

# MODELAGEM MATEMÁTICA PARA ESTUDO DO CRESCIMENTO TUMORAL E A RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS ANTI-NEOPLÁSICOS

Márcia Cristina Inoue, [inoue.marcia@gmail.com](mailto:inoue.marcia@gmail.com), Instituto de Matemática, Estatística e Ciência da Computação (IMECC), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

## OBJETIVO

O objetivo principal deste trabalho foi o de estudar modelos matemáticos que analisam o efeito do fenômeno da fármaco-resistência e dos efeitos da quimioterapia do câncer.

## INTRODUÇÃO

Na programação de um tratamento anti-tumoral é fundamental para o oncólogo clínico conhecer os mecanismos que regulam a destruição celular operada por via farmacológica. Dos dados experimentais "in vitro" e das análises dos resultados terapêuticos obtidos no tratamento das diversas neoplasias, observamos que, da relação entre os fármacos empregados, o esquema e a modalidade de tratamento são os pontos fundamentais para se obter um sucesso terapêutico, e é por isso que o conhecimento da citocinética tumoral e a modalidade de ação dos fármacos são de fundamental importância para quem efetua a terapia médica dos tumores.

## O MODELO

O modelo estudado trata-se de um sistema não-linear sujeito a impulsos a tempos fixos dado por:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = Ax + P(x), t \neq t_i = iT, i=1,2,3,\dots \\ \Delta x \Big|_{t=iT} = I_i(x) = Bx \end{cases}$$

$$B = \begin{bmatrix} -F & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \quad A = \begin{bmatrix} r_s(1-\alpha) & 0 \\ r_r\alpha & r_r \end{bmatrix} \quad P(x) = \begin{bmatrix} -r_s(1-\alpha)kS(S+R) \\ -(r_rR + \alpha r_s S)k(S+R) \end{bmatrix}$$

$N(t)$  = tamanho do tumor no tempo  $t$ .

$S(t)$  = número de células sensíveis no tempo  $t$ .

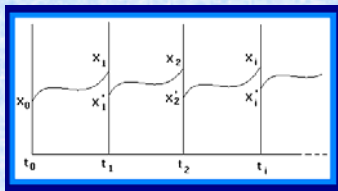
$R(t)$  = número de células resistentes no tempo  $t$ .

$r_s$  e  $r_r$  - taxas de crescimento das células tumorais sensíveis e resistentes, respectivamente.

$\alpha$  - taxa de mutação das células sensíveis para células resistentes.

$F$  - fração pela qual a população é reduzida após a aplicação do fármaco.

$N = R + S$ .



## SUPOSIÇÕES DO MODELO

Para o problema assumimos que:

- O tumor tem um crescimento logístico.
- As populações  $S$  e  $R$  estão em competição.
- As populações de  $S$  (fenótipo sensível) para  $R$  (fenótipo resistente) são estáveis e tem uma frequência constante  $\alpha$  entre 0 e 1.

O tumor não pode ultrapassar o tamanho máximo de  $10^{12}$  (=1/kg) células (aproximadamente 1Kg de massa tumoral).

As células sensíveis são eliminadas instantaneamente após a aplicação do fármaco.

Durante o intervalo entre as aplicações consideramos que as células retomam o crescimento de acordo com sua cinética.

As células sensíveis são reduzidas por uma fração constante  $F$  a cada aplicação.

A droga é administrada repetidamente na mesma dose em intervalos constantes de  $T$  dias.

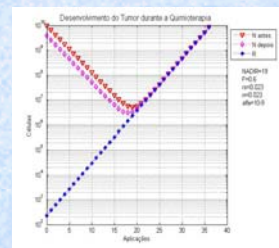
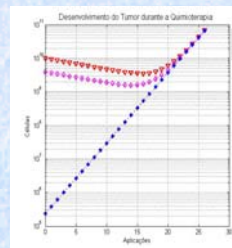
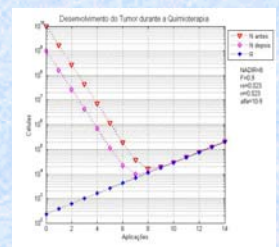
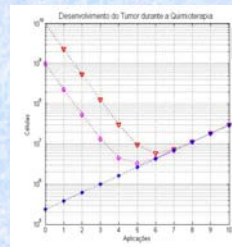
A cada aplicação do fármaco a população de células sensíveis é reduzida de  $S(nT)$  a  $(1-F)S(nT)$  para  $n = 1, 2, 3, \dots$

$$S_n^+ = (1-F)S_n = (1-F)(N_n - R_n)$$

## RESULTADOS

Simulações numéricas foram feitas considerando-se pequenas e altas dosagens e variando-se os parâmetros  $\alpha$ ,  $r_s$  e  $r_r$ .

Resultados das Simulações								
F	0,9							
$\alpha$	10-5				10-9			
$r_s$	0,04	0,023	0,023	0,04	0,04	0,023	0,023	0,04
$r_r$	0,023	0,04	0,023	0,04	0,023	0,04	0,023	0,04
	$r_s > r_r$	$r_s < r_r$	$r_s = r_r$	$r_s = r_r$	$r_s > r_r$	$r_s < r_r$	$r_s = r_r$	$r_s = r_r$
$R_0$	$2,4 \cdot 10^5$	$9,7 \cdot 10^9$	$2,3 \cdot 10^5$	$2,3 \cdot 10^5$	$2,3 \cdot 10^1$	$3,1 \cdot 10^1$	$2,3 \cdot 10^2$	$2,3 \cdot 10^2$
$R_n$	$2,6 \cdot 10^5$	$9,7 \cdot 10^9$	$10 \cdot 10^5$	$2,9 \cdot 10^7$	$1,8 \cdot 10^1$	$7,4 \cdot 10^1$	$6,9 \cdot 10^2$	$8,5 \cdot 10^2$
$N_n$	$3,3 \cdot 10^5$		$1,4 \cdot 10^5$	$4,2 \cdot 10^7$	$3,7 \cdot 10^2$	$7,4 \cdot 10^2$	$9,8 \cdot 10^2$	$1,2 \cdot 10^4$
$n$	6	0	4	4	10	2	8	8
F	0,6							
$\alpha$	10-5				10-9			
$r_s$	0,04	0,023	0,023	0,04	0,04	0,023	0,023	0,04
$r_r$	0,023	0,04	0,023	0,04	0,023	0,04	0,023	0,04
	$r_s > r_r$	$r_s < r_r$	$r_s = r_r$	$r_s = r_r$	$r_s > r_r$	$r_s < r_r$	$r_s = r_r$	$r_s = r_r$
$R_0$	$2,3 \cdot 10^5$	$9,7 \cdot 10^9$	$2,3 \cdot 10^5$	$2,3 \cdot 10^5$	$2,3 \cdot 10^1$	$3,1 \cdot 10^1$	$2,3 \cdot 10^2$	$2,3 \cdot 10^2$
$R_n$	$1,3 \cdot 10^5$	$9,7 \cdot 10^9$	$1,1 \cdot 10^5$	$3,8 \cdot 10^5$	$4,6 \cdot 10^1$	$2,1 \cdot 10^1$	$1,4 \cdot 10^2$	$1,7 \cdot 10^2$
$N_n$	$1,6 \cdot 10^5$		$2,4 \cdot 10^5$	$2,9 \cdot 10^7$	$4,5 \cdot 10^1$	$2,3 \cdot 10^1$	$3,1 \cdot 10^2$	$1,3 \cdot 10^4$
$n$	14	0	9	7	31	3	19	17



## CONCLUSÕES

Quando  $r_s < r_r$  perde-se o controle do tratamento, pois o nível de células resistentes inicial é muito alto, fazendo com que se chegue rapidamente ao número de Nadir ( $n$ ).

Como esperado, para altos valores de  $\alpha$ , são obtidos maiores  $R_0$ , resultando num baixo número de aplicações necessárias para alcançar o ponto de Nadir e vice-versa.

A simulação nos mostrou que se utilizássemos dosagens menores ( $F = 0.6$ ) a eficácia resultante seria menor e o instante que a população total se tornasse efetivamente resistente seria atrasado. Com alta eficácia ( $F = 0.9$ ), um maior número de indivíduos sensíveis são eliminados, e conseqüentemente, a seleção para as células resistentes será mais forte.

Contrariando a este processo temos que para  $F = 0.9$  obtemos um melhor controle da população resistente, com  $R_n$  permanecendo menor do que com a aplicação de baixas dosagens. Com uma alta dosagem, a população inteira será resistente em um menor número de aplicações. Porém, quando uma baixa dosagem era usada obtivemos uma população no ponto de Nadir que não se apresentou totalmente resistente, como anteriormente.

A eliminação da população sensível reduz a competição entre  $R$  e  $S$ , tornando o nível de células resistentes maior, o que afeta o controle de crescimento destas células.

Além dos parâmetros citados, o efeito da eficácia da droga depende do tamanho da população inicial.

Para se fazer as análises de risco, é necessário entender a relação entre o tamanho da população, probabilidade de resistência e taxa de mutação.