possuem para prover seu desenvolvimento. Consequentemente, nos últimos anos, grande parte das pesquisas tem sido direcionadas para o estudo de terapias antiangiogênicas. Tais tratamentos consistem em administrar drogas desenvolvidas especificamente para agir sobre as células endoteliais e inibir a angiogênese, como modelado matematicamente por Hahnfeldt et al. [46]. Todavia, o efeito de inibição vascular, também, pode ser obtido através de determinados protocolos quimioterápicos antiangiogênicos, os quais consistem em administrar agentes quimioterápicos que não são drogas antiangiogênicas, mas que provocam tal efeito se o intervalo entre as administrações da droga for relativamente curto¹² (Kerbel & Kamen [54]). Diante do emprego desta forma de terapia, também chamada quimioterapia metronômica¹³,

¹²Por exemplo, intervalo de seis dias constitui um esquema antiangiogênico, enquanto para o protocolo convencional este valor é normalmente de 21 dias (Browder et al. [18]).

¹³O termo *metronomic chemotherapy* apareceu pela primeira vez no artigo de Hanahan et al. [47].

Browder et al. [18] relatam a eliminação de carcinoma pulmonar de Lewis em ratos, fato este que não ocorreu no referido estudo quando o protocolo convencional foi empregado.

Apesar de nos esquemas de tratamento antiangiogênicos, a dose cumulativa da droga ser frequentemente mais baixa, em alguns casos, são utilizadas doses superiores àquelas da terapia em regime convencional, especialmente em alguns estudos pré-clínicos que buscam aumento de sobrevida (Bello et al. [10] e Man et al. [62]). Diferentemente da quimioterapia em dose densa (convencional), na qual as células tumorais são o alvo, a quimioterapia metronômica tem por objetivo eliminar as células endoteliais responsáveis pela neovascularização do tumor.

1.3 Exercícios

1. Aponte as diferenças existentes entre tumores benignos e malignos. Qual desses dois tipos é o mais prejudicial e por quê? Qual deles constitui o câncer?
2. Quais as semelhanças e diferenças entre as quimioterapias dose densa (convencional) e metronômica? Diferencie essas duas modalidades quanto aos seus princípios de ação e a administração da droga.
3. Deseja-se administrar um agente quimioterápico cujo efeito resposta seja independente do ciclo de divisão celular. Qual é a escolha mais adequada: administrar uma droga ciclo-específica ou ciclo-inespecífica? Justifique sua resposta.
4. Num protocolo de tratamento hipotético, um agente quimioterápico é administrado via intravenosa a cada três semanas. Sabendo-se que ao início do tratamento o tumor a ser tratado possui 10^{10} células e supondo-se que a droga utilizada provoque uma redução tumoral de dois logs por infusão, quanto tempo de terapia é necessário para que o paciente seja curado? Admita que o crescimento do tumor é desprezível no decorrer do tratamento e que a cura ocorre quando o número de células tumorais for menor do que um.

Capítulo 2

Modelagem matemática em câncer e farmacologia

Podemos entender um pouco melhor a natureza por meio das investigações científicas e a utilização da Matemática na descrição, modelagem e predição do nosso mundo em todos os seus aspectos. Entretanto, as aplicações em Biologia só recentemente têm atingindo grande dimensão, em particular em câncer/tumores — quimiotaxia, angiogênese, dinâmica tumoral, etc. Por exemplo, modelos de crescimento de tumores sólidos tentam descrever o crescimento da massa/volume de células em relação a algum metabolismo importante como oxigênio e taxa de natalidade/mortalidade; modelos de angiogênese focam nas células endoteliais; há também a modelagem matemática da invasão e metástase, que incluem invasão de tecidos hospedeiros e crescimento de tumores decorrentes de metástase.

O crescimento de tumores malignos é resultado de múltiplas mudanças genéticas e epigenéticas, em que cada uma é insuficiente, por si, para transformar a célula, mas podem conduzir ao câncer por acumulação. Estas mudanças são heterogêneas e nenhum defeito genético, conjunto ou sequência de defeitos é encontrado nas células que exibem transformação fenotípica.

Em âmbito celular, cada mudança genética tem o potencial de produzir uma subpopulação com propriedades fisiológicas diferentes daquelas dos seus pregenitores. Essas mudanças genéticas e consequências fisiológicas controlam a interação de desenvolvimento das células tumorais umas com as outras e também com as células normais, produzindo um tumor que apresenta um comportamento variável, como por exemplo os tumores benignos, com crescimento limitado, podendo evoluir gradativamente para um tumor agressivo e letal ao hospedeiro como os tumores malignos. Diferenças inconsistentes foram encontradas em células normais e transformadas, com mudanças no genótipo; nenhuma propriedade ou um

conjunto de propriedades foi encontrado em todas as populações de tumores. A importância destas diferenças é frequentemente obscura. Ela é importante para separar mudanças aleatórias insignificantes daquelas as quais finalmente conferem a uma população transformada as características que controlam estas interações com o hospedeiro.

O organismo fornece a estrutura conceitual do caso para o estudo da relação tumor-hospedeiro. Cada volume de tecido pode ser modelado como uma comunidade celular povoada por “espécies” de células epiteliais e mesenquimais, que estão em equilíbrio dinâmico uma com a outra e também com o ambiente. Transformações malignas produzem, inicialmente, um pequeno número de indivíduos de uma espécie tumoral, os quais são imediatamente inseridos em uma rede complexa de interações com as células normais da comunidade. Para a tumorigênese, as células transformadas devem apresentar propriedades que permitem a aquisição do espaço e dos recursos da população existente, apesar da vantagem numérica das últimas e da atividade inibitória da resposta do hospedeiro.

Modelos da interação tumor-hospedeiro, como populações competindo, são explorados para definir parâmetros críticos, os quais controlam os resultados, de modo que estas mudanças fenotípicas observadas em células malignas podem ser compreendidas de acordo com suas contribuições para a tumorigênese (Gatenby [39], Gatenby & Vincent [40] e Gatenby [41]).

Ainda não há nenhum modelo para crescimento de tumor sólido totalmente baseado em fundamentos e propriedades observáveis de biologia tumoral (Herman [49]). Os modelos atuais para o crescimento de tumor são, principalmente, oriundos de ajustes de curvas, simulações em computador, ou de equações diferenciais baseadas em simplificações de conceitos biológicos. A principal razão para a falta de modelos sofisticados e robustos é a dificuldade de modelar os controles de crescimento. Nos modelos atuais, há um desconhecimento geral de como o tamanho do hospedeiro afeta o crescimento neoplásico. Por exemplo, embora a maioria das pesquisas em câncer sejam desenvolvidas em animais significativamente menores que humanos, principalmente em ratos, não há nenhuma teoria completa para prever como o crescimento do tumor (ou qualquer outra propriedade do tumor) varia de organismo para organismo baseado no tamanho. Também há pouco entendimento de como o uso de energia pelas células do tumor determina o crescimento de tumores sólidos. De acordo com Drechsel [29], a energia de ligação das pontes de hidrogênio influencia no mecanismo de reparação do DNA.

Se todas as células cancerígenas tivessem a capacidade de se replicar de modo eficiente, o processo seria incontrolável. Logo, um crescimento exponencial não poderia ser sustentado num longo período de tempo. Então, deve haver um processo limitante, uma inibição. Além da existência de competição celular, é razoável pensar que um fator limitante é a diferença multiplicativa, ou seja, uma célula filha pode não ter a mesma propriedade de replicação da célula mãe. Podemos simplifi-

car, dizendo que o tumor possui células viáveis (com capacidade de duplicação) e inviáveis (ou diferenciadas). As células viáveis são responsáveis pelo crescimento do tumor e pela morte de seu hospedeiro. Experimentalmente é muito difícil analisar a população de células viáveis. Só é possível analisar a massa tumoral total.

Devido ao caráter introdutório deste livro, não pretendemos fazer uma análise do estado-da-arte de modelos matemáticos em câncer e quimioterapia, mas apresentar alguns exemplos que envolvem somente equações diferenciais ordinárias. Sugerimos a leitura/consulta dos livros, para uma profunda análise do tema, de Adam & Bellomo [1], Bellomo et al. [11], Britton [17], Deisboeck & Stamatakos [27], Eisen [30], Jones [52], Martin & Teo [64], Preziosi [78] e Wodarz [96].

2.1 Modelo exponencial

Malthus [61] afirma: *Uma população, se não contida, cresce segundo uma razão geométrica*. Mas qual a relação entre o crescimento tumoral e essa afirmação?

Em um tumor em estágio inicial de desenvolvimento não ocorre angiogênese, e considerando-o como constituído de uma única população celular, pode-se assumir que sua taxa de crescimento é proporcional ao número de células tumorais $N(t)$, ou seja, $\frac{dN}{dt} \propto N$. Denotando-se por r a constante de proporcionalidade, então

$$\frac{dN}{dt} = rN, \quad (2.1.1)$$

em que $r > 0$ é a taxa de crescimento intrínseca na qual as células se dividem, com dimensão tempo⁻¹. Pode-se escrever ainda $(\frac{dN}{dt})/N = r$, isto é, a taxa de crescimento tumoral *per capita* é constante.

O modelo descrito pela equação (2.1.1) possui algumas hipóteses implícitas: ausência de estrutura espacial, N é suficientemente grande a ponto de ser tratado como uma variável contínua, as células tumorais se dividem a uma taxa constante e de forma não sincronizada e não há estocasticidade demográfica¹ ou ambiental².

Resolvendo-se (2.1.1) para $N(t = 0) = N_0 > 0$, número inicial de células tumorais, encontra-se

$$N(t) = N_0 e^{rt}, \quad (2.1.2)$$

que resulta em crescimento exponencial, sendo portanto ilimitado.

É razoável pensar que, de fato, o crescimento de tumores no estágio inicial pode ser bem aproximado por (2.1.2). Evidentemente, a equação (2.1.2) é válida para crescimento de tumores apenas no estágio inicial. Observamos que para um

¹Refere-se a flutuações aleatórias na taxa de crescimento devido à variabilidade individual em termos de sobrevivência e reprodução.

²Mudanças ambientais que provocam alteração no valor de r .

problema envolvendo cirurgia e quimioterapia Kohandel et al. [55] consideram que o crescimento celular é exponencial, já que tanto cirurgia, quanto a quimioterapia irão agir na fase inicial da doença, e isto implicará maior possibilidade de sobrevivência do paciente.

2.2 Modelos com saturação de crescimento tumoral

O modelo exponencial não explica a saturação observada no crescimento de vários tipos de tumores. Por essa razão, tal modelo é válido apenas para tumores avasculares, nos quais a angiogênese não tenha ocorrido, os quais, segundo Kerbel [53], possuem, no máximo, em torno de 1 a 2mm de diâmetro.

Sabe-se que as células tumorais competem entre si por recursos vitais e oxigênio. Verhulst [90] e Lotka [58]³ propuseram um modelo de dinâmica populacional que contempla tal interação, dado por

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{k}\right), \quad (2.2.3)$$

em que $k > 0$ é a capacidade suporte da população tumoral e $(1 - \frac{N}{k})$ representa a competição intraespecífica. A solução de (2.2.3) é dada por

$$N(t) = \frac{k}{1 + \left(\frac{k}{N_0} - 1\right) e^{-rt}}, \quad (2.2.4)$$

em que $\lim_{t \rightarrow +\infty} N(t) = k$, indicando saturação de crescimento. Para $k \gg N$, $N/k \ll 1$ e, nesse caso, a equação (2.2.3) reduz-se a (2.1.1).

Embora tal solução contemple inibição de crescimento, sua simetria em relação ao ponto de inflexão $N = \frac{k}{2}$ confere ao modelo logístico pouca flexibilidade no ajuste de dados experimentais (Byrne [22]). Assim, pode-se pensar num modelo mais geral, o modelo logístico generalizado, dado por

$$\frac{dN}{dt} = \frac{r}{\theta} N \left(1 - \frac{N}{k}\right)^\theta, \quad (2.2.5)$$

no qual o valor de θ define a rapidez na qual a saturação é atingida. A solução de

³A formulação original deste modelo é de Verhulst [90], mas a formulação aqui apresentada é atribuída a Lotka [58].

(2.2.5) é dada por

$$N(t) = k \left(\frac{1}{1 + \left(\left(\frac{k}{N_0} \right)^\theta - 1 \right) e^{-rt}} \right)^{\frac{1}{\theta}}. \quad (2.2.6)$$

Na equação (2.2.5), se $\theta = 1$ obtém-se (2.2.3), o modelo logístico. Por outro lado, se $\theta \rightarrow 0^+$ tem-se o modelo de Gompertz dado por

$$\frac{dN}{dt} = -r N \ln \left(\frac{N}{k} \right). \quad (2.2.7)$$

Um modelo ainda mais versátil que (2.2.5), desenvolvido por von Bertalanffy [12] é

$$\frac{dN}{dt} = \zeta N^\varphi - \rho N^\xi, \quad (2.2.8)$$

em que ζ , ρ , φ e ξ são parâmetros positivos. Para que haja inibição do crescimento, $\xi > \varphi$. Vejamos como ξ e φ podem ser interpretados em termos da dinâmica tumoral.

Como o volume V do tumor é proporcional ao número de células, de modo a quantificar o metabolismo tumoral, pode-se reescrever a equação (2.2.8) como

$$\frac{dV}{dt} = \zeta V^\varphi - \rho V^\xi, \quad (2.2.9)$$

em que ζV^φ representa o anabolismo (crescimento tumoral, via síntese de substâncias) e $-\rho V^\xi$, o catabolismo (diminuição tumoral, via consumo de substâncias). Quanto maior a área superficial S do tumor, maior a difusão de oxigênio e nutrientes através de sua superfície, donde resulta que o crescimento tumoral é proporcional a área de sua superfície. Já o consumo de substâncias é proporcional ao volume tumoral V , implicando que, quanto maior for o tamanho do tumor, maior será o consumo de nutrientes e oxigênio. Assim, segundo as considerações anteriores, $\zeta V^\varphi \propto S$ e $\rho V^\xi \propto V$. Para um tumor esférico de raio r tem-se que $V \propto r^3$ e $S \propto r^2$, resultando em $S \propto V^{\frac{2}{3}} \propto r^2$. Assim, $\varphi = \frac{2}{3}$ pois $\zeta V^\varphi \propto S \propto V^{\frac{2}{3}}$, e $\xi = 1$ pois $\rho V^\xi \propto V^1$. Neste caso, denomina-se a equação (2.2.9) como *surface rule model*.

Diante de vários modelos de crescimento tumoral, é natural questionar qual é o mais compatível com dados experimentais. Spratt et al. [87], em um estudo com 113 pessoas, concluem que o modelo logístico generalizado é o que melhor ajusta os dados de câncer de mama. Michelson et al. [65] mostram que o modelo

de Gompertz fornece o melhor ajuste para crescimento volumétrico de tumores *in vivo*, em quatro das cinco populações de células tumorais estudadas pelos autores. Vaidya & Alexandro-Jr. [89], comparando a doença em humanos e ratos, apontam que o modelo logístico é mais robusto no ajuste dos dados de todas as sete pessoas participantes do estudo, enquanto em sete dos dez casos relatados em ratos o modelo de von Bertalanffy é o melhor. Então, é difícil provar que o crescimento de tumores segue uma lei universal (Retsky [80]). Notamos que o modelo gompertziano, apesar de menos versátil do que os demais, ainda é o mais empregado para descrever dados de crescimento de tumores malignos (Bajzer & Pavlovic [4]). Não há justificativa unânime para tal escolha (Bajzer & Pavlovic [4] e Britton [17]), sendo necessárias maiores investigações.

Assim como as células de cada tecido do corpo humano, cada tipo de tumor possui um valor característico r de taxa de crescimento, obtido através de dados experimentais *in vitro* ou *in vivo*, ou, ainda, relacionando-o com o tempo de duplicação de tamanho do tumor. Em um tumor em fase exponencial de crescimento, utilizando-se (2.1.2), $N(0) = N_0$ e para o tempo t_d de duplicação, $N(t_d) = 2N_0$, resultando em $2N_0 = N_0e^{rt_d}$. Logo, r é dado por

$$r = \frac{t_d}{\ln 2}. \quad (2.2.10)$$

Sobre a ordem de grandeza das células tumorais, sabe-se que um tumor é visível aos raios X quando possui 10^8 células (Weinberg [91]), clinicamente palpável em humanos a partir de 10^9 células $\approx 1\text{g}$ (Weinberg [91]), que pessoas com a doença geralmente não sobrevivem após o tumor atingir por volta de 10^{12} células $\approx 1\text{kg}$ (Spratt et al. [87] e Weinberg [91]) e que um homem adulto possui aproximadamente 5×10^{13} células⁴ (ver também Figura 1.1).

Considerando tais informações e para comparar os modelos apresentados, exibimos, na Figura 2.1 (Rodrigues [82]), uma simulação numérica de crescimento tumoral, em que utilizamos para r o valor médio obtido por Spratt et al. [87] para metástases pulmonárias em humanos⁵.

2.2.1 Modelo de Bassanezi

De acordo com Bassanezi et. al. [7], o crescimento de tumores sólidos pode ser modelado pela equação

$$\frac{dT}{dt} = T \gamma(1 - y) \quad (2.2.11)$$

⁴Esta estimativa considera que 10^9 células $\approx 1\text{g}$ (Schaebel [85]).

⁵Tal estudo contemplou 58 homens e 60 mulheres, em que não houve diferença significativa ao nível de 5% entre as médias de taxa de crescimento tumoral de cada sexo. Os dados foram coletados na fase de crescimento exponencial do tumor, ou seja, quando o tempo de duplicação do tumor é aproximadamente constante.

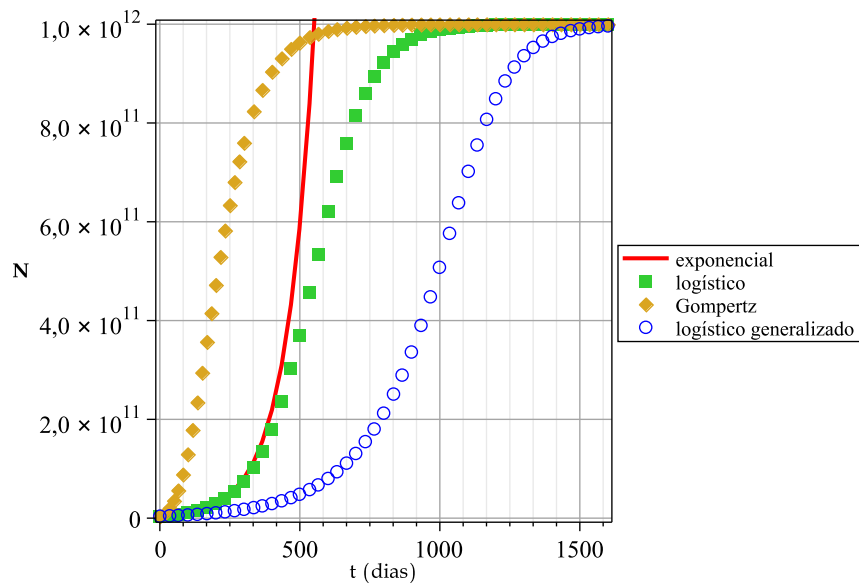


Figura 2.1: Crescimento de tumor em humanos segundo os modelos exponencial, logístico, de Gompertz e logístico generalizado, em que $r = 10^{-2}/\text{dia}$, $k = 10^{12}$ células, $N(0) = 4 \times 10^9$ células, e para o modelo logístico generalizado $\theta = 2$. O modelo logístico e o modelo exponencial são indistinguíveis no início da dinâmica (Rodrigues [82]).

em que T é a massa tumoral total, y é a taxa de inibição para células diferenciadas, γ é a taxa de duplicação de células viáveis.

Experimentalmente, observa-se que y cresce com o tempo; $y \in (0, 1]$, sendo $y = 1$ a inibição total. A taxa de inibição tumoral pode ser modelada pelo modelo gompertiziano, a saber

$$\frac{dy}{dt} = -a y \ln y, \quad (2.2.12)$$

em que a é uma constante de proporcionalidade. A solução de (2.2.12) é

$$y(t) = e^{-e^{-a t + C}}, \quad (2.2.13)$$

em que C é uma constante obtida experimentalmente pela quantidade de células viáveis inoculadas em um animal cobaia.

Substituindo a equação (2.2.13) na equação (2.2.11), temos

$$\frac{dT}{dt} = \gamma T \left(1 - e^{-e^{-a}t+C}\right). \quad (2.2.14)$$

Considerando os valores exibidos em Bassanezzi et. al. [7], que são $a = 0,231$, $\gamma = 1,073$ e $C = 1,075$, a equação (2.2.14) torna-se

$$\frac{d}{dt} T(t) = 1,073 T(t) \left(1 - e^{(-e^{(-0,231}t+1,075)})}\right). \quad (2.2.15)$$

O gráfico da solução da equação (2.2.15) é exibido na Figura 2.2, em que observamos rápido crescimento (exponencial) e depois inibição do crescimento tumoral.

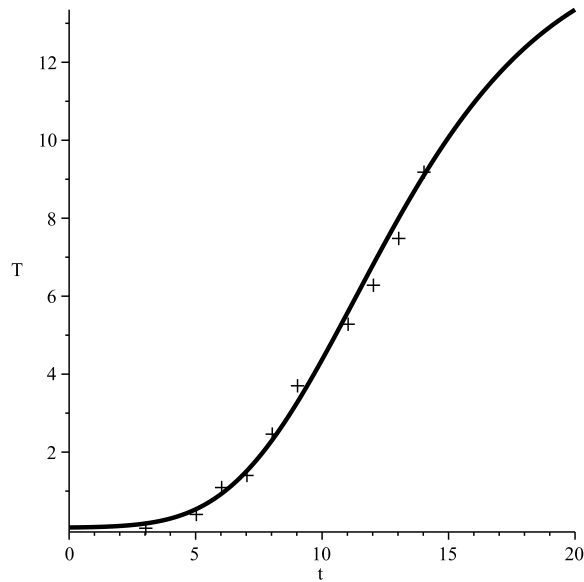


Figura 2.2: Crescimento tumoral. A curva em preto é a solução numérica de (2.2.15) e as cruzes são dados experimentais apresentados em Bassanezzi et. al. [7]. O tempo, t , é dado em dias e a massa, m , em g.

2.3 Modelo de competição

A seguir, apresentamos um modelo matemático proposto por Gatenby [39], que é baseado na competição de células normais e células tumorais estando estas modeladas como populações competidoras pelo espaço e outros recursos em algum volume do tecido dentro de um órgão. Nesta análise, a heterogeneidade de células tumorais e os tipos de células normais no tecido normal são simplificados supondo uma dominância normal N_2 e uma população tumoral N_1 existentes em um dado tempo. Então,

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(\frac{k_1 - N_1 - \alpha_{12} N_2}{k_1} \right) \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left(\frac{k_2 - N_2 - \alpha_{21} N_1}{k_2} \right) \end{cases}, \quad (2.3.16)$$

com N_1 a população de células tumorais, N_2 a população de células normais da qual o tumor se origina, r a taxa intrínseca de crescimento para cada população, k_i a capacidade suporte ou número máximo de células de cada população que poderia ocupar o espaço tecidual e ser adequadamente suportado pelo ambiente na ausência da população competidora, α_{21} o coeficiente de competição medindo os efeitos em N_2 causados pela presença de células tumorais N_1 , α_{12} o coeficiente de competição medindo os efeitos em N_1 causados pela presença de N_2 — porque esta interação pode ser complexa e variável, ela é dividida em estimuladores e inibidores do crescimento, ou seja, $\alpha_{12} = \alpha_{12i} - \alpha_{12s}$, sendo α_{12i} a quantidade do efeito inibitório do hospedeiro na população tumoral, incluindo a inibição imunológica da resposta e por contato e α_{12s} a interação do hospedeiro (fator de crescimento) que estimula o crescimento da célula tumoral.

A interação da população tumoral com as células hospedeiras pode resultar em três estados constantes estáveis não triviais:

1. Extinção da população original.
2. Equilíbrio estável em que células transformadas coexistem com células normais.
3. Extinção da população invasora.

Agora iremos analisar em detalhes este modelo. Há três fases do crescimento do tumor. A primeira ocorre imediatamente depois do início da transformação do clone e determina se o sistema retornará para seu estado constante em que $N_2 = k_2$ e $N_1 = 0$, isto é, determina a sobrevivência do clone tumoral. Se o clone persistir, o sistema moverá para um dos dois estados constantes novos:

1. Tumor coexiste com o tecido normal, o que corresponde ao crescimento não agressivo do tumor que pode arbitrariamente ser classificado como benigno (se uma grande população normal persistir) ou câncer “potencialmente maligno” (se somente uma pequena população normal persistir).
2. O tumor destrói inteiramente a população normal correspondendo ao câncer agressivo, altamente maligno.

Para a análise destas fases, de interação de tecido normal com uma população tumoral emergente (Fase 1) podemos modelá-la reescrevendo as equações (2.3.16) com o dado que N_2 é aproximadamente k_2 e N_1 é muito pequeno, ou seja

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1} - \frac{\alpha_{12}}{k_1} N_2 \right) \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{k_2} - \frac{\alpha_{21}}{k_2} N_1 \right) \end{cases}. \quad (2.3.17)$$

Para N_1 pequeno ($N_1 \ll k_1$) e N_2 próximo a k_2 , então $(N_1/k_1) \approx 0$ e $(N_2/k_2) \approx 1$, ficando as equações reduzidas a

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{\alpha_{12}}{k_1} N_2 \right) \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left(-\frac{\alpha_{21}}{k_2} N_1 \right) \end{cases}. \quad (2.3.18)$$

A pequena população transformada evoluirá somente se $\frac{dN_1}{dt} > 0$ e $\frac{dN_2}{dt} \leq 0$ para N_1 pequeno e N_2 próximo de k_2 , o que significa que a população tumoral apresentará um crescimento e a população normal diminuirá ou se manterá constante.

Portanto, para (2.3.17) temos que

$$\frac{dN_1}{dt} > 0, \text{ se } 1 - \frac{\alpha_{12}}{k_1} N_2 > 0,$$

ou seja, se $\alpha_{12} < \frac{k_1}{N_2}$.

Então, $\alpha_{12i} - \alpha_{12s} < \frac{k_1}{N_2}$. Como N_2 é aproximadamente k_2 , segue que

$$\alpha_{12} < \frac{k_1}{k_2}.$$

Da equação (2.3.17) temos que

$$\frac{dN_2}{dt} \leq 0, \text{ se } \frac{\alpha_{21}}{k_2} \geq 0.$$

Logo, $\alpha_{21} \geq 0$.

Para analisarmos a estabilidade do sistema, teremos que encontrar primeiro os pontos de equilíbrio das equações. Através destes pontos poderemos inferir o comportamento das células normais e tumorais em diversas situações. Para determiná-los, igualamos as equações a zero. Então,

$$\frac{dN_1}{dt} = 0 \Rightarrow r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1} - \frac{\alpha_{12}}{k_1} N_2 \right) = 0, \quad (2.3.19)$$

$$\frac{dN_2}{dt} = 0 \Rightarrow r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{k_2} - \frac{\alpha_{21}}{k_2} N_1 \right) = 0. \quad (2.3.20)$$

As soluções são

- $N_1 = 0, N_2 = 0$;
- $N_1 = 0, N_2 = k_2$;
- $N_1 = k_1, N_2 = 0$;
-

$$\begin{cases} N_2 = \frac{-k_2 + \alpha_{21} k_1}{-1 + \alpha_{21} \alpha_{12}} \\ N_1 = \frac{-k_1 + \alpha_{12} k_2}{-1 + \alpha_{21} \alpha_{12}} \end{cases}. \quad (2.3.21)$$

De (2.3.21), segue que

$$N_2 = \frac{-k_2 + \alpha_{21} k_1}{-1 + \alpha_{21} \alpha_{12}} = 0 \Rightarrow \alpha_{21} k_1 = k_2 \Rightarrow k_1 = \frac{k_2}{\alpha_{21}},$$

e

$$N_1 = \frac{-k_1 + \alpha_{12} k_2}{-1 + \alpha_{21} \alpha_{12}} = 0 \Rightarrow \alpha_{12} k_2 = k_1 \Rightarrow k_2 = \frac{k_1}{\alpha_{12}}.$$

Usando estes dois valores encontrados, podemos construir as isóclinas (ver seção 2.6), lugar geométrico de representação das equações oriundas dos pontos de equilíbrios.

Uma condição necessária para a sobrevivência das células clonais é dada por

$$\alpha_{12s} > \alpha_{12i} - \frac{k_1}{N_2}.$$

Uma análise dessa equação sugere duas fases no crescimento do tumor. Em um período imediatamente depois dos eventos genéticos num clone transformado,

este contém uma ou um pequeno número de células as quais não apresentam vascularidade. A captação de substrato para os clones depende da difusão do tecido, o que resulta em uma menor capacidade vascular em relação a do tecido normal ($k_1 \ll k_2$). Sob esta condição k_1/N_2 é um valor muito pequeno e desprezível e, então

$$\alpha_{12i} > \alpha_{12s}.$$

Assim, a sobrevivência de clones tumorais é dependente de fatores gerados pelos hospedeiros. A persistência clonal somente ocorre se houver fatores positivos de crescimento produzido por células normais, e estes devem exceder os fatores negativos de inibição por contato e outros mecanismos os quais diminuem o crescimento tumoral. Assim, os eventos iniciais incluem mudanças genéticas as quais permitem que efeitos de estimulação produzidos no hospedeiro ajam sobre o tumor. A segunda fase no crescimento do tumor pode ser prevista se o clone transformado se proliferar, um acontecimento análogo ao de modelos clássicos em carcinogênese (Gatenby [39] e Gatenby & Vicent [40]). Deste modo, as condições iniciais que, N_1 é pequeno e N_2 é grande, não continuarão a valer. Desde que a expansão do tumor requiera um declínio na população normal, o valor de $\frac{k_1}{N_2}$ progressivamente aumentará, e quando grande, dominará o termo $\alpha_{12i} - \frac{k_1}{N_2}$. Assim, os modelos predizem que a resposta do hospedeiro ao tumor decresce significativamente com o crescimento tumoral. Além disso, como o termo $\frac{k_1}{N_2}$ torna-se grande, a dependência do estímulo pelo hospedeiro decresce porque $\alpha_{12i} - \frac{k_1}{N_2}$ ficará menor.

Quando as duas fases de crescimento estão completas, a resposta do hospedeiro é superada e ocorre o crescimento de células tumorais. O tumor torna-se agora independente de fatores negativos ou positivos do hospedeiro. As mudanças genéticas necessárias para a sobrevivência do tumor são insuficientes para assegurar um crescimento invasivo do tumor. Estas mudanças ocorridas na população conseguem somente manter um estado de constância, em que coexistem células normais e tumorais. Este estado é pré-maligno porque um ou mais de seus membros pode adquirir um fenótipo invasivo, se ocorrerem mudanças genéticas que lhes propiciem esta capacidade. Biologicamente, este estado inicial é equivalente ao crescimento do tumor benigno (mas com um potencial maligno-indolente) ou um maligno não invasivo como o carcinoma *in situ*.

Exigências para o crescimento maligno podem ser determinadas aproximando as equações de (2.3.16) a 0 com a condição que N_2 tende a 0. Logo,

$$\frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1} \right).$$

Para $dN_1/dt \geq 0$, $N_1 < k_1$, e a segunda equação (2.3.17) é reescrita como

$$\frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left(1 - \frac{\alpha_{21}}{k_2} N_1 \right).$$

Para $dN_2/dt \leq 0$, com k_1 próximo a N_1 , temos que

$$\alpha_{21} \geq \frac{k_2}{k_1}.$$

Na Figura 2.3, exibimos uma simulação numérica para o modelo de Gatenby.

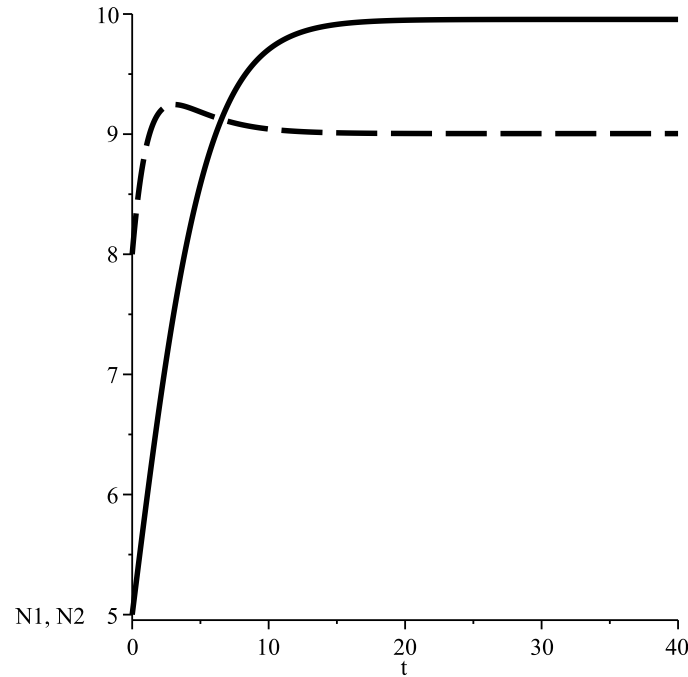


Figura 2.3: Solução numérica do modelo de Gatenby [39], no qual a situação de equilíbrio é a coexistência entre células tumorais N_2 (linha tracejada) e células normais N_1 (linha cheia). Parâmetros utilizados: $r_1 = 2, 2$, $k_1 = 60$, $\alpha_{12} = 0, 005$, $r_2 = 1, 1$, $k_2 = 10$, $\alpha_{21} = 0, 1$.

2.4 Modelo em angiogênese

Apresentamos modelo devido Michelson & Leith [66], que é baseado em duas populações de células de tumor. Modelando estas populações e suas taxas de crescimento e aparecimento, explicitamente como uma função da capacidade suporte,

pode-se prever a dinâmica como regressão do tumor, ressurgimento e estabilidade. Este modelo descreve o controle de crescimento de tumor explicitamente como uma função dinâmica da resposta de hospedeiro. A angiogênese, através da indução da formação de novos vasos sanguíneos, faz com que o tumor primário possa comandar, até certo ponto, seu próprio destino. Isto é especialmente verdadeiro se a hipóxia⁶ tumoral resultar em regulação do sinal angiogênico.

Suponha que um tumor seja composto por duas populações celulares distintas, X e Y , que crescem segundo o modelo logístico, enquanto competem por recursos limitados, e que uma emerge da outra. Então, podemos modelar o microambiente do tumor como a interação dinâmica das duas populações

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = r_1 X \left(1 - \frac{X}{k_1} - c_1 Y \right) - m X \\ \frac{dY}{dt} = r_2 Y \left(1 - \frac{Y}{k_2} - c_2 X \right) + m X \end{cases}, \quad (2.4.22)$$

em que r_i ($i = 1, 2$) representa mitose, k_i ($i = 1, 2$) representa capacidade suporte (habilidade do hospedeiro para suportar cada subpopulação de tumor), c_i ($i = 1, 2$) representa a influência que cada subpopulação tem na outra, ou competição por recursos escassos e, por fim, m representa uma taxa de transição subjacente da população X para a população Y .

Se Y representa uma subpopulação inativa (em que supomos que hipóxia de tumor seja uma medida de quiescência), então $r_2 = 0$, e, removendo-se os índices, a equação (2.4.22) se torna

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = r X \left(1 - \frac{X}{k} - c Y \right) - m X \\ \frac{dY}{dt} = m X \end{cases}. \quad (2.4.23)$$

O sinal básico empregado pelo tumor para manipular seu próprio ambiente é angiogênese. Este tipo de sinal de adaptação altera o microambiente local, tornando-o mais propício para o crescimento de tumor. A forma da função de resposta do hospedeiro para vários sinais angiogênicos gerados pelo tumor é desconhecida. Segundo Michelson & Leith [66], não existe nenhum dado experimental sobre que formas eles poderiam ter. No modelo, o parâmetro que representa estes tipos de sinais de adaptação é o k . Então, podemos estender a equação (2.4.23) à

⁶Deficiência parcial de oxigênio no tecido.

forma

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = rX \left(1 - \frac{X}{K(X, Y; \beta)} - cY \right) - mX \\ \frac{dY}{dt} = mX \end{cases}, \quad (2.4.24)$$

em que a função $K(X, Y; \beta)$ modela a angiogênese e β é o vetor de parâmetros contidos na forma funcional escolhida para K .

2.5 Modelos em farmacologia

De forma simplificada, pode-se considerar que a farmacocinética estuda os processos que uma droga sofre no organismo (da administração à excreção), enquanto a farmacodinâmica analisa o efeito resposta de drogas.

Baseando-se em Bellman [9], apresentaremos agora a modelagem farmacocinética. Contudo, interessa-nos não somente estudar a variação na quantidade de droga, mas também a farmacodinâmica. Para tanto, incluímos ainda um modelo de resposta a droga de Hoppensteadt & Murray [51], que, apesar de não ter sido concebido especificamente no contexto da farmacologia oncológica, nos ajudará a explicar a saturação do efeito resposta à droga.

2.5.1 Farmacocinética

Considere o sistema circulatório como um compartimento no qual a quantidade de uma dada droga é $c(t)$. Suponha ainda que uma droga seja injetada neste compartimento a uma taxa $u(t)$. Por processos como excreção e/ou metabolismo, a droga decai a uma taxa γ . Assim, utilizando a lei da conservação da massa, a quantidade de droga no compartimento após um tempo dt , arbitrariamente pequeno, é dada por

$$c(t + dt) = c(t) - \gamma c(t) dt + u(t) dt, \quad (2.5.25)$$

isto é, a quantidade de droga, após transcorrido um tempo dt , é igual à quantidade de droga $c(t)$, menos a quantidade de droga $\gamma c(t)dt$ que decaiu, mais a quantidade de droga $u(t) dt$ que foi injetada. Supondo-se que $c(t)$ seja diferenciável, tem-se, por expansão em série de Taylor (em torno de t), que

$$c(t + dt) \approx c(t) + \frac{dc(t)}{dt} dt, \quad (2.5.26)$$

em que os termos de ordem superior a um foram desconsiderados. Quando se considera que o decaimento de droga é proporcional a $c(t)$, então tem-se a cinética de primeira ordem. Substituindo-se (2.5.26) em (2.5.25), resulta

$$\frac{dc(t)}{dt} = u(t) - \gamma c(t), \quad (2.5.27)$$

com $c(0) = c_0$ (na prática, $c_0 = 0$). A solução de (2.5.27) é dada por

$$c(t) = e^{-\gamma t} \int_0^t e^{\gamma s} u(s) ds. \quad (2.5.28)$$

Quanto ao valor de γ , este pode ser obtido a partir de (2.5.27) com $u(t) \equiv 0$, de forma análoga ao cálculo da taxa de crescimento (ver equação (2.2.10)), resultando em

$$\gamma = \frac{t_{1/2}}{\ln 2}, \quad (2.5.29)$$

em que $t_{1/2}$ é o tempo de meia-vida da droga considerada.

Comentários em detalhes sobre a aplicação da equação (2.5.29) serão feitos no próximo capítulo. Antes, vejamos a resposta à droga considerando-se cinética de primeira ordem, na qual se aplica a quimioterapia antineoplásica (Buick [19]).

2.5.2 Farmacodinâmica

Em geral, é a ligação de sítios específicos que provoca a resposta farmacológica no indivíduo. Sejam $A(t)$ e $I(t)$ o número de sítios ativos (livres) e inativos (ligados), respectivamente. Considerando-se que nenhum sítio é criado, então $A(t) + I(t) = n$. A partir de tais considerações, Hoppensteadt & Murray [51] propuseram o seguinte modelo

$$\begin{cases} \frac{dA}{dt} = \alpha I - \beta A c \\ \frac{dI}{dt} = \beta A c - \alpha I \end{cases}, \quad (2.5.30)$$

em que $A(0) = n$ e $I(0) = 0$. Assume-se que a taxa de ligação é proporcional à quantidade $c(t)$ de droga e também ao número de sítios ativos disponíveis. Supondo-se ainda que a resposta $r(t)$ é proporcional à quantidade de droga e ao número de sítios livres (ativos), tem-se que

$$r(t) = i c(t) A(t), \quad (2.5.31)$$

em que $i > 0$ é a resposta característica de um determinado indivíduo. Se a taxa de ligação é alta, o número de sítios ativos e inativos equilibra-se rapidamente. Assim, utilizando-se que $A + I = n$, no equilíbrio, tem-se que

$$\bar{A} = \frac{\alpha n}{\alpha + \beta c}, \quad (2.5.32)$$

$$\bar{I} = \frac{\beta n c}{\alpha + \beta c}. \quad (2.5.33)$$

Consequentemente, a resposta à droga é dada por

$$r = \frac{i \alpha n c}{\alpha + \beta c}, \quad (2.5.34)$$

a qual caracteriza-se por uma resposta funcional do tipo Michaelis-Menten, saturando em $r_{\max} = \frac{i \alpha n}{\beta}$ para valores grandes de c . Combinando-se (2.5.33) e (2.5.34) pode-se escrever ainda que $r = \frac{i \alpha \bar{I}}{\beta}$, ou seja, a resposta à droga é proporcional ao número de sítios ligados. A equação (2.5.34) modela saturação de modo apropriado: acima de uma certa quantidade de droga, a morte celular independe da quantidade de droga.

No contexto de modelagem em câncer, Aroesty et al. [3] mostraram que tal saturação permite descrever dinâmica tumoral sobre quimioterapia ciclo-inespecífica. A equação (2.5.34) engloba ainda tratamentos com drogas ciclo-específicas, desde que a droga utilizada atue principalmente em uma fase do ciclo celular que gaste quase o tempo total do ciclo de divisão, de modo que a especificidade da droga possa ser negligenciada.

2.6 Exercícios

1. Resolva a equação (2.2.3) e obtenha a equação (2.2.4).
2. Resolva a equação (2.2.5) e obtenha a equação (2.2.6). *Dica:* identifique (2.2.5) como uma equação de Bernoulli e, então, aplique uma mudança de variável conveniente.
3. Deduza a equação (2.2.5) a partir de (2.2.3). *Dica:* utilize o limite fundamental $\lim_{x \rightarrow 0} \frac{\kappa^x - 1}{x} = \ln \kappa$.
4. Obtenha (2.5.28) de (2.5.27). *Dica:* utilize o método do fator integrante.
5. Resolva a equação (2.2.12) e obtenha a equação (2.2.13). *Dicas:* *i)* utilize o método de separação de variáveis e *ii)* note que $\ln y < 0$.

6. Construa as isóclinas do modelo de Gatenby (2.3.16). E, então,
 - (a) Em quais isóclinas a sobrevivência do tumor ocorre? Que condições devem satisfazer?
 - (b) Em quais isóclinas a extinção do tumor ocorre? Que condições devem satisfazer?
 - (c) Quais as condições para o crescimento inicial do tumor? Sob tais circunstâncias, o sistema retornará ao seu estado constante prévio?
 - (d) Podemos afirmar que $\alpha_{21} \geq 0$ é uma condição para que células tumorais inibam o crescimento de células normais?
7. Construa os retratos de fase de (2.3.16).
8. Considere o modelo (2.4.24).
 - (a) Para $m > 0$ (constante) e $K(X, Y; \beta) = k > 0$ (constante), analise sua estabilidade para $c > 0$ e $c = 0$.
 - (b) Para $m > 0$ (constante) e $K(X, Y; \beta) = k X$ ($k > 0$ e constante), analise sua estabilidade para $c > 0$ e $c = 0$.

Capítulo 3

Modelagem em quimioterapia

A poliquimioterapia¹ é largamente empregada nos dias de hoje e, embora, tenha gerado avanços no tratamento de câncer, quantitativamente pouco se conhece sobre o efeito combinado de drogas. Por exemplo, um agente quimioterápico pode potencializar o efeito de outro, o que implica em respostas terapêuticas nem sempre aditivas². Assim sendo, para simplificar nossa abordagem compreenderemos aqui terapias nas quais há administração de apenas um dado agente quimioterápico.

Sobre a administração, há situações nas quais o medicamento é infundido ininterruptamente por alguns dias (Baxter [8]). Se tal administração se dá a uma taxa constante, então $q(t) = q > 0$. Entretanto, na maioria dos protocolos, administra-se droga(s) em intervalos de tempo fixos e assim $q(t)$ é uma função periódica. Neste último caso, como o tempo gasto na infusão é muito menor que o tempo total de tratamento do paciente, admitimos que a droga interage imediatamente com o tumor. Denominamos estas duas situações como:

1. Administração contínua: $q(t) = q$ (constante) > 0 .
2. Administração em ciclos: Nesta forma de administração, cada ciclo³ dura normalmente três ou quatro semanas, seguido por um período de descanso, no qual o quimioterápico não é administrado⁴. De acordo com Martin & Teo

¹Terapia anti-neoplásica na qual são utilizadas pelo menos dois agentes quimioterápicos.

²Por exemplo, segundo Bonassa [13], o emprego individual de ciclofosfamida ou doxorubicina, ocasiona 30% de resposta favorável em pacientes portadoras de câncer de mama avançado, enquanto a administração conjunta provoca 70 a 80%.

³Ciclo é definido como período após o qual o protocolo de tratamento se repete.

⁴Protocolos de tratamento são estabelecidos dessa forma, para que o paciente possa se recuperar a cada sessão de quimioterapia.

[64], definimos a velocidade de infusão da seguinte forma:

$$q(t) = \begin{cases} q > 0, & n \leq t < n + \tau \\ 0, & n + \tau \leq t < n + T \end{cases}, \quad (3.0.1)$$

em que $T + \tau$ é o ciclo (período entre o início das infusões), $n = 0, T, 2T, \dots, lT$ é o número de infusões e τ é tempo de infusão. Como o tempo no qual a droga não é administrada é muito maior que o tempo de infusão, $T \gg \tau$.

3.1 Modelo de Kohandel

Seguindo Wheldon [93] e Costa [26], iremos considerar a exposição de células tumorais para um quimioterápico ciclo-inespecífico com concentração $c(t)$. Então, um modelo matemático para a quimioterapia de uma droga ciclo-inespecífica para uma população de células tumorais que seguem a lei de Gompertz é dado por

$$\frac{1}{N} \frac{dN}{dt} = -\beta \ln \left(\frac{N}{k} \right) - \lambda c(t), \quad (3.1.2)$$

com N a população de células tumorais, $k = N_0 \exp(\frac{\alpha N_0}{\beta})$, α_{N_0} e β parâmetros positivos.

Considerando $c(t) = c_0$, constante, temos que a solução de (3.1.2) é dada por

$$N(t) = N_0 \exp \left(\left(\frac{\alpha N_0}{\beta} - \frac{\lambda c_0}{\beta} \right) - (1 - e^{-\beta t}) \right). \quad (3.1.3)$$

Para terapia ciclo-específica, a análise é considerada de acordo com o mecanismo cinético responsável pelo retardamento. Para um quimioterápico ciclo-específico, Wheldon [93] considera o seguinte modelo

$$\frac{1}{N} \frac{dN}{dt} = -\beta \ln \left(\frac{N}{k} \right) \left(1 - \frac{\nu}{\lambda} c(t) \right),$$

com ν a sensibilidade das células ao quimioterápico e λ a taxa de crescimento específica das células. Neste modelo, a fração de crescimento das células tumorais responde instantaneamente à mortalidade decorrente do tratamento.

Agora, iremos ilustrar um modelo matemático relacionado com tratamentos envolvendo quimioterapia e cirurgia. Este modelo foi proposto por Kohandel e colaboradores [55], e envolve tratamentos de câncer do ovário, sendo que aqui nos concentraremos principalmente nas equações. A droga considerada é ciclo-inespecífica.

Há diferentes modelos propostos para estudar o efeito da quimioterapia no crescimento tumoral, como, por exemplo, os propostos por Skipper e colaboradores [86], conhecido como *log-kill* (ver próximo capítulo para maiores discussões), Norton & Simon [70] (modelo NS) e Holford & Sheiner [50] (modelo E_{max}). O modelo *log-kill* considera a mortalidade celular como proporcional à própria população, o de NS que a mortalidade celular é proporcional à taxa de crescimento e o modelo E_{max} é proporcional à função Michaelis-Menten. Para a cirurgia temos um processo instantâneo, matando uma quantidade fixada $\exp(-w_s)$ das células tumorais, em que w_s é relacionada com a porcentagem de células tumorais removidas — valores pequenos de w_s correspondem a situações em que maior quantidade de células tumorais não são detectadas durante a cirurgia.

O modelo proposto por Kohandel et al. [55] usando *log-kill* é dado por

$$\frac{dN}{dt} = -\beta N \ln \left(\frac{N}{k} \right) - N c(t) - w_s I_{t=t_s} N, \quad (3.1.4)$$

em que $c(t)$ é a concentração da droga num tempo t e

$$I_{t=t_s} = \begin{cases} 1, & t = t_s \\ 0, & t \neq t_s \end{cases},$$

com $t = t_s$ instante da cirurgia.

Se cirurgia ou quimioterapia ainda não ocorreu, a solução de (3.1.4) é a solução da equação de Gompertz. Para $t = t_0 = t_q$ instante do início da quimioterapia, temos que, da solução de (3.1.4),

$$N(t_0) = k \left(\frac{N_0}{k} \right)^{e^{-\beta t_0}}. \quad (3.1.5)$$

Para $t_0 < t < t_f$, intervalo em que quimioterapia é aplicada, e usando (3.1.5), segue que

$$N(t) = k \exp \left(e^{-\beta t} \left(c_1(t) + \ln \left(\frac{N_0}{k} \right) \right) \right),$$

com

$$c_1(t) = - \int_{t_0}^t c(t) e^{-\beta t} dt.$$

Agora, iremos considerar que cirurgia ocorre em $t = t_f$ e que $\exp(-w_s)$ células são mortas, e então a solução de (3.1.4) é dada por

$$N_{qc}(t) = k \exp \left(e^{-\beta t_f} \left(c_1(t_f) + \ln \left(\frac{N_0}{k} \right) \right) - w_s \right),$$

com $N_{qc}(t)$ identificando a sequência quimioterapia, e, então, cirurgia.

Para o caso em que cirurgia ocorre primeiro que quimioterapia, temos que o número de células logo após a cirurgia em t_0 é dado por

$$N(t_0) = k e^{-w_s} \left(\frac{N_0}{k} \right)^{e^{-\beta t_0}}. \quad (3.1.6)$$

Para $t_0 < t < t_f$, intervalo em que quimioterapia é aplicada, e usando (3.1.6), temos que

$$N_{cq}(t) = k \exp \left(e^{-\beta t_f} \left(c_1(t_f) + \ln \left(\frac{N_0}{k} \right) - w_s e^{-\beta t_0} \right) \right).$$

3.2 Modelo de Byrne

Um modelo de tratamento quimioterápico desenvolvido por Byrne [22] permite entender como a taxa na qual a droga é entregue afeta as células tumorais. Tal modelo considera que o tumor, na ausência de tratamento, cresce segundo a curva logística e que a droga quimioterápica elimina células tumorais ao entrar em contato com elas. As equações desse modelo são

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = r N \left(1 - \frac{N}{k} \right) - \mu Q N \equiv f(N, Q) \\ \frac{dQ}{dt} = q(t) - \lambda Q - \gamma Q N \equiv g(N, Q) \end{cases}, \quad (3.2.7)$$

em que $N(t)$ representa o número de células tumorais e $Q(t)$ é a concentração (média) da droga. As condições iniciais são $N(0) = N_0$ e $Q(0) = Q_0$. Os parâmetros r e k já foram descritos anteriormente; γ é a taxa na qual a droga torna-se sem efeito, como resultado de uma célula morta; λ é a taxa de decaimento da droga e $q(t)$ denota a taxa na qual a droga é entregue ao tumor.

Embora tal modelagem seja válida, ainda que o medicamento fosse administrado por infusão contínua, o modelo apresentado em (3.2.7) não contempla as células normais, e sabemos que estas certamente são afetadas pela quimioterapia. Quando $q_\infty = 0$ nenhuma droga é administrada e $\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = k$. Considera-se então $q(t) = q_\infty > 0$.

No estudo de sistemas dinâmicos, há grande interesse em saber se as variáveis do sistema tendem a um valor fixo, quando $t \rightarrow \infty$. Para tanto, calculam-se os pontos fixos do sistema e analisa-se a estabilidade. Para o sistema acima em questão, tem-se que

$$r N \left(1 - \frac{N}{k} - \mu Q \right) = 0 \quad \text{e} \quad q_\infty - \lambda Q - \gamma Q N = 0, \quad (3.2.8)$$

com $q(t) = q_\infty$. Então,

$$N = 0 \quad \text{e} \quad Q = \frac{q_\infty}{\lambda}, \quad (3.2.9)$$

e

$$N^2 + \frac{\lambda}{\gamma} \left(1 - \frac{\gamma k}{\lambda}\right) N + \frac{\lambda k}{\gamma} \left(\frac{q_\infty \mu}{\lambda r} - 1\right) = 0, \quad (3.2.10)$$

$$Q = \frac{r}{\mu} \left(1 - \frac{N}{k}\right). \quad (3.2.11)$$

Para um tumor sólido específico e uma dada droga, r , k , μ , λ e γ são fixos. Assim, o único parâmetro “livre” é q_∞ (varia de acordo com o protocolo de tratamento), que aqui é tomado como um parâmetro de bifurcação.

A equação para N em (3.2.10) possui raízes reais se, e só se, seu discriminante for não negativo, ou seja,

$$\Delta = \left(\frac{\lambda}{\gamma} \left(1 - \frac{\gamma k}{\lambda}\right)\right)^2 - 4 \frac{\lambda k}{\gamma} \left(\frac{q_\infty \mu}{\lambda r} - 1\right) \geq 0. \quad (3.2.12)$$

Deseja-se também que as raízes, além de reais, sejam positivas, para que as soluções tenham sentido biológico. A solução não trivial para N é dada por

$$N = \frac{-\frac{\lambda}{\gamma} \left(1 - \frac{\gamma k}{\lambda}\right) \pm \sqrt{\left(\frac{\lambda}{\gamma} \left(1 - \frac{\gamma k}{\lambda}\right)\right)^2 - 4 \frac{\lambda k}{\gamma} \left(\frac{q_\infty \mu}{\lambda r} - 1\right)}}{2}. \quad (3.2.13)$$

Da equação acima, tem-se que a condição necessária para que as duas raízes sejam positivas é $-\frac{\lambda}{\gamma} \left(1 - \frac{\gamma k}{\lambda}\right) > 0$, implicando que $\frac{\gamma k}{\lambda} > 1$.

Além disso, quando $\Delta = 0$, tem-se que

$$4 \frac{\lambda k}{\gamma} \left(\frac{q_\infty \mu}{\lambda r} - 1\right) = \frac{\lambda^2}{\gamma^2} \left(1 - \frac{\gamma k}{\lambda}\right)^2, \quad (3.2.14)$$

e como $\frac{\lambda k}{\gamma} > 0$ e $\frac{\lambda^2}{\gamma^2} \left(1 - \frac{\gamma k}{\lambda}\right)^2 > 0$, então

$$\frac{q_\infty \mu}{\lambda r} - 1 > 0 \quad \implies \quad q_\infty > \frac{\lambda r}{\mu}.$$

Para a existência de raízes reais, conclui-se, a partir de (3.2.14), que

$$q_\infty \leq \frac{\lambda r}{\mu} \left(1 + \frac{\lambda}{4\gamma k} \left(1 - \frac{\gamma k}{\lambda}\right)^2\right) \equiv q_\infty^{max}, \quad (3.2.15)$$

em que q_∞^{max} é o máximo valor para o qual as soluções reais existem. Desse modo, há simultaneamente dois valores de N que possuem significado biológico se

$$\frac{\lambda r}{\mu} < q_\infty < q_\infty^{max} \quad \text{e} \quad \frac{\gamma k}{\lambda} > 1.$$

Ainda se $q_\infty < \frac{\lambda r}{\mu}$, com $\frac{\gamma k}{\lambda} > 1$, haverá uma única raiz real positiva, pois $\frac{q_\infty \mu}{\lambda r} < 1$ em (3.2.13) e

$$\sqrt{\left(\frac{\lambda}{\gamma} \left(1 - \frac{\gamma k}{\lambda}\right)\right)^2 - 4 \frac{\lambda k}{\gamma} \left(\frac{q_\infty \mu}{\lambda r} - 1\right)} > -\frac{\lambda}{\gamma} \left(1 - \frac{\gamma k}{\lambda}\right) > 0.$$

No caso de $\frac{\gamma k}{\lambda} < 1$, somente uma das raízes é real positiva, se $\frac{\lambda r}{\mu} < q_\infty < q_\infty^{max}$; ainda assim se $q_\infty < \frac{\lambda r}{\mu}$ as duas raízes são negativas e não podem ser interpretadas.

É preciso determinar quando cada um dos pontos fixos será estável. Linearizando (N, Q) em torno do ponto fixo trivial e introduzindo o parâmetro $\epsilon \ll 1$, tem-se

$$N(t) = 0 + \epsilon \bar{N}(t), \quad (3.2.16)$$

$$Q(t) = \frac{q_\infty}{\lambda} + \epsilon \bar{Q}(t), \quad (3.2.17)$$

em que $\bar{N}(t)$ e $\bar{Q}(t)$ são as soluções em torno do ponto fixo.

Substituindo (3.2.16) e (3.2.17) em (2.5.29) e (3.2.7), respectivamente, e fazendo $\epsilon \rightarrow 0$ obtém-se

$$\begin{aligned} \frac{d\bar{N}}{dt} &= \left(r - \mu \frac{q_\infty}{\lambda}\right) \bar{N}, \\ \frac{d\bar{A}}{dt} &= \lambda \bar{Q} - \gamma \frac{q_\infty}{\lambda}, \end{aligned}$$

cujas soluções são

$$\begin{aligned} \bar{N}(t) &= \bar{N}(0) \exp\left(\left(r - \frac{\mu q_\infty}{\lambda}\right) t\right), \\ \bar{Q}(t) &= \left(\bar{A}(0) + \frac{\gamma q_\infty \bar{N}(0)}{\lambda^2 + r \lambda - \mu q_\infty}\right) e^{-\lambda t} - \frac{\gamma q_\infty}{\lambda^2 + r \lambda - \mu q_\infty} \bar{N}(t). \end{aligned}$$

Assim, conclui-se que, se $q_\infty > \frac{\lambda r}{\mu}$, $\bar{N}(t) \rightarrow 0$ e $\bar{Q}(t) \rightarrow 0$, quando $t \rightarrow \infty$, ou seja, o sistema evolui para o ponto fixo trivial (estado livre do tumor). Caso contrário, se $q_\infty < \frac{\lambda r}{\mu}$ o ponto trivial é instável. Então, se a dose administrada ao tumor exceder o valor limiar $\frac{\lambda r}{\mu}$, o tumor será eliminado.

Para a estabilidade do ponto fixo não-trivial, seja $(N, Q) = (N_\infty, Q_\infty)$ a solução de (3.2.10). Utilizando novamente a linearização, com $\epsilon \ll 1$, pode-se escrever a solução nas proximidades do ponto fixo não-trivial como

$$N(t) = N_\infty + \epsilon \bar{N}(t), \quad (3.2.18)$$

$$Q = Q_\infty + \epsilon \bar{Q}(t). \quad (3.2.19)$$

Substituindo (3.2.18) e (3.2.19) em (3.2.7), respectivamente, e expandindo $f(N, A)$ e $g(N, A)$ em torno de (Q_∞, Q_∞) obtém-se que

$$\frac{d\bar{N}}{dt} = \frac{\partial f}{\partial N} \bar{N} + \frac{\partial f}{\partial Q} \bar{Q}, \quad (3.2.20)$$

$$\frac{d\bar{Q}}{dt} = \frac{\partial g}{\partial N} \bar{N} + \frac{\partial g}{\partial Q} \bar{Q}, \quad (3.2.21)$$

em que $\frac{\partial f}{\partial N} = \frac{\partial f}{\partial N}(N_\infty, Q_\infty)$, e cuja solução é da forma

$$(\bar{N}, \bar{Q}) = (\hat{N}, \hat{Q})e^{\sigma t}, \quad (3.2.22)$$

em que \hat{N} e \hat{Q} são constantes.

Substituindo (3.2.22) em (3.2.20) e (3.2.21) resulta

$$\bar{N} \sigma = \frac{\partial f}{\partial N} \bar{N} + \frac{\partial f}{\partial Q} \bar{Q},$$

$$\bar{Q} \sigma = \frac{\partial g}{\partial N} \bar{N} + \frac{\partial g}{\partial Q} \bar{Q},$$

ou, em termos matriciais

$$\sigma \begin{bmatrix} \bar{N} \\ \bar{Q} \end{bmatrix} = \underbrace{\begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial N} & \frac{\partial f}{\partial Q} \\ \frac{\partial g}{\partial N} & \frac{\partial g}{\partial Q} \end{bmatrix}}_M \begin{bmatrix} \bar{N} \\ \bar{Q} \end{bmatrix}.$$

A equação acima é a equação de autovalores. Para obtê-los, utiliza-se que $\det(\sigma I - M) = 0$, resultando na relação de dispersão

$$\sigma^2 - \left(\frac{\partial f}{\partial N} + \frac{\partial g}{\partial Q} \right) \sigma + \left(\frac{\partial f}{\partial N} \frac{\partial g}{\partial Q} - \frac{\partial f}{\partial A} \frac{\partial g}{\partial N} \right) = 0.$$

Se $\Re(\sigma) < 0$, então o sistema é linearmente estável. E isto acontece se

$$\frac{\partial f}{\partial N} + \frac{\partial g}{\partial Q} < 0 < \frac{\partial f}{\partial N} \frac{\partial g}{\partial Q} - \frac{\partial f}{\partial Q} \frac{\partial g}{\partial N}. \quad (3.2.23)$$

Substituindo as derivadas parciais em (3.2.23) tem-se que

$$r \left(1 - \frac{2N_\infty}{k} - \frac{\mu q_\infty}{r} \right) - (\lambda + \gamma N_\infty) < 0,$$

$$\left(1 - \frac{2N_\infty}{k} - \frac{\mu q_\infty}{r} \right) (\lambda + \gamma N_\infty) - \gamma Q_\infty \mu N_\infty > 0.$$

O diagrama de bifurcação, apresentado na Figura 3.1, exibe o número de células tumorais em equilíbrio em função da dose, em que para um determinado intervalo de q_∞ há duas raízes reais positivas de (3.2.13). Já na Figura 3.2, há somente um valor de N para um determinado valor de q_∞ , isto é, uma única raiz real positiva de (3.2.13).

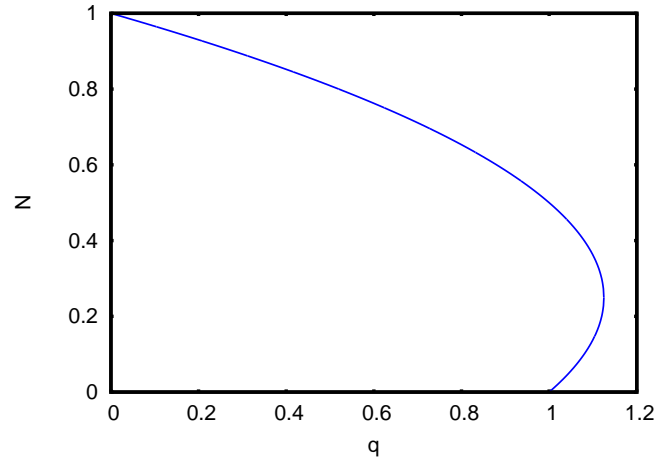


Figura 3.1: Diagrama de bifurcação mostrando como o valor de N (no equilíbrio não-trivial), varia com a dosagem da droga para $\frac{\gamma\theta}{\lambda} < 1$, em que $r = k = \mu = \lambda = 1$ e $\gamma = 0,5$.

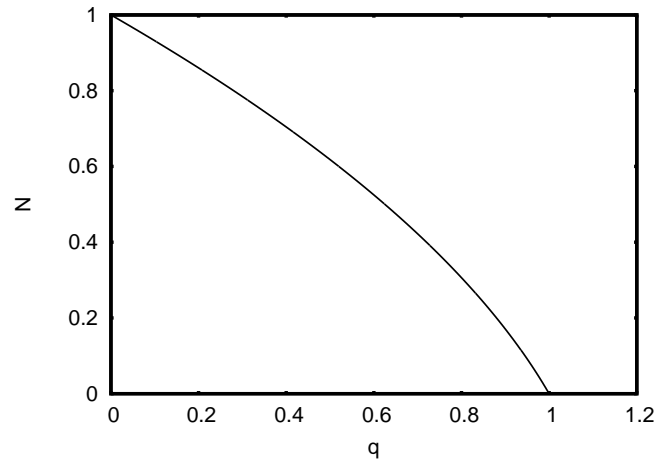


Figura 3.2: Valor de N (no equilíbrio não-trivial) para uma dada dosagem da droga para $\frac{\gamma\theta}{\lambda} > 1$, em que $r = k = \mu = \lambda = 1$ e $\gamma = 2$.

3.3 Modelo em quimioterapia

Se considerarmos uma situação na qual inibição e estímulos angiogênicos estão em equilíbrio, antes de o tratamento se iniciar e, a seguir, que o tratamento se inicia, porém não apresente efeito antiangiogênico e denotando-se o número de células tumorais e normais por N_i ($i = 1, 2$) e a quantidade do agente quimioterápico por Q , temos o seguinte modelo (Rodrigues [82]):

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1} - \frac{\alpha_1 N_2}{k_1} \right) - \frac{\mu N_1 Q}{a + Q} \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{k_2} - \frac{\alpha_2 N_1}{k_2} \right) - \frac{\nu N_2 Q}{b + Q} \\ \frac{dQ}{dt} = q(t) - \lambda Q \end{cases}, \quad (3.3.24)$$

em que o índice $i = 1$ diz respeito à população de células tumorais e $i = 2$ às normais, r_i denota a taxa de crescimento das populações tumoral e normal, k_1 denota a capacidade suporte do tumor após a neovascularização atingir o equilíbrio, k_2 é a capacidade suporte das células normais, α_i o coeficiente de competição interespecífica referente à população i , a e b determinam a velocidade da resposta à droga,

λ é a taxa de decaimento de um dado agente quimioterápico ciclo-inespecífico e μ e ν são as taxas de tratamento das células tumorais e normais, respectivamente, sendo que a taxa de mortalidade *per capita* das células tumorais é dada por $\frac{\mu Q}{a+Q}$.

Pressupomos crescimento logístico para as células normais e tumorais, pois Vaidya & Alexandro-Jr [89] relatam circunstância na qual o modelo logístico é o mais adequado para o ajuste de dados de crescimento para humanos. Para via de administração intravenosa do medicamento, a variação temporal da quantidade de droga é dada pela cinética de primeira ordem (Lüllmann [59]), como dado pela última equação de (3.3.24). Sobre o efeito da droga, consideramos resposta funcional do tipo Michaelis-Menten, pois após uma certa dose, a resposta ao tratamento independe da quantidade de droga. No contexto de modelagem em câncer, Aroesty et al. [3] mostraram que tal saturação permite descrever dinâmica tumoral sobre quimioterapia ciclo-inespecífica. Admitimos ainda que as células são eliminadas pela droga em proporção constante (Skipper et al. [86]).

Para que o tratamento faça sentido, o agente quimioterápico tem que agir com maior intensidade nas células tumorais. Por exemplo, segundo Buick [19], o efeito de droga em linfomas é até 10^4 vezes maior do que em células de medula óssea, donde temos que

$$\mu \gg \nu. \quad (3.3.25)$$

Quanto às taxas de crescimento, temos que o tumor cresce mais rapidamente do que os tecidos normais pelo fato de as células tumorais conseguirem adiar a morte celular programada, chamada apoptose. Se r_i é dado por $r_i = b_i - d_i$, em que b_i é a taxa de divisão celular e d_i é a taxa de morte celular, então do ponto de vista biológico $b_1 \approx b_2$, mas devido à evasão da apoptose das células tumorais, $d_1 < d_2$, implicando

$$r_1 > r_2. \quad (3.3.26)$$

A análise do modelo permite comparar diferentes protocolos de administração de agentes quimioterápicos (pressupondo-se que ao início de tais tratamentos o aporte vascular está em equilíbrio). Assim sendo, para a busca de tratamentos bem sucedidos, é importante entender quais situações provocam o fracasso clínico da quimioterapia. De acordo com Norton [69], são causas deste fracasso:

1. Tumor resistente ao tratamento devido à terapia ser iniciada para tumor de grande volume com baixa fração de crescimento.
2. Tumor não curado devido à administração de doses de intensidades insuficientes para manter a regressão do tumor (devido à regressão relativamente baixa de pequenos tumores).
3. Surgimento de segundo tumor resistente por mutação ou seleção.
4. Tumor resistente ao tratamento devido à administração de dose muito baixa.

5. Tumor resistente ao tratamento porque o intervalo de tempo entre as doses é muito alto.

Dentre as razões listadas anteriormente, 1, 2 e 3 não serão abordadas aqui, já que, no modelo que propomos, não há distinção entre as células tumorais. Os itens 4 e 5 são contemplados aqui, para administração em ciclos. Para tal investigação, a fim de impor condições sobre a cura espontânea do câncer e de modo similar a Freedman & Nani [37] e Pinho et al. [75], postulamos que a eliminação do tumor jamais ocorre na ausência de tratamento, constituindo a chamada *hipótese geral do câncer*.

O modelo para o *caso limite* e sem tratamento da doença é dado por Gatenby [39], ou seja,

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1} - \frac{\alpha_1 N_2}{k_1} \right) \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{k_2} - \frac{\alpha_2 N_1}{k_2} \right) \end{cases}. \quad (3.3.27)$$

Gatenby & Vicent [40] apresentam análise de estabilidade local do sistema (3.3.27). No entanto, procedemos com os resultados a seguir para estabelecer a *hipótese geral do câncer* e comparar os resultados numéricos e constatações biológicas.

A seguir, discutimos e apresentamos detalhadamente os resultados desse modelo, para as situações sem e com tratamento da doença.

3.3.1 Câncer não tratado

As soluções de equilíbrio do sistema (3.3.27) são

- $F_1(0, 0)$ (extinção das células normais e tumorais).
- $F_2(0, k_2)$ (cura espontânea).
- $F_3(k_1, 0)$ (extinção de células normais e persistência do tumor).
- $F_4\left(\frac{\alpha_2 k_1 - k_2}{\alpha_2 \alpha_1 - 1}, \frac{\alpha_1 k_2 - k_1}{\alpha_2 \alpha_1 - 1}\right)$ (coexistência entre as células normais e tumorais).

Biologicamente, temos que $F_1(0, 0)$ e $F_2(0, k_2)$ nunca são observadas, sendo portanto instáveis segundo a *hipótese geral do câncer*. Vejamos sob quais condições isto ocorre.

Os autovalores da matriz jacobiana avaliada em $F_1(0, 0)$ são $r_1 > 0$ e $r_2 > 0$, e então $F_1(0, 0)$ é um nó hiperbólico instável, e como $N_1(0) \neq 0$ e $N_2(0) \neq 0$,

então na ausência de tratamento da doença as células normais e tumorais nunca são extintas simultaneamente.

Os autovalores associados à matriz jacobiana calculada em $F_2(0, k_2)$ são $-r_2$ e $\frac{r_1(k_1 - \alpha_1 k_2)}{k_1}$. Como $-r_2 < 0$, a condição de instabilidade de $F_2(0, k_2)$ é

$$k_1 - \alpha_1 k_2 > 0 \implies 0 < \alpha_1 < \frac{k_1}{k_2}. \quad (3.3.28)$$

Assim, impondo a desigualdade (3.3.28), decorre que a solução de cura espontânea $F_2(0, k_2)$ é ponto de sela hiperbólico e a *hipótese geral do câncer* é garantida. Mesmo que a desigualdade (3.3.28) seja satisfeita, o ponto de equilíbrio de coexistência $F_4\left(\frac{\alpha_2 k_1 - k_2}{\alpha_2 \alpha_1 - 1}, \frac{\alpha_1 k_2 - k_1}{\alpha_2 \alpha_1 - 1}\right)$ é biologicamente viável (possui valores não negativos de N_1 e N_2), se $\alpha_2 \alpha_1 - 1 < 0$ e $\alpha_2 k_1 - k_2 < 0$. Assim, sob a *hipótese geral do câncer*, apresentamos na Figura 3.3 uma simulação numérica na qual as células normais e tumorais coexistem.

3.3.2 Tratamento quimioterápico antineoplásico

Administração contínua

Quando $q(t) = q > 0$, o sistema (3.3.24) torna-se autônomo e possui quatro pontos de equilíbrio, dados por

- $G_1(0, 0, \frac{q}{\lambda})$ (eliminação das células normais e tumorais devido à alta dosagem administrada).
- $G_2(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda})$ (cura da doença através do tratamento quimioterápico neoadjuvante).
- $G_3(\check{N}_1, 0, \frac{q}{\lambda})$ (eliminação das células normais pelo tratamento com persistência do tumor).
- $G_4(\overline{N}_1, \overline{N}_2, \frac{q}{\lambda})$ (coexistência entre células normais e tumorais na presença do tratamento).

Notamos que

$$\check{N}_1 = \frac{k_1(r_1 a \lambda + q(r_1 - \mu))}{r_1(a \lambda + q)}, \quad \check{N}_2 = \frac{k_2(r_2 b \lambda + q(r_2 - \nu))}{r_2(b \lambda + q)}. \quad (3.3.29)$$

Para que $G_2(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda})$ tenha sentido do ponto de vista biológico, temos que

$$\check{N}_2 > 0 \implies 0 < q < \frac{r_2 b \lambda}{\nu - r_2}, \quad \text{com } \nu > r_2. \quad (3.3.30)$$

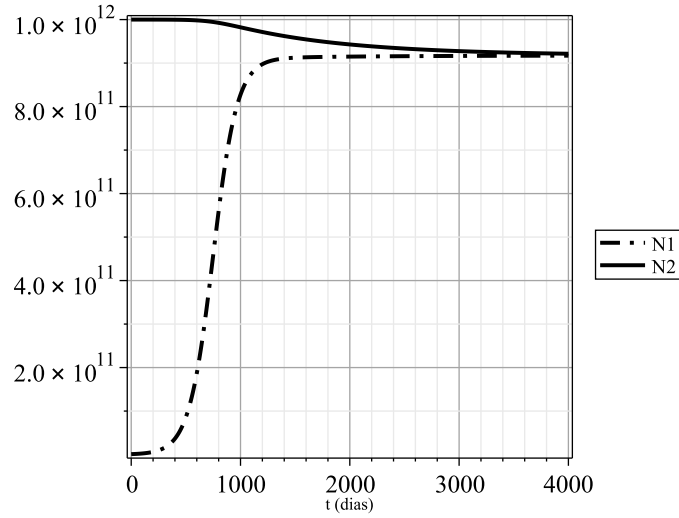


Figura 3.3: Evolução do tumor quando o paciente (humano) não é submetido ao tratamento (sistema (3.3.27)). Condições iniciais: $N_1(0) = 10^9$ células tumorais ($\approx 1\text{cm}$ e clinicamente palpável) e $N_2(0) = 10^{12}$ células normais, em que os valores de $r_1, r_2, k_1, k_2, \alpha_1$ e α_2 são dados na Tabela 3.1. Embora, a simulação seja exibida até 4000 dias, dificilmente o paciente sobreviveria após, aproximadamente, 1500 dias, devido às complicações decorrentes de um tumor de 9×10^{11} células ($\approx 900\text{g}$).

A desigualdade (3.3.30) estabelece um limite superior para a taxa de infusão de droga necessária para a cura. Analogamente, a condição necessária e suficiente para que \check{N}_1 seja positivo em $G_3\left(\check{N}_1, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ é

$$0 < q < \frac{r_1 a \lambda}{\mu - r_1}, \quad \text{com } \mu > r_1. \quad (3.3.31)$$

Avaliada em $G_1\left(0, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$, a matriz jacobiana tem os seguintes autovalores

$$\Theta_1 = \frac{r_1 a \lambda + q(r_1 - \mu)}{a \lambda + q}, \quad \Theta_2 = \frac{r_2 b \lambda + q(r_2 - \nu)}{b \lambda + q}, \quad \Theta_3 = -\lambda. \quad (3.3.32)$$

O ponto de equilíbrio $G_1\left(0, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ tem que ser instável; caso contrário, o tratamento quimioterápico eliminaria as células tumorais e também as células normais. Como $\lambda > 0$, então $\Theta_3 < 0$. Portanto, basta que Θ_1 e/ou Θ_2 seja(m) positivo(s) para que $G_1\left(0, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ seja instável. Assim, se $\Theta_1 > 0$, $G_1\left(0, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ é instável

e $G_3(\check{N}_1, 0, \frac{q}{\lambda})$ tem sentido biológico. Analogamente, se $\Theta_2 > 0$, $G_1(0, 0, \frac{q}{\lambda})$ é instável e $G_2(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda})$ é biologicamente viável.

A seguir, apresentamos sob quais condições o modelo prevê eliminação de tumor pelo tratamento quimioterápico. A matriz jacobiana avaliada em $G_2(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda})$ é dada por

$$\mathbb{J} \left(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda} \right) = \begin{pmatrix} n_{11} & 0 & 0 \\ -\frac{r_2 \check{N}_2 \alpha_2}{k_2} & n_{22} & \frac{-\nu \check{N}_2 \lambda^2 b}{(b\lambda + q)^2} \\ 0 & 0 & -\lambda \end{pmatrix}, \quad (3.3.33)$$

em que

$$n_{11} = \frac{r_1(a\lambda + q)(k_1 - \alpha_1 \check{N}_2) - \mu q k_1}{k_1(a\lambda + q)}$$

e

$$n_{22} = \frac{r_2(b\lambda + q)(k_2 - 2\check{N}_2) - \nu q k_2}{k_2(b\lambda + q)}.$$

O polinômio característico $P(\psi)$ de $\mathbb{N}(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda})$ é dado por

$$P(\psi) = \frac{(\lambda + \psi) R(\psi) D(\psi)}{k_1 k_2 (a\lambda + q)(b\lambda + q)}, \quad (3.3.34)$$

em que

$$R(\psi) = (b\lambda + q) \left(k_2(r_2 - \psi) - 2r_2 \check{N}_2 \right) - \nu q k_2, \quad (3.3.35)$$

$$D(\psi) = (a\lambda + q) \left(k_1(r_1 - \psi) - r_1 \alpha_1 \check{N}_2 \right) - \mu q k_1. \quad (3.3.36)$$

Então, $\psi_1 = -\lambda < 0$ é uma raiz de $P(\psi)$. Os outros autovalores restantes são as duas raízes dos polinômios $R(\psi)$ e $D(\psi)$. Substituindo $\check{N}_2 = \frac{k_2(r_2 b\lambda + q(r_2 - \nu))}{r_2(b\lambda + q)}$ em (3.3.35), obtemos que $\psi_2 = -\Theta_2$ é raiz de $R(\psi)$. Deste modo, se a desigualdade $\nu > r_2$ for verificada, então $\psi_2 < 0$. O terceiro autovalor ψ_3 é encontrado substituindo-se (3.3.29) em (3.3.36), a saber

$$\psi_3 = \frac{\mathcal{A}q^2 + \mathcal{B}q + \mathcal{C}}{k_1 r_2 (a\lambda + q)(b\lambda + q)}, \quad (3.3.37)$$

em que

$$\mathcal{A} = r_2 k_1 (r_1 - \mu) + \alpha_1 k_2 r_1 (\nu - r_2), \quad (3.3.38)$$

$$\mathcal{B} = (a + b) (r_1 r_2 \lambda (k_1 + \alpha_1 k_2)) + \lambda (r_1 a \nu \alpha_1 k_2 - r_2 b \mu k_1), \quad (3.3.39)$$

$$\mathcal{C} = r_1 r_2 a b \lambda^2 (k_1 - \alpha_1 k_2). \quad (3.3.40)$$

Para que o ponto de equilíbrio $G_2 \left(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda}\right)$ seja localmente assintoticamente estável, além da condição $\nu > r_2$, ψ_3 tem que negativo. Assim, utilizando (3.3.37), desejamos que

$$\frac{\mathcal{A}q^2 + \mathcal{B}q + \mathcal{C}}{k_1 r_2 (a\lambda + q)(b\lambda + q)} < 0 \implies \mathcal{A}q^2 + \mathcal{B}q + \mathcal{C} < 0. \quad (3.3.41)$$

Substituindo (3.3.38)–(3.3.40) em (3.3.41), temos que $\mathcal{D}\alpha_1 - \mathcal{E} < 0$, em que

$$\mathcal{D} = -r_1 k_2 (a\lambda + q)(r_2(b\lambda + q) - \nu q), \quad (3.3.42)$$

$$\mathcal{E} = -r_2 k_1 (b\lambda + q)(r_1(a\lambda + q) - \mu q), \quad (3.3.43)$$

resultando em

$$\mathcal{D}\alpha_1 < \mathcal{E}. \quad (3.3.44)$$

Para analisar a desigualdade (3.3.44), faz-se necessário estudar separadamente as situações nas quais $\mathcal{D} > 0$ e $\mathcal{D} < 0$. Da equação (3.3.42),

$$\mathcal{D} > 0 \iff \frac{\nu q}{r_2(b\lambda + q)} < 1, \quad (3.3.45)$$

$$\mathcal{D} < 0 \iff \frac{\nu q}{r_2(b\lambda + q)} > 1. \quad (3.3.46)$$

Quanto a \mathcal{E} , temos que

$$\mathcal{E} > 0 \iff \frac{\mu q}{r_1(a\lambda + q)} < 1, \quad \mathcal{E} < 0 \iff \frac{\mu q}{r_1(a\lambda + q)} > 1. \quad (3.3.47)$$

- **Análise do caso em que $\mathcal{D} > 0$**

Se $\mathcal{D} > 0$ e $\mathcal{E} > 0$, então

$$0 < \alpha_1 < \frac{\mathcal{E}}{\mathcal{D}}, \quad (3.3.48)$$

em que

$$\frac{\mathcal{E}}{\mathcal{D}} = \frac{r_2 k_1 (b\lambda + q)(r_1(a\lambda + q) - \mu q)}{r_1 k_2 (a\lambda + q)(r_2(b\lambda + q) - \nu q)}.$$

Assim, para $\frac{\mathcal{E}}{\mathcal{D}} \geq \frac{k_1}{k_2}$, se a condição dada em $\nu > r_2$ é satisfeita, então sob a *hipótese geral do câncer* o ponto fixo de cura $G_2 \left(0, k_2, \frac{q}{\lambda}\right)$ é localmente assintoticamente estável. Se $0 < \frac{\mathcal{E}}{\mathcal{D}} < \frac{k_1}{k_2}$, a *hipótese geral do câncer* provê uma condição necessária para a cura da doença. Neste caso, $G_2 \left(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda}\right)$ é localmente assintoticamente estável se as desigualdades $\nu > r_2$ e (3.3.48) são satisfeitas. Para $\mathcal{D} > 0$ e $\mathcal{E} < 0$ $G_2 \left(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda}\right)$ é instável, já que neste caso a desigualdade (3.3.48) não pode ser satisfeita para α positivo.

- **Análise do caso em que $\mathcal{D} < 0$**

Se $\mathcal{D} < 0$, então

$$\alpha_1 > \frac{\mathcal{E}}{\mathcal{D}}. \quad (3.3.49)$$

Quando $\mathcal{D} < 0$ e $\mathcal{E} < 0$, $\frac{\mathcal{E}}{\mathcal{D}} > 0$ e para $\frac{\mathcal{E}}{\mathcal{D}} < \frac{k_1}{k_2}$, $G_2(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda})$ é localmente assintoticamente estável se as desigualdades $\nu > r_2$, (3.3.28) e (3.3.49) forem satisfeitas. Tais desigualdades combinadas resultam em

$$\frac{\mathcal{E}}{\mathcal{D}} < \alpha_1 < \frac{k_1}{k_2}. \quad (3.3.50)$$

Quando $\mathcal{D} < 0$ e $\mathcal{E} < 0$, se $\frac{\mathcal{E}}{\mathcal{D}} \geq \frac{k_1}{k_2}$, então sob a *hipótese geral do câncer* $G_2(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda})$ é instável. Se $\mathcal{D} < 0$ e $\mathcal{E} > 0$, então $\frac{\mathcal{E}}{\mathcal{D}} < 0$. Ainda assim se a desigualdade $\nu > r_2$ é verificada, então $G_2(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda})$ é localmente assintoticamente estável.

A seguir descrevemos, através do modelo apresentado, a *hipótese log-kill* e tratamentos que resultam em fracassos clínicos.

Administração em ciclos

Nas simulações numéricas exibidas na Figura 3.4, utilizamos os parâmetros listados na Tabela 3.1.

Em particular, nas Figuras 3.4(a)–(b), observamos que o modelo proposto para tratamento em ciclos apresenta eliminação de células tumorais em proporção constante, assim como postula a *hipótese log-kill*. Estes resultados quantitativos para ciclofosfamida são similares ao de Stamatakos et al. [88] para a epirrubicina, diferindo-se apenas pela ausência de flutuações no número de células tumorais, que não foram encontradas, pois, ao contrário de Stamatakos et al. [88], além nosso modelo ser determinístico, é também contínuo.

Na Figura 3.4, comparamos o *protocolo padrão* com outro protocolo cuja dosagem é mais baixa, explicando assim por que baixas doses implicam no fracasso terapêutico. Na Figura 3.5, exibimos simulação de dois ciclos utilizados na prática clínica: infusão a cada 3 semanas - *protocolo padrão* e de outro protocolo cujo ciclo é maior (4 semanas), sendo que não há diferença considerável entre os tamanhos mínimos do tumor em cada protocolo.

Podemos afirmar, portanto, que não há diferença clínica para infusão a cada 3 ou 4 semanas. Entretanto, se o ciclo tem duração relativamente grande, então ocorre o fracasso do tratamento, pois, neste caso, cada ciclo eliminaria apenas uma proporção relativamente pequena de células tumorais que surgiriam no período.

Tabela 3.1: Parâmetros das simulações numéricas para câncer humano, sem dinâmica angiogênica.

Parâmetro	Valor	Unidade	Referência/comentário
r_1	10^{-2}	dia ⁻¹	Spratt et al. [87]
r_2	10^{-3}	dia ⁻¹	$r_2 < r_1$ (ver (3.3.26))
k_1	10^{12}	células	Spratt et al. [87] e Weinberg [91]
k_2	10^{12}	células	$k_2 \sim k_1$
α_1	9×10^{-2}	-	$\alpha_1 < \frac{k_1}{k_2}$ (<i>hipótese geral do câncer</i>)
α_2	9×10^{-2}	-	valor assumido §
μ	8	dia ⁻¹	valor assumido §
ν	8×10^{-2}	dia ⁻¹	$\nu \ll \mu$ (ver (3.3.25))
λ	4, 16	dia ⁻¹	Baxter [8] †
a	2×10^3	mg	valor assumido §
b	5×10^6	mg	valor assumido §

†O valor de λ foi calculado a partir da meia-vida de 4 horas da ciclofosfamida (Baxter [8]).

§Não encontramos referências de medidas experimentais para tais parâmetros. Assim sendo, adotamos valores segundo a ordem de grandeza das interações célula-célula e célula-droga.

3.3.3 Comentários finais

O modelo de equações diferenciais ordinárias que exibimos captura a característica *log-kill* dos tratamentos nos quais há administração de apenas *um* dado agente quimioterápico ciclo-inespecífico. Utilizando dados experimentais para alguns parâmetros no modelo, verificamos que o efeito *log-kill* ocorre também para o modelo logístico. Através da análise de estabilidade, concluímos ainda que, tanto para o caso não tratado da doença, como para o quimioterapia antineoplásica, a lei de crescimento logística implica soluções de equilíbrio biologicamente viáveis. Para a administração contínua da droga, todas as condições de estabilidade da solução de cura dependem da taxa de infusão da droga. Assim sendo, o fluxo de infusão de droga determina a cura do tumor ou apenas a sua redução parcial.

Para administração em ciclos, obtivemos resultado qualitativo para ciclofosfamida análoga à simulação dada pelo modelo discreto multiescala de Stamatakos et al. [88] para o tratamento quimioterápico neoadjuvante do câncer de mama com epirrubicina, mas para um modelo contínuo e mais simples.

O modelo de tratamento quimioterápico neoadjuvante aqui introduzido permite comparar diferentes protocolos, quanto à dose administrada e intervalo entre as dosagens. Assim como descrito por Norton [69], as simulações numéricas apresentadas apontam que o fracasso terapêutico ocorre devido a administração de baixa dose ou longo intervalo de tempo entre as infusões do agente quimioterápico.

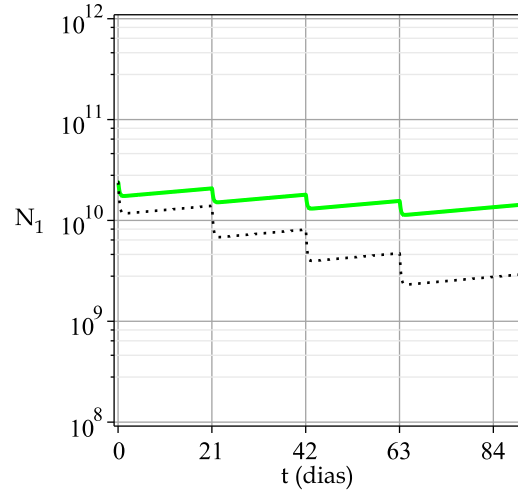


Figura 3.4: Condições iniciais: $N_1(0) = 2,4 \times 10^{10}$ células tumorais, $N_2(0) = 10^{12}$ células normais e $Q(0) = 0$, e valores dos parâmetros contidos na Tabela 3.1. Tratamento quimioterápico neoadjuvante mal sucedido devido a administração de dose muito baixa (linha contínua), em que a curva com linha tracejada representa o *protocolo padrão*. O ciclo $T + \tau$ entre as infusões é de 21 dias e o tempo τ de infusão 3 horas ($1/8$ dia). Dose da droga: 370 mg de ciclofosfamida; velocidade de infusão $q = 8 \times 370\text{mg}/\text{dia}$.

3.4 Exercícios

1. Resolva a equação (3.1.2) para $c(t) = c_0$ (constante) e obtenha a equação (3.1.3).
2. Seja

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1}\right) - r_1 \frac{\alpha_1}{k_1} N_1 N_2 - \mu_1 Q r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1}\right) \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{k_2}\right) - r_2 \frac{\alpha_2}{k_2} N_1 N_2 - \mu_2 Q r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{k_2}\right) \\ \frac{dQ}{dt} = q(t) - \lambda Q \end{cases} .$$

Há quatro pontos de equilíbrio, sendo três deles dados por $V_1(0, 0, q/\lambda)$, $V_2(0, k_2, q/\lambda)$ e $V_3(k_1, 0, q/\lambda)$. Estude a estabilidade destes pontos de equilíbrio,

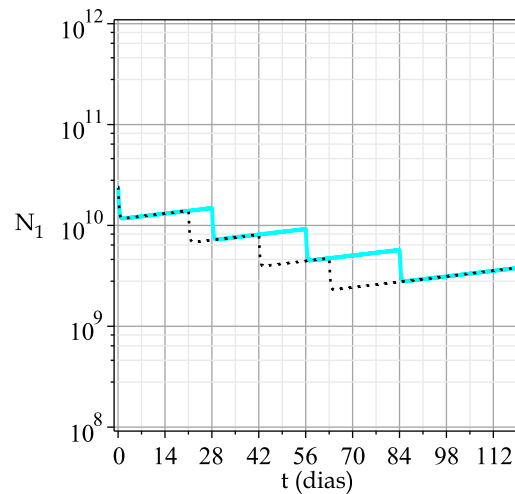


Figura 3.5: Condições iniciais: $N_1(0) = 2,4 \times 10^{10}$ células tumorais, $N_2(0) = 10^{12}$ células normais e $Q(0) = 0$, e valores dos parâmetros contidos na Tabela 3.1. Comparação entre tratamento quimioterápico neoadjuvante para ciclo de 28 dias (linha contínua) e *protocolo padrão*, no qual o ciclo dura 21 dias. Praticamente não há diferença de tamanho do tumor; do ponto de vista clínico, tais protocolos resultam na mesma resposta do paciente à terapia.

considerando todos os parâmetros positivos.

3. Considerando o modelo proposto por Byrne [22] dado por

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1}\right) - \mu_1 Q N_1 \\ \frac{dQ}{dt} = q - \lambda Q - \gamma Q N_1 \end{cases} .$$

com todos os parâmetros positivos. Encontre os pontos de equilíbrio desse modelo e analise sua estabilidade.

4. Construa um algoritmo para solução numérica do sistema de equações (3.3.24) que simule o tratamento quimioterápico quando este é administrado em ciclos (neste caso, $q(t)$ é descontínua). Implemente-o, utilizando uma linguagem de programação de sua preferência e então reproduza os resultados da Figuras 3.4. *Dica:* Faça uma adaptação do Método de Runge-Kutta de 4a. ordem,

inserindo uma sentença condicional *if* para $q(t)$ (ver equação 3.0.1), afim de “controlar” suas descontinuidades.

Bibliografia

- [1] J. A. Adam and N. Bellomo. “A survey of models for tumor-immune systems dynamics”, Birkhäuser, Boston, 1997.
- [2] R. P. Araujo and D. L. S. McElwain. A history of the study of solid tumour growth: the contribution of mathematical modelling, *Bulletin of Mathematical Biology*, **66(5)** (2004), 1039–1091.
- [3] J. Aroesty, T. Lincoln, N. Shapiro and G. Boccia. Tumor growth and chemotherapy: mathematical methods, computer simulations, and experimental foundations, *Mathematical Biosciences*, **17(3-4)** (1973), 243–300.
- [4] Z. Bajzer and S. V. Pavlovic. Mathematical modeling of tumor growth kinetics, in “A survey of models for tumor-immune system dynamics”, (J. A. Adam and N. Bellomo, eds.), pp 89–133, Birkhäuser, Boston, 1996.
- [5] R. C. Bassanezi. “Ensino-aprendizagem com modelagem matemática”, Editora Contexto, São Paulo, 2002.
- [6] R. C. Bassanezi e W. C. Ferreira Jr. “Equações diferenciais com aplicações”, Editora Harbra Ltda, São Paulo, 1988.
- [7] R. C. Bassanezi, M. F. Leite e O. Rettori. Um estudo evolutivo de tumores sólidos, *Biomatemática IV*, **4** (1994), pp. 1–7.
- [8] Baxter. Genuxal (ciclofosfamida), em Alamtec (ed.), “Guia prático de prescrição e consulta”, p. 197, Aquaprint, São Paulo, 2005.
- [9] R. E. Bellman. “Mathematical methods in medicine“, World Scientific Publishing Co. Inc., River Edge, 1983.
- [10] L. Bello, G. Carrabba, C. Giussani, V. Lucini, F. Cerutti, F. Scaglione, J. Landré, M. Pluderi, G. Tomei, R. Villani, R. S. Carroll, P. M. L. Black, and A. Bikfalvi. Low-dose chemotherapy combined with an antiangiogenic

- drug reduces human glioma growth in vivo, *Cancer Research*, **61(20)** (2001), 7501–7506.
- [11] N. Bellomo, M. Chaplain and E. De Angelis (eds.). “Selected topics in cancer modeling: genesis, evolution, immune competition, and therapy”, Birkhäuser, Boston, 2000.
- [12] L. Bertalanffy. A quantitative theory of organic growth (inquiries on growth laws II), *Human Biology*, **10(2)** (1938), 181–213.
- [13] E. M. A. Bonassa. “Enfermagem em quimioterapia”, Livraria Atheneu Editora, São Paulo, 1992.
- [14] M. Bordonaro, D. L. Lazarova, L. H. Augenlicht and A. C. Sartorelli. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population, *International Journal of Cancer*, **97(1)** (2002), 72–81.
- [15] Brasil. Bases do tratamento, em Inca (ed.), “Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração de ensino”, pp. 57, 414, 449, INCA, Rio de Janeiro, 2008.
- [16] Brasil. Estimativas 2010: Incidência de câncer no Brasil, INCA, Rio de Janeiro, 2010.
- [17] N. F. Britton. “Essential mathematical biology”, Springer Verlag, London, 2002.
- [18] T. Browder, C. E. Butterfield, B. M. Kräling, B. Shi, B. Marshall, M. S. O’Reilly and J. Folkman. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer, *Cancer Research*, **60(7)** (2000), 1878–1886.
- [19] R. N. Buick. Cellular basis of chemotherapy, in R. T. Dorr, D. D. Von Hoff and M. D. Von Hoff (eds.), “Cancer chemotherapy handbook”, Appleton & Lange, p.9, 1980.
- [20] T. G. Burish, M. P. Carey, M. G. Krozely and F. A. Greco. Conditioned side effects induced by cancer chemotherapy: prevention through behavioral treatment, *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, **55(1)** (1987), 42–48.
- [21] F. Bussolino, M. Arese, E. Audeo, E. Giraudo, S. Marchió, S. Mitola, L. Primo and G. Serini. Biological aspects of tumour angiogenesis, in L. Preziosi (ed.), “Cancer modelling and simulation”, pp. 1–22, Chapman & Hall/CRC Press, Florida, 2003.

- [22] H. M. Byrne. Modelling avascular tumour growth, in L. Preziosi (ed.), “Cancer Modelling and Simulation”, pp. 75–120, Chapman & Hall/CRC Press, Florida, 2003.
- [23] H. M. Byrne, T. Alarcon, M. R. Owen, S. D. Webb and P. K. Maini. Modelling aspects of cancer dynamics: a review, *Philosophical Transactions of the Royal Society A*, **364** (2006), 1563–1578.
- [24] M. A. J. Chaplain. Mathematical modelling of angiogenesis, *Journal of Neuro-Oncology*, **50** (2000), 37–51.
- [25] J. E. Cohen. Mathematics is biology’s next microscope, only better; biology is mathematics’ next physics, only better, *PLoS Biology*, **2(12)** (2004), 2017–2023.
- [26] M. I. S. Costa. “Modelos de dinâmica celular e tumoral e tratamentos quimioterápicos”, LNCC, Rio de Janeiro, 2003.
- [27] T. S. Deisboeck and G. S. Stamatakos. “Multiscale cancer modeling”, CRC Press, London, 2011.
- [28] A. D’Onofrio and A. Gandolfi. Tumour eradication by antiangiogenic therapy: analysis and extensions of the model by Hahnfeldt et al. (1999), *Mathematical Biosciences*, **191(2)** (2004), 159–184.
- [29] W. D. Drechsel. Tumour physics, *Mathematical Biosciences*, **213(2)** (2008), 135–140.
- [30] M. M. Eisen. “Mathematical models in cell biology and cancer chemotherapy”, Springer-Verlag, Berlin, 1979.
- [31] N. Ferrara and H. P. Gerber. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis, *Acta Haematologica*, **106(4)** (2001), 148–156.
- [32] J. C. Panetta and K. R. Fister. Optimal control applied to competing chemotherapeutic cell-kill strategies, *SIAM Journal on Applied Mathematics*, **63(6)** (2003), 1954–1971.
- [33] J. Folkman. Tumor angiogenesis: therapeutic implications, *New England Journal of Medicine*, **285(21)** (1971), 1182–1186.
- [34] J. Folkman. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease, *Nature Medicine*, **1(1)** (1995), 27–31.
- [35] J. Folkman. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis, *Seminars in Oncology*, **6(suppl 16)** (2002), pp. 15–18.

- [36] L. M. Franks and N. M. Teich. “Introdução à biologia celular e molecular do câncer”, Roca, São Paulo, 1990.
- [37] H. I. Freedman and F. K. Nani. “A mathematical model of cancer treatment by chemotherapy”, *Preprint*, 1998.
- [38] M. Galach. Dynamics of the tumor-immune system competition—the effect of time delay, *International Journal of Applied Mathematics and Computer Science*, **13(3)** (2003), 395–406.
- [39] R. A. Gatenby. Application of competition theory to tumour growth: implications for tumour biology and treatment, *European Journal of Cancer*, **32A(4)** (1996), 722–726.
- [40] R. A. Gatenby and T. L. Vincent. Application of quantitative models from population biology and evolutionary game theory to tumor therapeutic strategies, *Molecular Cancer Therapeutics*, **2(9)** (2003), 919–927.
- [41] R. A. Gatenby. A change of strategy in the war on cancer, *Nature*, **459(7246)** (2009), 508–509.
- [42] T. A. Gilewski and L. Norton. Norton-Simon hypothesis, em M. Perry (ed.), “The chemotherapy source book”, pp. 7–20, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008.
- [43] C. H. Graham and P. K. Lala. Mechanisms of placental invasion of the uterus and their control, *Biochemistry and Cell Biology*, **70(10-11)** (1992), 867–874.
- [44] A. Habr-Gama, R. O. Perez, I. Proscurshim, R. M. N. Santos, D. Kiss, J. Gama-Rodrigues and I. Ceconello. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome?, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **71(4)** (2008), 1181–1188.
- [45] P. Hahnfeldt, J. Folkman and L. Hlatky. Minimizing long-term tumor burden: the logic for metronomic chemotherapeutic dosing and its antiangiogenic basis, *Journal of Theoretical Biology*, **220(4)** (2003), 545–554.
- [46] P. Hahnfeldt, D. Panigrahy, J. Folkman and L. Hlatky. Tumor development under angiogenic signaling: a dynamical theory of tumor growth, treatment response, and postvascular dormancy, *Cancer Research*, **59(19)** (1999), 4770–4775.

- [47] D. Hanahan, G. Bergers and E. Bergsland. Less is, more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice, *Journal of Clinical Investigation*, **105(8)** (2000), 1045–1047.
- [48] A. Hastings. “Population biology: concepts and models”, Springer, Berlin, 1998.
- [49] A. Herman. “Towards a general model for solid tumor growth”, *Preprint*, 2002.
- [50] N. H. G. Holford and L. B. Sheiner. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling in vivo, *CRC, Critical Reviews in Bioengineering*, **5(4)** (1981), 273–322.
- [51] F. C. Hoppensteadt and J. D. Murray. Threshold analysis of a drug use epidemic model, *Mathematical Biosciences*, **53(1-2)** (1981), 79–87.
- [52] D. S. Jones, M. J. Plank and B. D. Sleeman. “Differential equations and mathematical biology”, 2nd ed, Chapman & Hall CRC, London, 2010.
- [53] R. S. Kerbel. Tumor angiogenesis: past, present and the near future, *Carcinogenesis*, **21(3)** (2000), 505–515.
- [54] R. S. Kerbel and B. A. Kamen. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy, *Nature Reviews Cancer*, **4(6)** (2004), 423–436.
- [55] M. Kohandel, S. Sivaloganathan and A. Oza. Mathematical modeling of ovarian cancer treatments: sequencing of surgery and chemotherapy, *Journal of Theoretical. Biology*, **242(1)** (2006), 62–68.
- [56] N. L. Komarova. Mathematical modeling of tumorigenesis: mission possible, *Current Opinion in Oncology*, **17(1)** (2005), 39–43.
- [57] W. Krabs and S. Pickl. An optimal control problem in cancer chemotherapy, *Applied Mathematics and Computation*, **217(3)** (2010), 1117–1124.
- [58] A. Lotka. Meeting on the problem of forecasting city populations with special reference to New York city, *Journal of the American Statistical Association*, **20** (1925), 569–570.
- [59] H. Lüllmann, A. Ziegler, K. Mohr and D. Bieger. “Color atlas of pharmacology”, Thieme Medical Pub, New York, 2000.
- [60] D. Mackenzie. Mathematical modeling and cancer, *SIAM News*, **37(1)** (2004), 1–3.

- [61] T. Malthus. “An essay on the principle of population”, J. Johnson, in St Paul’s Church-Yard, London, 1798.
- [62] S. Man, G. Bocci, G. Francia, S. K. Green, S. Jothy, D. Hanahan, P. Bohlen, D. J. Hicklin, G. Bergers and R. S. Kerbel. Antitumor effects in mice of low-dose (metronomic) cyclophosphamide administered continuously through the drinking water, *Cancer Research*, **62(10)** (2002), 2731–2735.
- [63] N. V. Mantzaris, S. Webb and H. G. Othmer. Mathematical modeling of tumor-induced angiogenesis, *Journal of Mathematical Biology*, **49(2)** (2004), 111–187.
- [64] R. Martin and K. L. Teo. “Optimal control of drug administration in cancer chemotherapy”, World Scientific, Singapore, 1993.
- [65] S. Michelson, A. S. Glicksman and J. T. Leith. Growth in solid heterogeneous human colon adenocarcinomas: comparison of simple logistical models, *Cell Proliferation*, **20(3)** (1987), 343–355.
- [66] S. Michelson and J. T. Leith. Positive feedback and angiogenesis in tumor growth control, *Bulletin of Mathematical Biology*, **59(2)** (1997), 233–254.
- [67] R. D. Mosteller. Simplified calculation of body-surface area, *New England Journal of Medicine*, **317(17)** (1987), 1098.
- [68] J. D. Murray. “Mathematical biology I: an introduction”, Springer-Verlag, New York, 2002.
- [69] L. Norton. Introduction, in R. T. Silver, R. D. Lauper, C. I. Jarowski (eds.), *A synopsis of cancer chemotherapy*, p. 24, Yorke Medical Books, New York, 1987.
- [70] L. Norton and R. Simon. The Norton-Simon hypothesis revisited, *Cancer Treatment Reports*, **70(1)** (1986), 163–169.
- [71] J. C. Panetta. A mathematical model of periodically pulsed chemotherapy: tumor recurrence and metastasis in a competitive environment, *Bulletin of Mathematical Biology*, **58(3)** (1996), 425–447.
- [72] J. C. Panetta. A mathematical model of drug resistance: heterogeneous tumors, *Mathematical Biosciences*, **147(1)** (1998), 41–61.
- [73] A. J. Perumpanani and J. Norbury. Numerical interactions of random and directed motility during cancer invasion, *Mathematical and Computer Modelling*, **30(7-8)** (1999), 123–133.

- [74] C. Phipps. “Combination of chemotherapy and antiangiogenic therapies: a mathematical modelling approach”, Msc. Dissertation, University of Waterloo, 2009.
- [75] S. T. R. Pinho, H. I. Freedman and F. K. Nani. A chemotherapy model for the treatment of cancer with metastasis, *Mathematical and Computer Modelling*, **36(7-8)** (2002), 773–803.
- [76] M. J. Plank. “Cell-based models of tumor angiogenesis”, PhD. Thesis, Department of Applied Mathematics, The University of Leeds, 2003.
- [77] K. R. Popper. “A lógica da pesquisa científica”, Editora Cultrix, São Paulo, 2007.
- [78] L. Preziosi. (ed.) “Cancer modelling and simulation”, Chapman & Hall/CRC Press, Boca Raton, 2003.
- [79] E. A. Reis, L. B. L. Santos and S. T. R. Pinho. A cellular automata model for avascular solid tumor growth under the effect of therapy, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, **388(7)** (2009), 1303–1314.
- [80] M. Retsky. Letter to the editor, *Journal of Theoretical Biology*, **229(3)** (2004), 289.
- [81] V. Rocha. “Modelagem matemática de tumores”, Trabalho de conclusão de curso, Unesp, IBB, 2006.
- [82] D. S. Rodrigues. “Modelagem matemática em câncer: dinâmica angiogênica e quimioterapia anti-neoplásica”, Dissertação de mestrado, Unesp, IBB, 2011.
- [83] D. S. Rodrigues, P. F. A. Mancera e S. T. R. Pinho. Quimioterapia antineoplásica e modelagem matemática, em *Anais do CNMAC resumos*. XXXIII Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional, Águas de Lindóia, SBMAC, 2010.
- [84] G. M. Sidel, L. A. Liotta and J. Kleinerman. System dynamics of a metastatic process from an implanted tumor, *Journal of Theoretical Biology*, **56(2)** (1976), 417–434.
- [85] F. M. Schaebel. Concepts for systematic treatment of micrometastases, *Cancer*, **35** (1975), 15–24.
- [86] H. E. Skipper, F. M. Schaebel Jr. and W. S. Wilcox. Experimental evaluation of potential anticancer agents XIII: on the criteria and kinetics associated with curability of experimental leukemia, *Cancer Chemotherapy Reports*, **35** (1964), 1–111.

- [87] J. S. Spratt, J. S. Meyer and J. A. Spratt. Rates of growth of human neoplasms: part II, *Journal of Surgical Oncology*, **61(2)** (1996), 68–73.
- [88] G. S. Stamatakos, E. A. Kolokotroni, D. D. Dionysiou, E. Georgiadi and C. Desmedt. An advanced discrete state-discrete event multiscale simulation model of the response of a solid tumor to chemotherapy: mimicking a clinical study, *Journal of Theoretical Biology*, **266(1)** (2010), 124–139.
- [89] V. G. Vaidya and F. J. Alexandro Jr. Evaluation of some mathematical models for tumor growth, *International Journal of Bio-medical Computing*, **13(1)** (1982), 19–35.
- [90] P. F. Verhulst. Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement, *Corr. Math. et Phys*, **10** (1838), 113–117.
- [91] R. A. Weinberg. “A biologia do câncer”, tradução de B. Selbach et al., Artmed, Porto Alegre, 2008.
- [92] R. A. Weinberg. Uma célula renegada: como o câncer começa. Rocco, Rio de Janeiro, 2000.
- [93] T. E. Wheldon. “Mathematical models in cancer research”, Adam Hilger, Bristol, 1988.
- [94] World Health Organization. World Cancer Report, 2008. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2009.
- [95] J. A. Winkler. “A mathematical model of competition for nutrients between malignant and secondary tumors”, Honor Thesis, Department of Mathematics and Statistics, Arizona State University, 2000.
- [96] D. Wodarz e N. L. Komarova. “Computational biology of cancer: lecture notes and mathematical modeling”, World Scientific, New Jersey, 2005.

Índice

- Growth Factors*, GF, 16
Tumor Inhibitor Factors, TIF, 23
Tumoral Angiogenic Factors, TAF, 23
Vascular Endotelial Growth Factors, VEGF,
22
Log-kill, 47
- Angiogênese, 22, 27
Angiogênese tumoral, 16
- Bifurcação, 49
- Células endoteliais, 16, 22
Células tronco, 17
Câncer, 13, 15, 28
Capacidade suporte, 30
Carcinogênese, 17
Cinética celular, 19
Cirurgia, 47
Competição intraespecífica, 30
Crescimento exponencial, 29
- Diagrama de bifurcação, 52
DNA, 16, 28
- Equilíbrio estável, 35
Estroma, 20
- Farmacocinética, 41
Farmacodinâmica, 41
- Gene p53, 18
- Hipótese geral do câncer, 55
- Hipóxia, 40
- Ísoclinas, 37, 44
- Metástase, 16, 20, 21, 27
Michaelis-Menten, 47
Modelagem matemática, 27
Modelo de competição, 35
Modelo de Gompertz, 31
Modelo de von Bertalanffy, 31
Modelo exponencial, 29
Modelo logístico, 30
Modelo NS, 47
Mutação, 18
- Neoplasia, 15, 24
- Oncogênese, 17
- Parênquima, 20
Persistência do tumor, 55
Poliqimioterapia, 24
Ponto de inflexão, 30
Protocolo convencional, 25
Protocolos quimioterápicos antiangiogênicos,
25
- Quimioterápico ciclo-específico, 25, 46
Quimioterápico ciclo-inespecífico, 25, 46,
61
- Quimioterapia, 19, 24
Quimioterapia metronômica, 25
Quimioterapia Neoadjuvante, 24

Quimioterapia Adjuvante, 24
Quimioterapia Curativa, 24
Quimioterapia Paliativa, 24
Quimioterapia Potencializadora, 24

Radioterapia, 19

Relação de dispersão, 51

Terapias antiangiogênicas, 25

Tumor, 15

Tumor benigno, 15, 20

Tumor maligno, 16, 20

Tumor sólido, 22, 28, 32

Tumorigênese, 28