

**DORMÊNCIA DO CÂNCER: MODELOS MATEMÁTICOS E  
SIMULAÇÕES NUMÉRICAS**

**Aiara Cristina de Oliveira Ribeiro**

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

BOTUCATU  
São Paulo - Brasil  
Fevereiro - 2017

**DORMÊNCIA DO CÂNCER: MODELOS MATEMÁTICOS E  
SIMULAÇÕES NUMÉRICAS**

**Aiara Cristina de Oliveira Ribeiro**

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

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

BOTUCATU  
São Paulo - Brasil  
Fevereiro - 2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Ribeiro, Aiara Cristina de Oliveira.

Dormência do câncer : modelos matemáticos e simulações  
numéricas / Aiara Cristina de Oliveira Ribeiro. -  
Botucatu, 2017

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista  
"Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de  
Botucatu

Orientador: Paulo Fernando de Arruda Mancera  
Capes: 90100000

1. Câncer. 2. Metástase. 3. Recidiva. 4. Cálculo  
fracionário. 5. Runge-Kutta, Formulas de. 6. Modelos  
matemáticos.

Palavras-chave: Cálculo fracionário; Dormência do câncer;  
Modelagem matemática.

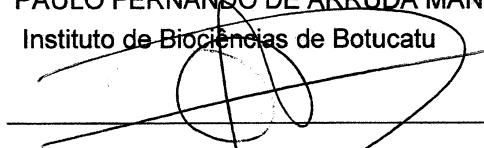
MEMBROS DA COMISSÃO JULGADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE Aiara Cristina de Oliveira Ribeiro, INTITULADA " DORMÊNCIA DO CÂNCER: MODELOS MATEMÁTICOS E SIMULAÇÕES NUMÉRICAS", APRESENTADA AO INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, UNESP, CAMPUS DE BOTUCATU, SÃO PAULO, EM 16 de fevereiro de 2017 .

APROVADA PELA COMISSÃO JULGADORA:

Prof(a) Dr(a) PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA

Instituição: Instituto de Biociências de Botucatu

Assinatura:



Prof(a) Dr(a) DIEGO SAMUEL RODRIGUES

Instituição: Instituto de Biociências de Botucatu

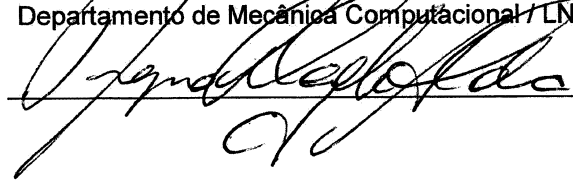
Assinatura:



Prof(a) Dr(a) REGINA CÉLIA CERQUEIRA DE ALMEIDA

Instituição: Departamento de Mecânica Computacional / LNCC

Assinatura:



*Aos meus pais, Gercilia e Sebastião.*

## Agradecimentos

A Deus, pelo milagre da vida.

Aos meus pais Gercilia e Sebastião, por terem me dado o que de mais sagrado existe, a minha família. Agradeço todo o amor, carinho, apoio e por me ensinarem que a maneira mais digna de melhorar nossa vida e mudar a nossa realidade sempre foi através dos estudos.

Ao meu irmão Antonio, pelo carinho e apoio. Ao meu amado afilhado Pedro, se luto hoje é para dar-lhe um futuro melhor.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera, por todo o aprendizado ao longo desses dois anos, e que serão levados por toda a minha vida. Graças ao seu incentivo, tive a oportunidade de ver como o mundo é grande e conhecer lugares que jamais pensei estar. Ao senhor, Professor, agradeço pelo “sim” ao aceitar o meu pedido de orientação, essa resposta mudou completamente a minha vida.

Aos membros da minha banca de qualificação e de defesa, Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera, Prof. Dr. Diego Samuel Rodrigues e Profa. Dra. Regina Célia Cerqueira de Almeida, pelas sugestões e discussões que foram fundamentais para a elaboração deste trabalho.

A minha amiga Rita, que mostrou-se uma verdadeira irmã enviada por Deus. Obrigada pelo carinho, pelo apoio, por cada conversa, cada sorriso e por ter sido a minha família em Botucatu.

Ao querido Farid, pelo carinho, incentivo e por ter permanecido ao meu lado nos momentos mais felizes e mais difíceis que vivi no mestrado. Obrigada por toda sua ajuda, por ser um homem incrível e por ter o coração mais lindo que

já vi. Sua presença sempre salvou meu dia.

À Vivian, pela amizade e por ter me dado muito apoio, principalmente, na etapa final do mestrado. Foi uma grande alegria ter te conhecido, morado e dividido momentos especiais com você.

Ao Prof. Dr. Luiz Francisco da Cruz, meu maior exemplo de Profissional da Educação, que desde o primeiro ano da faculdade me abriu tantas portas e acreditou no meu potencial como Professora de Matemática. Levo no coração todos os seus ensinamentos e conselhos, na esperança de um dia me tornar uma professora exemplar e apaixonada pelo ensino de Matemática, como o senhor.

Ao Diego, Thomas, Lislaine e Antone que me ajudaram na parte computacional deste trabalho, e ao Jairo, pela ajuda nas demonstrações. Muito obrigada pela paciência e o carinho que tiveram comigo.

À querida Anna, que me acolheu de braços abertos em sua residência nos dias que estive em Petrópolis-RJ, para participar do II Encontro em Modelagem Matemática e Computacional do Crescimento Tumoral, realizado no LNCC. Mais do que a estadia, agradeço a bondade, a generosidade, o carinho e a amizade que construímos.

A todos os professores e funcionários do Departamento de Bioestatística, pelo carinho, auxílio e por compartilharem seus conhecimentos conosco.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, pela concessão de bolsa de estudo durante esses dois anos.

*Professores brilhantes ensinam para uma profissão.*

*Professores fascinantes ensinam para a vida.*

Augusto Cury



# Sumário

|  | Página      |
|--|-------------|
| <b>LISTA DE FIGURAS</b>  | <b>x</b>    |
| <b>LISTA DE TABELAS</b>  | <b>xiii</b> |
| <b>RESUMO</b>  | <b>xiv</b>  |
| <b>SUMMARY</b>   | <b>xvi</b>  |
| <b>1 INTRODUÇÃO</b>  | <b>1</b>    |
| 1.1 Câncer . . . . .   | 1           |
| 1.2 Incidência do Câncer . . . . .   | 3           |
| <b>2 DORMÊNCIA DO CÂNCER</b>   | <b>5</b>    |
| 2.1 Dormência Tumoral Celular . . . . .  | 6           |
| 2.2 Dormência de Massas Tumorais . . . . .   | 7           |
| 2.2.1 Dormência Tumoral Angiogênica . . . . .  | 8           |
| 2.2.2 Dormência Tumoral Imunológica . . . . .  | 9           |
| 2.3 Modelos Matemáticos de Dormência . . . . .   | 9           |
| <b>3 CÁLCULO FRACIONÁRIO E MÉTODO DE DIFERENÇAS FINITAS NÃO LOCAL</b>                          | <b>13</b>   |
| 3.1 Operadores Diferenciais Fracionários . . . . .   | 14          |
| 3.2 Método de Diferenças Finitas Não Local . . . . .   | 16          |
| 3.2.1 Método de Diferenças Finitas Não Local para Equações Diferenciais Fracionárias . . . . . | 17          |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>4</b> | <b>MODELOS MATEMÁTICOS DE DORMÊNCIA DO CÂNCER</b>        | <b>19</b> |
| 4.1      | Modelo de Sotolongo-Costa <i>et al.</i> (2003) . . . . . | 19        |
| 4.1.1    | Versão Fracionária . . . . .                             | 21        |
| 4.1.2    | Discretização . . . . .                                  | 21        |
| 4.1.3    | Resultados . . . . .                                     | 21        |
| 4.2      | Modelo de Page & Uhr (2005) . . . . .                    | 26        |
| 4.2.1    | Versão Fracionária . . . . .                             | 27        |
| 4.2.2    | Discretização . . . . .                                  | 28        |
| 4.2.3    | Resultados . . . . .                                     | 28        |
| 4.3      | Modelo de Page & Uhr (2005) modificado . . . . .         | 31        |
| 4.3.1    | Versão Fracionária . . . . .                             | 32        |
| 4.3.2    | Discretização . . . . .                                  | 32        |
| 4.3.3    | Resultados . . . . .                                     | 32        |
| 4.4      | Modelo de Wilkie & Hahnfeldt (2013) . . . . .            | 35        |
| 4.4.1    | Versão Fracionária . . . . .                             | 36        |
| 4.4.2    | Discretização . . . . .                                  | 36        |
| 4.4.3    | Resultados . . . . .                                     | 36        |
| 4.5      | Modelo Matemático com Células Endoteliais . . . . .      | 38        |
| 4.5.1    | Resultados . . . . .                                     | 40        |
| <b>5</b> | <b>CONCLUSÕES</b>  | <b>44</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>                        | <b>45</b> |
|          | <b>APÊNDICE</b>  | <b>50</b> |

## Lista de Figuras

|   |  | Página |
|---|--|--------|
| 1 | Evolução temporal das células cancerosas, sem tratamento, com a ordem da derivada fracionária $\alpha = 1$ , para $r = 2,5$ , $d = 0,2$ , $\sigma = 0,06$ , $N_1(0) = 2$ e $I(0) = 3$ . . . . .  | 22     |
| 2 | Evolução temporal das células cancerosas, sem tratamento, com variações na ordem da derivada fracionária $\alpha$ , para $r = 2,5$ , $d = 0,2$ , $\sigma = 0,06$ , $N_1(0) = 2$ e $I(0) = 3$ . . . . .   | 23     |
| 3 | Retratos de fase (células cancerosas $\times$ linfócitos) para $\alpha = 1$ e $\alpha = 0,9$ , com $r = 2,5$ , $d = 0,2$ , $\sigma = 0,06$ , $N_1(0) = 2$ e $I(0) = 3$ . . . . .   | 24     |
| 4 | Evolução temporal das células cancerosas, sem tratamento, com a ordem da derivada fracionária $\alpha = 1$ , para $r = 3$ , $d = 0,7$ , $\sigma = 0,4$ , $N_1(0) = 3$ e $I(0) = 4$ . . . . .   | 25     |
| 5 | Evolução temporal das células cancerosas, sem tratamento, com variações na ordem da derivada fracionária $\alpha$ , para $r = 3$ , $d = 0,7$ , $\sigma = 0,4$ , $N_1(0) = 3$ e $I(0) = 4$ . . . . .  | 25     |
| 6 | Retratos de fase (células cancerosas $\times$ linfócitos) para $\alpha = 1$ e $\alpha = 0,9$ , com $r = 3$ , $d = 0,7$ , $\sigma = 0,4$ , $N_1(0) = 3$ e $I(0) = 4$ . . . . .  | 26     |
| 7 | Dinâmica das variações no tamanho do tumor, com mudanças na ordem da derivada fracionária $\alpha$ , para $r = 1,1$ , $\alpha_1 = 0,9$ , $\alpha_2 = 0,1$ , $\alpha_3 = 0$ , $u = 0$ , $\gamma = 1$ , $d_1 = 0,9$ , $d_2 = 0,9$ , $N_1(0) = 0,005$ , $Q(0) = 0,005$ e $I(0) = 0,001$ . . .                 | 29     |
| 8 | Retratos de fase (células cancerosas proliferativas $\times$ anticorpos) para $\alpha = 1$ ou $\alpha = 0,9$ , em que $r = 1,1$ , $\alpha_1 = 0,9$ , $\alpha_2 = 0,1$ , $\alpha_3 = 0$ , $u = 0$ , $\gamma = 1$ , $d_1 = 0,9$ , $d_2 = 0,9$ , $N_1(0) = 0,005$ , $Q(0) = 0,005$ e $I(0) = 0,001$ . . . . . | 29     |

|    |  |    |
|----|--|----|
| 9  | Dinâmica das variações na carga total do tumor ( $N_1(t) + Q(t)$ ), com mudanças na ordem da derivada fracionária $\alpha$ , para $r = 1,1$ , $\alpha_1 = 0,9$ , $\alpha_2 = 0$ , $\alpha_3 = 0,2$ , $u = 0$ , $\gamma = 0,2$ , $d_1 = 0$ , $d_2 = 0,3$ , $N_1(0) = 0,005$ , $Q(0) = 0$ e $I(0) = 0,001$ . . . . . | 30 |
| 10 | Retratos de fase (tamanho total do tumor $\times$ anticorpos) para $\alpha = 1$ e $\alpha = 0,9$ , para $r = 1,1$ , $\alpha_1 = 0,9$ , $\alpha_2 = 0$ , $\alpha_3 = 0,2$ , $u = 0$ , $\gamma = 0,2$ , $d_1 = 0$ , $d_2 = 0,3$ , $N_1(0) = 0,005$ , $Q(0) = 0$ e $I(0) = 0,001$ . . . . .                           | 31 |
| 11 | Dinâmica das variações no tamanho do tumor, com a ordem da derivada fracionária $\alpha = 1$ , para $r = 0,2$ , $\alpha_1 = 0$ , $\alpha_2 = 0,2$ , $\alpha_3 = 0$ , $u = 0$ , $\beta = 1,1$ , $d_1 = 1,1$ , $d_2 = 1,1$ , $N_1(0) = 0,001$ , $Q(0) = 0$ e $I(0) = 0,001$ . . . . .                                | 33 |
| 12 | Dinâmica das variações na carga do tumor e na densidade de anticorpos, com a ordem da derivada fracionária $\alpha = 1$ , para $r = 0,2$ , $\alpha_1 = 0$ , $\alpha_2 = 0,2$ , $\alpha_3 = 0$ , $u = 0$ , $\beta = 1,1$ , $d_1 = 1,1$ , $d_2 = 1,1$ , $N_1(0) = 0,001$ , $Q(0) = 0$ e $I(0) = 0,001$ . . . . .     | 34 |
| 13 | Retratos de fase (tamanho total do tumor $\times$ anticorpos) para $\alpha = 1$ e $\alpha = 0,9$ , para $r = 0,2$ , $\alpha_1 = 0$ , $\alpha_2 = 0,2$ , $\alpha_3 = 0$ , $u = 0$ , $\beta = 1,1$ , $d_1 = 1,1$ , $d_2 = 1,1$ , $N_1(0) = 0,001$ , $Q(0) = 0$ e $I(0) = 0,001$ . . . . .                            | 34 |
| 14 | Evolução temporal das células cancerosas, com a ordem da derivada fracionária $\alpha = 1$ , para $r_1 = 0,2$ , $K = 10^{10}$ , $r_2 = 0,2$ , $\alpha_1 = 7,25 \times 10^{-5} e^{\frac{-t}{227,9}}$ , $\alpha_2 = 10^{-3}$ . Condições iniciais, $N_1(0) = 1$ e $I(0) = 100$ . . . . .                             | 37 |
| 15 | Evolução temporal das células cancerosas, com variações na ordem da derivada fracionária $\alpha$ , para $r_1 = 0,2$ , $K = 10^{10}$ , $r_2 = 0,2$ , $\alpha_1 = 7,25 \times 10^{-5} e^{\frac{-t}{227,9}}$ , $\alpha_2 = 10^{-3}$ . Condições iniciais, $N_1(0) = 1$ e $I(0) = 100$ . . . . .                      | 37 |
| 16 | Retratos de fase (células do sistema imunológico $\times$ células cancerosas) para $\alpha = 1$ e $\alpha = 0,9$ , com $r_1 = 0,2$ , $K = 10^{10}$ , $r_2 = 0,2$ , $\alpha_1 = 7,25 \times 10^{-5} e^{\frac{-t}{227,9}}$ , $\alpha_2 = 10^{-3}$ . Condições iniciais, $N_1(0) = 1$ e $I(0) = 100$ . . . . .        | 38 |
| 17 | Simulação da influência da angiogênese sobre a dormência da massa tumoral para $s = 1,95 \times 10^3$ , $\xi = 2 \times 10^{-3}$ , $\sigma = 10^{-9}$ . Condições iniciais $N_1(0) = 10^5$ , $N_2(0) = 10^{12}$ , $I(0) = 10^4$ , $L(0) = 10^6$ . . . . .  | 41 |

- 18 Simulação da influência da angiogênese sobre a dormência da massa tumoral para  $s = 1,95 \times 10^3$ ,  $\xi = 2 \times 10^{-3}$ ,  $\sigma = 10^{-5}$ . Condições iniciais  $N_1(0) = 10^5$ ,  $N_2(0) = 10^{12}$ ,  $I(0) = 10^4$ ,  $L(0) = 10^6$ . . . . . 42
- 19 Simulação da influência da angiogênese sobre a dormência da massa tumoral, para  $s = 10^3$ ,  $\xi = 2 \times 10^{-1}$ ,  $\sigma = 10^{-9}$ . Condições iniciais  $N_1(0) = 10^5$ ,  $N_2(0) = 10^{12}$ ,  $I(0) = 10^4$ ,  $L(0) = 10^6$ . . . . . 43

## Lista de Tabelas

|   | Página |
|---|--------|
| 1 Parâmetros fixos utilizados nas simulações. . . . . | 40     |

# DORMÊNCIA DO CÂNCER: MODELOS MATEMÁTICOS E SIMULAÇÕES NUMÉRICAS

Autora: AIARA CRISTINA DE OLIVEIRA RIBEIRO

Orientador: Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA

## RESUMO

O câncer é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Um problema que atinge muitos pacientes diagnosticados com câncer é a recidiva, que pode ocorrer anos após uma aparente remissão completa da doença. Tal fenômeno pode ser explicado pela dormência do câncer. Neste trabalho, apresentamos alguns modelos matemáticos de ordem não inteira e inteira, de derivada temporal, que visam descrever o fenômeno da dormência do câncer. As simulações numéricas foram feitas utilizando o Método de Diferenças Finitas Não Local para Equações Diferenciais Fracionárias e o Método de Runge-Kutta de 4<sup>ª</sup> ordem. Para os modelos de ordem não inteira, as simulações exibiram que ordens menores da derivada fracionária resultam no maior amortecimento das soluções e alterações na estabilidade dos sistemas. Para o modelo de ordem inteira, as simulações exibiram que a angiogênese tumoral desempenha um papel importante na dormência tumoral.

Palavras-chave: Dormência do Câncer, Modelagem Matemática, Cálculo Fracionário.



# CANCER DORMANCY: MATHEMATICAL MODELS AND NUMERICAL SIMULATIONS

Author: AIARA CRISTINA DE OLIVEIRA RIBEIRO

Adviser: Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA

## SUMMARY

Cancer is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. One problem that affects many patients diagnosed with cancer is relapse, which can occur years after an apparent complete remission of this disease. Such a phenomenon could be explained by cancer dormancy. In this work, we present some mathematical models of non-integer order and integer order to the time derivative, that aim to describe the phenomenon of cancer dormancy. Numerical simulations had been executed with the Non-Local Finite Differences Method for Fractional Differential Equations and the Fourth-Order Runge-Kutta Method. For non-integer order models, the simulations had shown that smaller orders of the fractional derivative resulted in higher damping of the solutions and changes in the stability of the systems. For the integer order model, the simulations had shown that tumor angiogenesis plays an important role in tumor dormancy.

Keywords: Cancer Dormancy, Mathematical Modeling, Fractional Calculus.

# 1 INTRODUÇÃO

Neste trabalho apresentamos o estudo de modelos matemáticos de dormência do câncer. Os modelos são dados por Equações Diferenciais Ordinárias no tempo e suas respectivas versões fracionárias. Para as simulações numéricas utilizamos o Método de Diferenças Finitas Não Local para Equações Diferenciais Fracionárias e o Método de Runge-Kutta de 4<sup>ª</sup> ordem.

## 1.1 Câncer

Câncer é o nome atribuído a um grupo de doenças caracterizadas pelo crescimento anormal das células (Mukherjee, 2012), que ocorre como resultado de alterações ou mutações genéticas. Mais precisamente, o surgimento do câncer pode requerer a acumulação de múltiplas mutações. Uma vez uma célula cancerígena criada, pode ocorrer um processo conhecido como expansão clonal, no qual a célula dá origem a descendentes por divisão celular e, então, a população celular cresce. Durante este processo, células podem adquirir uma variedade de mutações que permitem uma progressão mais rápida de duplicação.

As *hallmarks* do câncer descrevem as características biológicas essenciais adquiridas pelas células durante o desenvolvimento de tumores. Segundo Hanahan & Weinberg (2011), para que uma célula normal desenvolva um crescimento maligno as mutações genéticas devem resultar nas seguintes características:

- Autossuficiência em sinais de crescimento: células cancerosas adquirem autonomia em sua proliferação, ou seja, não necessitam de estímulos externos para se multiplicarem;

- Insensibilidade a sinais anticrescimento: células cancerosas adquirem resistência a sinais de supressão de crescimento;
- Resistência à apoptose: células cancerosas possuem a capacidade de escapar da morte celular programada;
- Potencial replicativo ilimitado: células cancerosas têm a capacidade de crescer e se dividir continuamente;
- Promoção da angiogênese: células cancerosas possuem a habilidade de promover o surgimento de novos vasos sanguíneos, a partir de uma vasculatura já existente, para garantir o suprimento contínuo de oxigênio e nutrientes;
- Invasão de tecidos e metástase: células cancerosas possuem a capacidade de invadir tecidos adjacentes, espalhando-se pelo corpo;
- Evasão do sistema imunológico: células cancerosas são capazes de escapar dos mecanismos de defesa do sistema imunológico;
- Metabolismo desregulado: células cancerosas utilizam vias metabólicas anormais para gerar energia.

Assim como a proliferação descontrolada, Yeh & Ramaswamy (2015) levantam a hipótese da dormência celular ser considerada uma *hallmark* do câncer. A capacidade de células cancerosas entrarem em um estado de repouso, não desempenhando suas atividades normais de crescimento e proliferação pode ser considerada uma característica essencial do câncer e contribuir para a evolução da doença.

O processo de transformação de uma célula normal em uma célula cancerosa envolve vários estágios. As mudanças sofridas pela célula são resultado da interação entre fatores genéticos e três categorias de agentes carcinogênicos (WHO, 2016), que são:

- Carcinogênicos físicos: radiação ultravioleta, radiação ionizante e radiação de partículas;

- Carcinogênicos químicos: amianto, componentes do fumo do tabaco, arsênio, entre outros;
- Carcinogênicos biológicos: infecções ocasionadas por determinados vírus, bactérias ou parasitas.

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), existem fatores de risco hereditários, ambientais e comportamentais, sendo que, um terço das mortes por câncer devem-se à cinco fatores de risco ambientais ou comportamentais, que são: alto índice de massa corporal, baixa ingestão de frutas e vegetais, sedentarismo, tabagismo e consumo de álcool. O envelhecimento também é um fator de risco importante para o desenvolvimento da doença, pois pessoas idosas, possivelmente, tiveram maior exposição aos diferentes fatores de risco, além de que os mecanismos de reparação celular tornam-se menos eficazes com o aumento da idade (WHO, 2016).

## 1.2 Incidência do Câncer

Em relação à incidência da doença, a Organização Mundial de Saúde, por meio do documento *World Cancer Report 2014*, divulgou um panorama mundial do câncer, no qual constata-se que atualmente a doença é uma das principais causas de morbidade e mortalidade, atingindo todas as regiões do mundo. Em 2012, foram registrados cerca de 14 milhões de novos casos e 8 milhões de mortes relacionadas à doença (Stewart & Wild, 2014). Nas próximas duas décadas, espera-se o aumento para 22 milhões de novos casos (Stewart & Wild, 2014), que ocorrerão, principalmente, nos países em desenvolvimento (Brasil, 2015).

As maiores taxas de incidência de câncer estão nos países mais desenvolvidos da América do Norte e Europa Ocidental, juntamente com Japão, República da Coreia, Austrália e Nova Zelândia, que por sua vez também oferecem melhores serviços para a detecção, diagnóstico e tratamento da doença (Stewart & Wild, 2014).

Estimativas feitas em 2012 mostram que os tipos mais comuns de câncer que atingem a população mundial são os de pulmão (1,8 milhão de casos),

mama (1,7 milhão de casos), intestino (1,4 milhão de casos) e próstata (1,1 milhão de casos) (Brasil, 2015). Em relação ao gênero, a população mundial masculina apresenta altas taxas de incidência de câncer de pulmão (16,7%), próstata (15,0%), colorretal (10,0%), estômago (8,5%) e fígado (7,5%). Na população feminina, os mais frequentes são os de mama (25,2%), colorretal (9,2%), pulmão (8,7%), cervical (7,9%) e estômago (4,8%) (Stewart & Wild, 2014).

No Brasil, segundo informações do Instituto Nacional de Câncer “José de Alencar Gomes da Silva”, estima-se para o biênio 2016-2017, cerca de 600 mil novos casos da doença, incluindo os casos de câncer de pele não melanoma. Espera-se que a população masculina tenha maiores taxas de incidência de câncer de próstata, com aproximadamente 61 mil novos casos. Já na população feminina o câncer de mama será o mais incidente, com cerca de 58 mil novos casos (Brasil, 2015).

O câncer já é a principal causa de morte em 476 dos 5570 municípios brasileiros; 76% dessas cidades encontram-se no Sul e Sudeste, que são regiões mais desenvolvidas e com maior expectativa de vida do país. O Rio Grande do Sul é o estado com o maior número de municípios nesta condição, devido, principalmente, à descendência européia, aos altos índices de tabagismo e à população predominantemente branca (Cambricoli & Burgarelli, 2016).

No próximo capítulo apresentamos conceitos de dormência do câncer e vários trabalhos que estudam a modelagem matemática desse fenômeno. No Capítulo 3 apresentamos conceitos de Cálculo Fracionário, o Método de Diferenças Finitas Não Local e sua relação com equações diferenciais fracionárias. No Capítulo 4 estudamos quatro modelos matemáticos que visam descrever o fenômeno da dormência do câncer, no qual para os modelos propostos por Sotolongo-Costa *et al.* (2003), Page & Uhr (2005) e Wilkie & Hahnfeldt (2013) desenvolvemos e estudamos as suas respectivas versões fracionárias. Apresentamos também, um modelo matemático com células endoteliais e analisamos a relação da dormência com a angiogênese tumoral. No capítulo 5 apresentamos as conclusões do nosso trabalho.

## 2 DORMÊNCIA DO CÂNCER

A recidiva do câncer é um problema que atinge muitos pacientes (Yeh & Ramaswamy, 2015), e pode ocorrer anos após uma aparente cura da doença. Estima-se, por exemplo, que entre 20% e 45% das pessoas que tiveram câncer de mama ou próstata voltarão a ter a doença tempos depois do tratamento (Aguirre-Ghiso, 2007; Chen *et al.*, 2014; Uhr & Pantel, 2011). A recidiva do câncer frequentemente apresenta estados mais agressivos da doença, caracterizados principalmente pela ocorrência de metástases<sup>1</sup> – a maior causa de morte por câncer (Weinberg, 2000, 2008) – em que tumores adquirem resistência a drogas ou terapias inicialmente eficientes.

Estudos que visam entender melhor o câncer estão voltados para a compreensão e processos que fazem com que a doença permaneça durante anos indetectável e assintomática no organismo, e, posteriormente, volte com bastante agressividade. Tal fenômeno é conhecido como dormência do câncer (Almog, 2010; Páez *et al.*, 2011).

A dormência do câncer caracteriza-se pelo prolongado período de tempo no qual o volume tumoral ou o número de células tumorais malignas permanece pequeno<sup>2</sup> e aproximadamente constante, antes do rápido crescimento do tumor ou das células tumorais (Aguirre-Ghiso, 2007; Almog, 2010; Chen *et al.*, 2014).

O desenvolvimento da dormência pode ocorrer em vários estágios de progressão do câncer; desde estágios em que ainda não houve a detecção clínica do tumor primário, como também em decorrência de resíduos da doença deixados após

---

<sup>1</sup>Formação de novos focos tumorais, locais ou à distância.

<sup>2</sup>Abaixo do limite de detecção clínica.

um tratamento, aparentemente, bem sucedido (Enderling *et al.*, 2013).

O fenômeno tem atraído grande interesse em pesquisas, entretanto, ainda é pouco compreendido (Yeh & Ramaswamy, 2015), principalmente devido à complexidade da doença (Aguirre-Ghiso, 2007) e à dificuldade de compreensão dos mecanismos biológicos que fazem com que o câncer saia do estado de dormência (Uhr & Pantel, 2011).

Segundo Uhr & Pantel (2011), a *dormência clínica do câncer* é definida como o longo período de tempo entre a remoção do tumor primário e a subsequente recidiva, em um paciente que foi clinicamente diagnosticado livre da doença. Esse tipo de dormência se opõe as verdadeiras formas fisiológicas de dormência do câncer, já que esse fenômeno pode ocorrer antes mesmo de um diagnóstico da doença. Por exemplo, tumores primários podem permanecer dormentes sem que a doença nem tenha sido diagnosticada.

A dormência do câncer em sua forma fisiológica subdivide-se em duas categorias gerais (Yeh & Ramaswamy, 2015). A primeira é a *dormência de massas tumorais*. Nesse caso, existem mecanismos que impedem a expansão de uma população de células tumorais em divisão (Aguirre-Ghiso, 2007) e, conseqüentemente, a massa tumoral não cresce, existindo um equilíbrio entre proliferação e morte celular. A outra categoria é a *dormência tumoral celular*, no qual células cancerosas estão individualmente inativas em seu ciclo celular (Yeh & Ramaswamy, 2015).

Tendo em vista as duas categorias mencionadas, podemos dizer que a dormência do câncer pode se dar tanto em nível celular (microscópico) como em níveis mais macroscópicos, conforme detalhado a seguir, inclusive em decorrência da atuação do sistema imunológico.

## 2.1 Dormência Tumoral Celular

A dormência celular ocorre quando as células estão em um estado quiescente (Wang & Lin, 2013). Células quiescentes, por sua vez, encontram-se na fase G0 do ciclo celular, que é definida como sendo a fase em que as células estão em



um estado de repouso, não desempenhando suas atividades normais de crescimento e proliferação (Alberts *et al.*, 2011). Sabe-se, porém, que esse estado é reversível, no qual as células podem responder a estímulos do microambiente e, então, sair do estado quiescente. Inclusive, a dormência celular pode ocorrer com as células cancerosas (Aguirre-Ghiso, 2007).

O problema em se ter células cancerosas quiescentes consiste no fato de que, apesar de não estarem se proliferando, tais células podem circular na corrente sanguínea e, por se manterem isoladas no organismo, acabam passando despercebidas pelos mecanismos do sistema imune e pela ação de quimioterápicos (Wang & Lin, 2013), podendo fixar-se em algum órgão e encontrar condições favoráveis para retomar a sua proliferação.

## 2.2 Dormência de Massas Tumorais

Além do nível celular, a dormência tumoral também pode ocorrer em nível mais macroscópico, de massas tumorais em si. Esse fenômeno é mais aceito e melhor estudado quando considera-se o período de tempo após um tratamento bem sucedido de tumores primários (Almog, 2013) e a detecção de um novo tumor<sup>3</sup>. Entretanto, ele pode ocorrer antes mesmo da descoberta do tumor primário (Wang & Lin, 2013).

A dormência de massas tumorais ocorre quando a proliferação das células cancerosas é contrabalanceada pela apoptose, presumivelmente, devido à pouca vascularização do tumor ou por alguma resposta do sistema imunológico (Aguirre-Ghiso, 2007; Yeh & Ramaswamy, 2015). Nesse sentido, a angiogênese e a atuação do sistema imunológico são processos fundamentais em seu entendimento.

Tumores dormentes dificilmente são detectados, pois possuem apenas alguns milímetros de diâmetro. Contudo, podem mudar de comportamento e retomar seu rápido crescimento, tornando-se detectáveis e potencialmente letais (Almog, 2010).

---

<sup>3</sup>No mesmo órgão ou em órgãos distantes.

Segundo Almog (2013), “compreender o processo pelo qual os tumores dormentes podem superar as restrições de crescimento e emergir da dormência, retomando a expansão do seu tamanho, pode fornecer informações importantes sobre novas estratégias para prolongar o estado de dormência ou para bloquear a formação de tumores nos estágios iniciais, antes de serem detectados ou tornarem-se sintomáticos”.

A relação da dormência de massas tumorais com o processo de angiogênese e com a atuação do sistema imunológico será descrita a seguir.

### **2.2.1 Dormência Tumoral Angiogênica**

Judah Folkman foi o primeiro a sugerir que a dormência tumoral pode estar associada com a ausência de angiogênese tumoral (Almog, 2013; Yeh & Ramaswamy, 2015), que refere-se ao surgimento de novos vasos sanguíneos, a partir de uma vasculatura já existente, em resposta à falta de oxigênio e nutrientes necessários para o desenvolvimento da massa tumoral (Hanahan & Weinberg, 2011).

Tumores com diâmetro maiores que 1-2 mm dependem da formação de uma nova vasculatura para sustentação de seu crescimento, ou seja, necessitam de angiogênese (Almog, 2013; Yeh & Ramaswamy, 2015). Os vasos sanguíneos são revestidos por células endoteliais, o que torna a angiogênese diretamente relacionada com o aumento da reprodução dessas células.

A dormência tumoral angiogênica trata-se da ausência de crescimento de massas tumorais em decorrência da falta de angiogênese. Diferentemente de tumores muito vascularizados, tumores dormentes caracterizam-se por serem avasculares (Almog, 2013). Nesse caso, as células tumorais permanecem em um estado de equilíbrio entre proliferação celular e apoptose (Wang & Lin, 2013).

A dormência tumoral angiogênica é reversível e o tumor pode tornar-se capaz de estimular a produção de vasos sanguíneos. A transição de um tumor pré-vascular para um tumor altamente vascularizado é conhecida como “interruptor angiogênico” (Baeriswyl & Christofori, 2009; Wang & Lin, 2013). Esse “interruptor” é

ativado quando os fatores pró-angiogênicos, como os fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF), são superiores aos fatores antiangiogênicos (Wang & Lin, 2013; Yeh & Ramaswamy, 2015; Páez *et al.*, 2011).

### 2.2.2 Dormência Tumoral Imunológica

A atuação do sistema imunológico no combate a células cancerosas pode resultar em: eliminação, equilíbrio e escape (Wang & Lin, 2013; Yeh & Ramaswamy, 2015). A eliminação ocorre quando as células do sistema imunológico reconhecem e eliminam as células cancerosas; o equilíbrio, quando o sistema imunológico consegue obter o controle do crescimento das células cancerosas, mas não é capaz de eliminá-las por completo; e o escape, quando as células cancerosas são capazes de escapar dos principais mecanismos de defesa do sistema imune.

Dormência tumoral imunológica trata-se da ausência de crescimento de massas tumorais em decorrência da atuação do sistema imunológico. Nesse caso, existe um equilíbrio entre proliferação e morte celular (Yeh & Ramaswamy, 2015), no qual, as células imunes atuam de maneira eficaz, impedindo que a população tumoral cresça.

Entender com mais clareza como a dormência é induzida e mantida poderá contribuir para a substituição de altas doses de quimioterápicos (com todos os seus efeitos colaterais), por terapias que potencializem a resposta imunológica, visando não exterminar o tumor, mas mantê-lo em estado dormente, no qual o câncer seria gerido como uma doença crônica (Page & Uhr, 2005; Gatenby, 2009). Assim, muitos estudos são desenvolvidos em modelagem matemática com o objetivo de obter interpretações e previsões sobre a dinâmica da dormência.

## 2.3 Modelos Matemáticos de Dormência

Vários modelos matemáticos têm sido estudados com o objetivo de melhorar a compreensão sobre a dormência. Segundo Wilkie (2013), em termos matemáticos, a dormência tumoral pode ser interpretada como o caso em que a taxa

de variação do crescimento do tumor é muito pequena (aproximadamente zero), caracterizando uma solução de equilíbrio, ou como sendo o caso em que ao longo do tempo pequenas oscilações ocorrem no tamanho do tumor, caracterizando um ciclo limite. É importante ressaltar que a mesma interpretação é feita quando considera-se, em vez de tumores, uma população de células cancerosas.

Uma revisão atualizada e recente de modelos matemáticos sobre a interação câncer e sistema imune com perspectiva de dormência é dada por Wilkie (2013), sendo que todos os modelos apresentados são de equações diferenciais ordinárias.

Sotolongo-Costa *et al.* (2003) propõem um modelo matemático que descreve a dinâmica de interação entre células tumorais e células do sistema imunológico. Os autores modificaram o clássico modelo presa-predador, incluindo novos termos que modelam a agressividade do tumor, a difusão de linfócitos e o efeito de citocinas<sup>4</sup> sobre o tumor. O objetivo do trabalho foi entender o comportamento tumoral ao longo do tempo, quando um imunoterápico é fornecido periodicamente.

No trabalho desenvolvido por Wilkie & Hahnfeldt (2013), modelos matemáticos são utilizados para analisar os possíveis mecanismos que fazem o câncer sair de um estado de dormência induzida pelo sistema imunológico. Utilizando dados experimentais de tumores induzidos em ratos, os autores analisam como a eficácia da predação do sistema imunológico e o recrutamento das células imunes podem influenciar na dormência. Os resultados do trabalho sugerem que durante o período de dormência o sistema imunológico pode destruir populações de células cancerosas mais sensíveis à resposta imune, porém as células mais resistentes são capazes de sobreviver, tornando a população mais homogênea, podendo contribuir para a evolução mais agressiva do câncer.

Page (2009) apresenta uma revisão de modelos matemáticos envolvendo dormência de massas tumorais, na qual são analisadas as características de modelos de dormência tumoral angiogênica, dormência tumoral celular, dormência

---

<sup>4</sup>Citocinas são moléculas sinalizadoras capazes de potencializar a resposta imunológica.

tumoral imunológica, entre outros.

Uhr & Pantel (2011) abordam a dormência clínica do câncer, e estudam suas relações com as verdadeiras formas fisiológicas de dormência, como a dormência tumoral celular. Os autores também destacam a necessidade de mais estudos na área, intencionando a compreensão dos mecanismos subjacentes à dormência, pois isso poderia contribuir para o desenvolvimento de drogas mais específicas para a eliminação ou controle das células tumorais, evitando a progressão mais agressiva da doença.

Page & Uhr (2005) apresentam modelos matemáticos de dinâmica populacional que descrevem a interação entre as células tumorais e os anticorpos, e ilustram como essa interação leva à dormência tumoral. Através de um sistema de equações diferenciais ordinárias, os autores modelam a atuação do sistema imunológico na parada do ciclo celular e apoptose de células tumorais.

Chen *et al.* (2014) propõem um modelo de autômatos celulares, o qual descreve o crescimento de um tumor sólido. Por meio dele, são analisados diferentes mecanismos para a dormência tumoral como, por exemplo, a atuação do sistema imunológico. No modelo, novas regras são estabelecidas, com o objetivo de modelar uma competição natural entre o tumor e os fatores de supressão tumoral do microambiente.

Na modelagem matemática de sistemas biológicos, a formulação de modelos matemáticos que descrevam com precisão a dinâmica dos dados reais pode tornar-se difícil (Arshad *et al.*, 2016). Em vez de sofisticar o modelo, incluindo mais termos ou mais equações, mudanças na ordem da derivada podem gerar resultados mais realísticos. Logo, o cálculo fracionário, que refere-se ao cálculo diferencial e integral de ordem não inteira, tem sido utilizado na modelagem matemática de várias doenças, inclusive o câncer.

Existem vários estudos que utilizam o cálculo fracionário na modelagem de dinâmicas tumorais. Arshad *et al.* (2015), por exemplo, estudam um modelo de ordem fracionária da interação entre o crescimento de células tumorais e de células

imunes efetoras. Bolton *et al.* (2014) apresentam um modelo de Gompertz de ordem fracionária e estudam a sua aplicação em dados experimentais de crescimento tumoral em ratos. Os resultados desse estudo exibiram que o modelo de Gompertz de ordem fracionária proporcionou um melhor ajuste ao conjunto de dados experimentais, quando comparado ao modelo de Gompertz de ordem inteira. Arshad *et al.* (2016) analisam um modelo de ordem fracionária que descreve a dinâmica de um tumor imunogênico, investigando o comportamento do crescimento tumoral a longo prazo e as condições de eliminação do tumor.

No próximo capítulo apresentamos algumas definições do Cálculo Fracionário, o desenvolvimento do Método de Diferenças Finitas Não Local e sua aplicação em equações diferenciais fracionárias.

### 3 CÁLCULO FRACIONÁRIO E MÉTODO DE DIFERENÇAS FINITAS NÃO LOCAL

O cálculo fracionário é o estudo de derivadas e integrais de ordens não inteiras (Camargo & Oliveira, 2015). Dada uma equação diferencial que descreve um determinado fenômeno, a modelagem fracionária substitui as derivadas de ordem inteira por derivadas de ordem não inteira.

As derivadas fracionárias são operadores não locais, pois suas definições são dadas a partir de uma integral (Arshad *et al.*, 2016). Em particular, ao considerarmos uma função cuja variável é temporal, a derivada fracionária leva em conta o comportamento da função em momentos anteriores, e assim conserva os chamados efeitos de memória (Camargo & Oliveira, 2015). Nesse sentido, a modelagem fracionária tem se mostrado apropriada para descrever a evolução temporal de muitos fenômenos.

Existem várias definições de derivadas fracionárias, todas elas propostas na tentativa de caracterizar interpretações físicas ou geométricas, sendo as definições mais comuns as de Riemann-Liouville, Caputo, Grünwald-Letnikov, entre outras (Camargo & Oliveira, 2015). Gómez-Aguilar *et al.* (2014), por exemplo, propõem uma interpretação física da derivada fracionária de Caputo através da análise de um circuito elétrico. Tarasov (2016) propõe uma interpretação geométrica das derivadas de Riemann-Liouville e de Caputo usando geometria diferencial. Ortigueira & Machado (2015) discutem o conceito de derivada fracionária e os critérios que operadores diferenciais devem satisfazer para que sejam considerados, de fato, derivadas fracionárias.

A seguir, apresentamos os principais operadores diferenciais utilizados neste trabalho e suas relações com equações diferenciais fracionárias.

### 3.1 Operadores Diferenciais Fracionários

**Definição 1.** O operador diferencial de Riemann-Liouville de ordem  $\alpha > 0$  de uma função  $f = f(t)$ , para  $t > 0$  é definido como

$${}_{RL}D_{t_0}^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(m - \alpha)} \frac{d^m}{dt^m} \int_{t_0}^t (t - s)^{m-\alpha-1} f(s) ds, \quad (1)$$

em que  $\Gamma(\cdot)$  é a função gama e  $m$  é o menor inteiro tal que  $m > \alpha$ .

**Definição 2.** O operador diferencial de Caputo de ordem  $\alpha > 0$  de uma função  $f = f(t)$ , para  $t > 0$  é dado por

$${}_CD_{t_0}^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(m - \alpha)} \int_{t_0}^t (t - s)^{m-\alpha-1} \frac{d^m}{ds^m} f(s) ds. \quad (2)$$

Contrastando as duas definições acima, o operador diferencial de Riemann-Liouville consiste na derivada da integral; o operador diferencial de Caputo, na integral da derivada. Outro fato importante, que difere os dois operadores, é que a derivada de uma função constante não coincide para as duas definições. Segundo Caputo, a derivada fracionária de uma função constante é zero, o que não ocorre na definição de Riemann-Liouville, por isso, muitos autores julgam que a definição de Caputo é mais conveniente do que a de Riemann-Liouville (Camargo & Oliveira, 2015).

O operador diferencial de Caputo é muito utilizado em equações diferenciais fracionárias, já que sua definição permite utilizar apenas condições iniciais clássicas (Ongun *et al.*, 2013), obtendo um problema de valor inicial da seguinte forma

$$\begin{cases} {}_CD_{t_0}^\alpha y(t) &= f(t, y(t)) \\ D^k y(t_0) &= y_{0,k}, \quad k = 0, \dots, m - 1. \end{cases} \quad (3)$$

Os operadores diferenciais de Caputo e Riemann-Liouville são relacionados por

$${}_CD_{t_0}^\alpha f(t) = {}_{RL}D_{t_0}^\alpha (f(t) - T_{m-1}[f; t_0]), \quad (4)$$



na qual, para  $f$  suave em  $t_0$ ,

$$T_{m-1}[f; t_0](t) = \sum_{k=0}^{m-1} \frac{t^k}{k!} f^{(k)}(t_0), \quad (5)$$

em que  $f^{(k)}(t_0)$  denota a  $k$ -ésima derivada de  $f$  em  $t_0$ .

Para  $0 < \alpha < 1$ , resulta  $m = 1$  e  $T_0[f; t_0](t) = f(t_0)$ , e então,

$${}_C D_{t_0}^\alpha f(t) = {}_{RL} D_{t_0}^\alpha (f(t) - f(t_0)). \quad (6)$$

Um outro operador diferencial de ordem fracionária, útil no âmbito numérico deste trabalho é o operador de Grünwald-Letnikov. A partir dele serão construídas as discretizações numéricas da versão fracionária dos modelos estudados.

**Definição 3.** *O operador de Grünwald-Letnikov de ordem  $\alpha > 0$  de uma função  $f = f(t)$  é definido como*

$${}_{GL} D_{t_0}^\alpha f(t) = \lim_{N \rightarrow \infty} h_N^{-\alpha} \sum_{j=0}^N w_j^{(\alpha)} f(t - j h_N), \quad (7)$$

com  $h_N = \frac{t-t_0}{N}$ ,  $w_0^{(\alpha)} = 1$ ,  $w_j^{(\alpha)} = \left(1 - \frac{1+\alpha}{j}\right) w_{j-1}^{(\alpha)}$ ,  $j = 1, 2, \dots$ .

Supondo que a função  $f = f(t)$  é  $(q-1)$  vezes contínua e diferenciável no intervalo  $[0, T]$  e que  $f^{(q)}(t)$  é integrável em  $[0, T]$ , então para todo  $\alpha$  ( $0 < \alpha < q$ ), os operadores de Riemann-Liouville e Grünwald-Letnikov são iguais (ver seções 2.3.7 e 7.1 de Podlubny (1998)), assim

$${}_{RL} D_{t_0}^\alpha f(t) = {}_{GL} D_{t_0}^\alpha f(t). \quad (8)$$

Logo, temos uma relação entre os operadores de Caputo e Grünwald-Letnikov dada por

$${}_C D_{t_0}^\alpha f(t) = {}_{GL} D_{t_0}^\alpha (f(t) - T_{m-1}[f; t_0]). \quad (9)$$

Para  $0 < \alpha < 1$ , temos que

$${}_C D_{t_0}^\alpha f(t) = {}_{GL} D_{t_0}^\alpha (f(t) - f(t_0)). \quad (10)$$

A relação anterior é de grande importância neste trabalho. Assim como o problema de valor inicial (3), a modelagem fracionária apresentada nas próximas seções foi feita utilizando o operador diferencial de Caputo, mas o método numérico é construído usando o operador diferencial de Grünwald-Letnikov. Portanto, a equação (10) permite usar a definição de Caputo durante a formulação do problema e, em seguida, recorrer à definição de Grünwald-Letnikov para obter a solução numérica.

Truncando o somatório no  $N$ -ésimo termo em (7) e usando (9) ou (10), podemos aproximar a solução do problema de valor inicial (3) por

$$\sum_{j=0}^N w_j^{(\alpha)} (y(t - jh_N) - y_0) = h_N^\alpha f(t, y(t)). \quad (11)$$

Em seguida, apresentamos os aspectos fundamentais do Método de Diferenças Finitas Não Local, que servirão como base para o entendimento da sua aplicação em equações diferenciais fracionárias.

### 3.2 Método de Diferenças Finitas Não Local

O Método de Diferenças Finitas Não Local, também conhecido como Método NSFD (do inglês *NonStandard Finite Difference*) foi desenvolvido inicialmente por Mickens (2000).

Para a descrição dos principais aspectos do Método de Diferenças Finitas Não Local, seja

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y, \lambda), \quad (12)$$

em que  $\lambda$  é um parâmetro ou vetor de parâmetros da equação diferencial.

Dada uma discretização temporal  $t_n = t_0 + n \Delta t$ , com passo de tempo  $\Delta t > 0$ , a construção do método segue duas etapas principais, descritas a seguir.

Primeiramente, a derivada da equação (12) é aproximada da seguinte forma

$$\frac{dy}{dt} \approx \frac{y_n - y_{n-1}}{\phi(\Delta t, \lambda)}, \quad (13)$$

em que  $y_n$  é uma aproximação para  $y(t_n)$  e  $\phi = \phi(\Delta t, \lambda)$  é a função denominador. Essa aproximação é uma generalização da discretização usual para derivadas de primeira ordem, na qual  $\phi(\Delta t, \lambda) = \Delta t$ .

Posteriormente, os termos não lineares da equação (12) devem ser substituídos por representações discretas não locais  $F(t, y_n, y_{n-1}, \dots, \lambda)$ . Então,

$$\frac{y_n - y_{n-1}}{\phi(\Delta t, \lambda)} = F(t, y_n, y_{n-1}, \dots, \lambda). \quad (14)$$

A função denominador  $\phi(\Delta t, \lambda)$  é uma função do passo de tempo  $\Delta t$ , podendo depender de vários parâmetros que aparecem na equação diferencial (Mickens, 2000). Ela deve satisfazer a condição de consistência

$$\phi(\Delta t, \lambda) = \Delta t + O((\Delta t)^2), \quad \Delta t \rightarrow 0, \quad (15)$$

com o objetivo de garantir que a discretização em (13) convirja para a derivada contínua correspondente quando  $\Delta t \rightarrow 0$  (Ongun *et al.*, 2013). Alguns exemplos de funções denominador que satisfazem essa condição são:

$$\phi(\Delta t) = \Delta t, \quad \phi(\Delta t) = \text{sen}(\Delta t), \quad \phi(\Delta t) = 1 - e^{-\Delta t}, \quad \phi(\Delta t, \lambda) = \frac{(1 - e^{-\lambda \Delta t})}{\lambda}.$$

Visto as características fundamentais desse método, a seguir, analisamos sua relação com equações diferenciais fracionárias.

### 3.2.1 Método de Diferenças Finitas Não Local para Equações Diferenciais Fracionárias

O equivalente à equação (14) para equações diferenciais fracionárias com ordem  $0 < \alpha \leq 1$  é dado por

$$\frac{1}{\phi(\Delta t, \lambda)} \sum_{j=0}^n w_j^{(\alpha)} (y_{n-j} - y_0) = F(t, y_n, y_{n-1}, \dots, \lambda), \quad (16)$$

no qual, a condição de consistência é (Ongun *et al.*, 2013)

$$\phi(\Delta t, \lambda) = \Delta t^\alpha + O((\Delta t)^p), \quad p > \alpha, \quad \Delta t \rightarrow 0. \quad (17)$$

Um importante aspecto na construção do Método de Diferenças Finitas Não Local é a escolha da função denominador de tal modo que as propriedades de estabilidade na equação de diferenças sejam exatamente as mesmas da equação diferencial (Mickens, 2000). Neste trabalho a escolha da função  $\phi(\Delta t, \lambda)$  foi feita com base no trabalho de Ongun *et al.* (2013).

Simulações numéricas foram feitas para duas funções distintas,

$$\phi_1(\Delta t, \lambda) = \frac{1 - e^{-(\Delta t)^\alpha \lambda}}{\lambda} \quad \text{e} \quad \phi_2(\Delta t, \lambda) = \left( \frac{1 - e^{-(\Delta t)^\alpha \lambda}}{\lambda} \right)^\alpha.$$

Os resultados obtidos para cada função, quando comparados, não exibiram diferenças para uma fixada tolerância. Sendo assim, os resultados apresentados foram obtidos utilizando a função denominador

$$\phi(\Delta t, \lambda) = \frac{1 - e^{-(\Delta t)^\alpha \lambda}}{\lambda}. \quad (18)$$

No próximo capítulo apresentamos os principais resultados deste trabalho, no qual serão exibidas simulações numéricas usando o Método de Diferenças Finitas Não Local para Equações Diferenciais Fracionárias.

## 4 MODELOS MATEMÁTICOS DE DORMÊNCIA DO CÂNCER

Neste capítulo apresentamos alguns modelos matemáticos de dinâmica populacional que visam descrever o fenômeno da dormência do câncer, suas respectivas modelagens fracionárias e os resultados obtidos através de simulações numéricas.

### 4.1 Modelo de Sotolongo-Costa *et al.* (2003)

Sotolongo-Costa *et al.* (2003) propõem um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias para a dinâmica de interação entre células tumorais e linfócitos<sup>5</sup>, no qual se considera competição entre ambas populações. Considerando linfócitos os predadores e células tumorais presas, os autores fizeram uma modificação do clássico modelo presa-predador, incluindo novos termos que representam a morte de linfócitos devido ao aumento da população de células malignas, o fluxo de linfócitos para o local de interação e os efeitos produzidos pela aplicação de doses de citocinas. Desta maneira, os autores analisam os efeitos sobre o tumor, quando um tratamento com doses de citocinas é fornecido.

Em nossos estudos utilizamos o modelo sem tratamento. Considerando  $\tilde{N}_1$  a população de células cancerosas e  $\tilde{I}$  a população de linfócitos, o modelo proposto

---

<sup>5</sup>Principais células do sistema imune adaptativo, que se originam na medula óssea.

é dado por

$$\begin{cases} \frac{d\tilde{N}_1}{dt} = r_1\tilde{N}_1 - \alpha_1\tilde{N}_1\tilde{I} \\ \frac{d\tilde{I}}{dt} = \alpha_2\tilde{N}_1\tilde{I} - d_1\tilde{I} - d_2\tilde{N}_1 + \mu \end{cases}, \quad (19)$$

em que  $r_1$  é a taxa de crescimento da população de células cancerosas,  $\alpha_1$  é o coeficiente relacionado à mortalidade da população de células cancerosas na presença de linfócitos,  $\alpha_2$  é o coeficiente relacionado ao crescimento da população de linfócitos na presença de células cancerosas,  $d_1$  é a taxa de mortalidade da população de linfócitos,  $d_2$  é a taxa de mortalidade da população de linfócitos em resposta ao crescimento da população de células cancerosas e  $\mu$  é uma constante relacionada ao fluxo de linfócitos para o local de interação com as células cancerosas.

O modelo (19) adimensionalizado é dado por

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{d\tau} = rN_1 - N_1I \\ \frac{dI}{d\tau} = N_1I - \frac{1}{r}I - dN_1 + \sigma \end{cases}, \quad (20)$$

$$\text{com } t = \hat{t}\tau, \hat{t} = \frac{1}{\sqrt{r_1 d_1}}, \tilde{N}_1 = \tilde{N}'_1 N_1, \tilde{I} = \tilde{I}' I, \tilde{N}'_1 = \frac{\sqrt{r_1 d_1}}{\alpha_2}, \tilde{I}' = \frac{\sqrt{r_1 d_1}}{\alpha_1}, \\ d = \frac{d_2 \alpha_2}{\alpha_2 \sqrt{r_1 d_1}}, r = \sqrt{\frac{r_1}{d_1}} \text{ e } \sigma = \frac{\mu \alpha_1}{r_1 d_1}.$$

Após a adimensionalização do modelo,  $r$  é a taxa de crescimento da população de células cancerosas,  $d$  é a taxa de mortalidade da população de linfócitos em resposta ao crescimento da população de células cancerosas e  $\sigma$  é uma constante de fluxo de linfócitos para o local de interação com as células cancerosas. A escolha de  $\hat{t}$  foi feita através da análise de estabilidade de (19).

### 4.1.1 Versão Fracionária

Utilizando o operador diferencial de Caputo de ordem  $0 < \alpha \leq 1$  em (20), o modelo fracionário é dado por

$$\begin{cases} \frac{d^\alpha N_1}{dt^\alpha} = rN_1 - N_1 I \\ \frac{d^\alpha I}{dt^\alpha} = N_1 I - \frac{1}{r} I - d N_1 + \sigma \end{cases}. \quad (21)$$

### 4.1.2 Discretização

Para a discretização numérica do modelo fracionário foi adotado um esquema explícito no qual as variáveis que aparecem do lado direito de (21) são avaliadas no tempo  $t_{n-1}$ . Por simplicidade, denotamos as respectivas aproximações  $N_1(t_n)$  e  $I(t_n)$  por  $N_{1(n)}$  e  $I_{(n)}$ . Utilizando a discretização (16) obtemos

$$\begin{aligned} N_{1(n)} = w_n^{(\alpha-1)} N_{1(0)} &- \left( \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} N_{1(n-j)} \right) + \phi(\Delta t, r) [r N_{1(n-1)} \\ &- N_{1(n-1)} I_{(n-1)}], \end{aligned} \quad (22)$$

$$\begin{aligned} I_{(n)} = w_n^{(\alpha-1)} I_{(0)} &- \left( \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} I_{(n-j)} \right) + \phi(\Delta t, r) \left[ N_{1(n-1)} I_{(n-1)} \right. \\ &- \left. \frac{1}{r} I_{(n-1)} - d N_{1(n-1)} + \sigma \right]. \end{aligned} \quad (23)$$

Para simulações numéricas, baseados no trabalho de Ongun *et al.* (2013), a seguinte função denominador foi adotada:

$$\phi(\Delta t, r) = \frac{1 - e^{-(\Delta t)^\alpha (r+1)}}{r + 1}. \quad (24)$$

No Apêndice deste trabalho apresentamos com detalhes a dedução das equações discretas.

### 4.1.3 Resultados

Todas as versões fracionárias dos modelos estudados neste trabalho foram resolvidas numericamente usando o Método de Diferenças Finitas Não Local

para Equações Diferenciais Fracionárias, programado em linguagem C. Escolhemos o passo do tempo ( $\Delta t$ ) pequeno o suficiente para não gerar um alto custo computacional, e que ao mesmo tempo também não gerasse uma influência numérica na análise qualitativa dos resultados.

A Figura 1 exibe a evolução temporal das células cancerosas, sem tratamento, para ordem da derivada fracionária  $\alpha = 1$ . Para simulações numéricas desse modelo consideramos  $\Delta t = 0,001$ . Observamos que, para os parâmetros utilizados, a população de linfócitos não é capaz de impedir o crescimento da população de células cancerosas e o sistema evolui para um crescimento incontrolável do tumor. De acordo com a análise de estabilidade dos pontos de equilíbrio apresentada pelos autores, quando o fluxo de linfócitos para o local de interação ( $\sigma$ ) é pequeno, as células cancerosas encontram melhores condições de se manter proliferando e, conseqüentemente, o tumor continua crescendo.

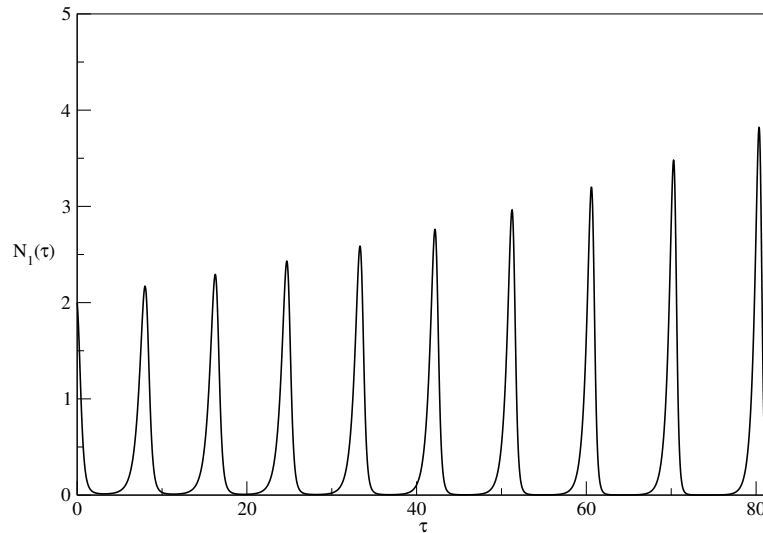


Figura 1: Evolução temporal das células cancerosas, sem tratamento, com a ordem da derivada fracionária  $\alpha = 1$ , para  $r = 2,5$ ,  $d = 0,2$ ,  $\sigma = 0,06$ ,  $N_1(0) = 2$  e  $I(0) = 3$ .

Na Figura 2 é exibida a evolução temporal das células cancerosas, sem tratamento, para ordens de derivada  $\alpha = 0,9$ ,  $\alpha = 0,8$ ,  $\alpha = 0,7$ , e  $\alpha = 0,6$ . Considerando os mesmos parâmetros e condições iniciais da Figura 1, notamos uma dinâmica



diferente. Observamos oscilações que agora possuem uma natureza diferente das observadas na Figura 1. Após um intervalo, temos que a população de células cancerosas não está crescendo, nem diminuindo significativamente. Isso indica que a população de linfócitos está sendo capaz de impedir a expansão da população de células cancerosas. O resultado exhibe que a ausência do crescimento da massa tumoral acontece em decorrência da atuação do sistema imunológico, caracterizando dormência tumoral imunológica. Como estudamos o modelo adimensional, não é possível estimar qual seria o tamanho real do tumor, visto que as escalas de adimensionalização não foram explicitadas pelos autores no artigo.

Notamos que ordens menores da derivada fracionária estão relacionadas com a perda de oscilações no sistema e observamos que existe alteração na estabilidade quando a ordem da derivada é alterada.

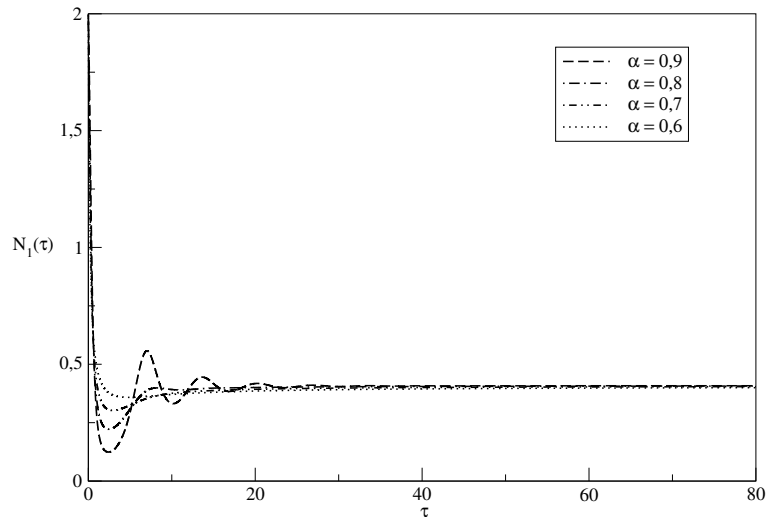


Figura 2: Evolução temporal das células cancerosas, sem tratamento, com variações na ordem da derivada fracionária  $\alpha$ , para  $r = 2,5$ ,  $d = 0,2$ ,  $\sigma = 0,06$ ,  $N_1(0) = 2$  e  $I(0) = 3$ .

A Figura 3 exhibe a comparação dos retratos de fase das simulações exibidas nas Figuras 1 ( $\alpha = 1$ ) e 2 ( $\alpha = 0,9$ ). É possível observar que para  $\alpha = 1$  ocorre a evolução do sistema para o crescimento incontrolável do tumor, e que para

$\alpha = 0,9$  para um equilíbrio do sistema.

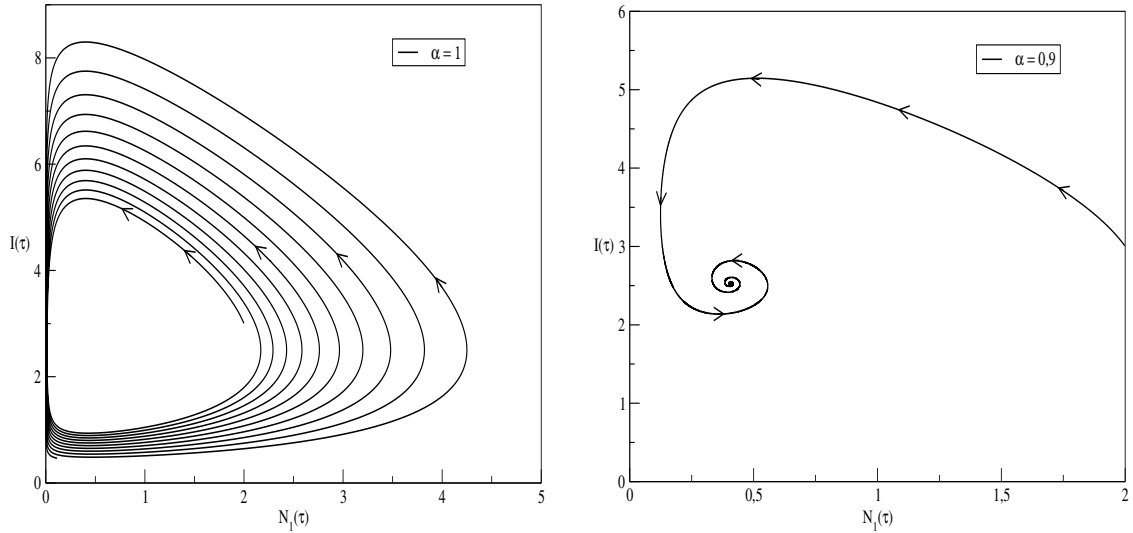


Figura 3: Retratos de fase (células cancerosas  $\times$  linfócitos) para  $\alpha = 1$  e  $\alpha = 0,9$ , com  $r = 2,5$ ,  $d = 0,2$ ,  $\sigma = 0,06$ ,  $N_1(0) = 2$  e  $I(0) = 3$ .

Na Figura 4 é exibida a evolução temporal das células cancerosas, sem tratamento, para ordem da derivada fracionária  $\alpha = 1$ . Para um novo conjunto de parâmetros que conduzem à dormência tumoral, observamos uma dinâmica diferente da que ocorre na Figura 1. O sistema tende ao equilíbrio, no qual após um intervalo oscilações significativas não são mais observadas, indicando que a população de células cancerosas não está crescendo, nem diminuindo significativamente, presumivelmente, devido à atuação do sistema imunológico, caracterizando dormência tumoral imunológica.

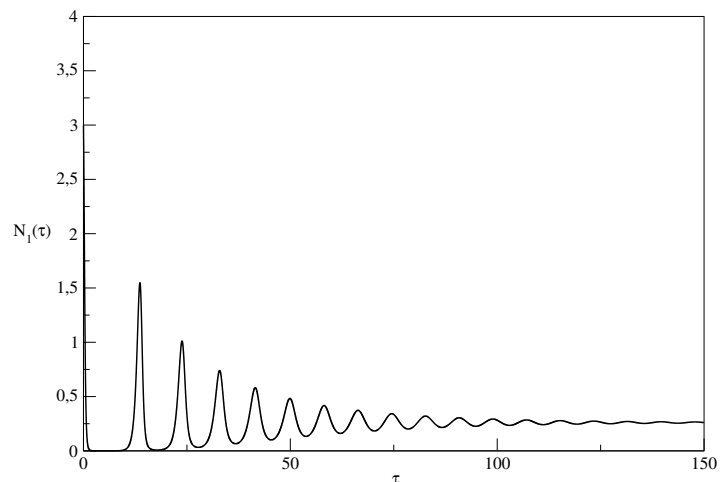


Figura 4: Evolução temporal das células cancerosas, sem tratamento, com a ordem da derivada fracionária  $\alpha = 1$ , para  $r = 3$ ,  $d = 0,7$ ,  $\sigma = 0,4$ ,  $N_1(0) = 3$  e  $I(0) = 4$ .

A Figura 5 exibe a evolução temporal das células cancerosas, sem tratamento, para ordens de derivada  $\alpha = 0,9$ ,  $\alpha = 0,8$ ,  $\alpha = 0,7$ , e  $\alpha = 0,6$ . Considerando os mesmos parâmetros e condições iniciais da Figura 4, ao compararmos os resultados para diferentes valores de  $\alpha$  é possível observar que conforme a ordem da derivada diminui, ocorre um maior amortecimento e mudanças na estabilidade do sistema.

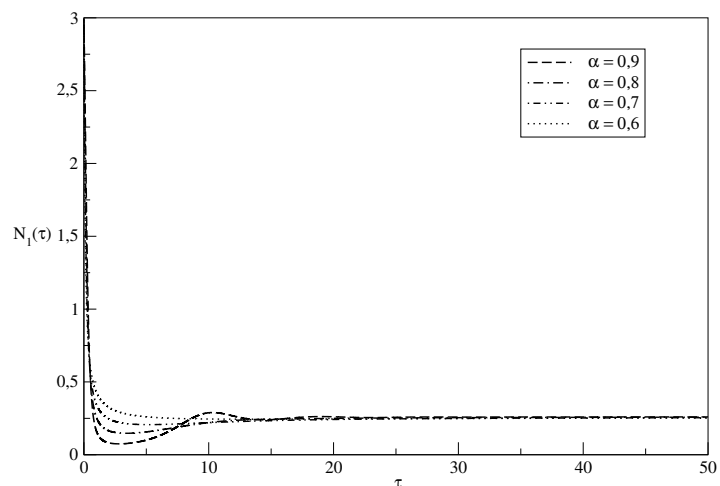


Figura 5: Evolução temporal das células cancerosas, sem tratamento, com variações na ordem da derivada fracionária  $\alpha$ , para  $r = 3$ ,  $d = 0,7$ ,  $\sigma = 0,4$ ,  $N_1(0) = 3$  e  $I(0) = 4$ .

A Figura 6 exibe a comparação dos retratos de fase das simulações exibidas nas Figuras 4 ( $\alpha = 1$ ) e 5 ( $\alpha = 0,9$ ). É possível observar que ao diminuirmos a ordem da derivada fracionária o sistema tende mais rápido para um equilíbrio.

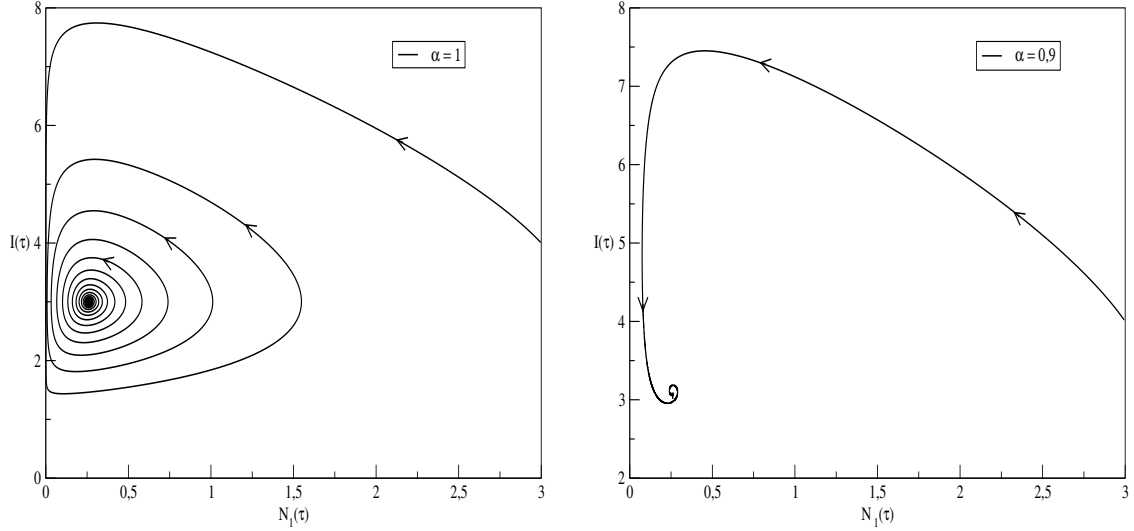


Figura 6: Retratos de fase (células cancerosas  $\times$  linfócitos) para  $\alpha = 1$  e  $\alpha = 0,9$ , com  $r = 3$ ,  $d = 0,7$ ,  $\sigma = 0,4$ ,  $N_1(0) = 3$  e  $I(0) = 4$ .

## 4.2 Modelo de Page & Uhr (2005)

Page & Uhr (2005) propõem um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias para a interação entre células tumorais e anticorpos, e ilustram como essa interação leva à dormência tumoral.

Considerando  $N_1(t)$  a densidade da população de células cancerosas proliferativas,  $Q(t)$  a densidade da população de células cancerosas quiescentes e  $I(t)$  a densidade de anticorpos, o modelo proposto é dado por

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = rN_1 - \alpha_1 IN_1 - \alpha_2 IN_1 - uN_1 \\ \frac{dQ}{dt} = \alpha_1 IN_1 - \alpha_3 IQ - d_1Q + uN_1 \\ \frac{dI}{dt} = \gamma(Q + N_1) - d_2I \end{cases}, \quad (25)$$

em que  $r$  é a taxa de crescimento da população de células cancerosas proliferativas,  $\alpha_1$  é o coeficiente relacionado à transição de células cancerosas proliferativas para o estado de células cancerosas quiescentes na presença de anticorpos,  $\alpha_2$  é o coeficiente relacionado à apoptose de células cancerosas proliferativas na presença de anticorpos,  $\alpha_3$  é o coeficiente relacionado à apoptose de células cancerosas quiescentes na presença de anticorpos,  $u$  é a taxa de transição de células cancerosas proliferativas para o estado de células cancerosas quiescentes na ausência de anticorpos,  $\gamma$  é a taxa de produção de anticorpos induzida pela presença de células cancerosas,  $d_1$  é a taxa de mortalidade de células cancerosas quiescentes e  $d_2$  é a taxa de mortalidade de anticorpos.

Nesse modelo considera-se a densidade e não o número total de células. A justificativa dos autores é que efeitos espaciais estão sendo ignorados e, portanto, considera-se a densidade de células em um volume fixo do tumor (Page & Uhr, 2005).

#### 4.2.1 Versão Fracionária

Utilizando o operador diferencial de Caputo de ordem  $0 < \alpha \leq 1$  em (25), o modelo fracionário é dado por

$$\begin{cases} \frac{d^\alpha N_1}{dt^\alpha} = rN_1 - \alpha_1 IN_1 - \alpha_2 IN_1 - u N_1 \\ \frac{d^\alpha Q}{dt^\alpha} = \alpha_1 IN_1 - \alpha_3 IQ - d_1 Q + u N_1 \\ \frac{d^\alpha I}{dt^\alpha} = \gamma(Q + N_1) - d_2 I \end{cases} \quad (26)$$

### 4.2.2 Discretização

A discretização numérica de (26) é dada por

$$\begin{aligned}
 N_{1(n)} &= w_n^{(\alpha-1)} N_{1(0)} - \left( \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} N_{1(n-j)} \right) + \phi(\Delta t, r) \left[ r N_{1(n-1)} \right. \\
 &\quad \left. - \alpha_1 I_{(n-1)} N_{1(n-1)} - \alpha_2 I_{(n-1)} N_{1(n-1)} - u N_{1(n-1)} \right], \tag{27}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 Q_{(n)} &= w_n^{(\alpha-1)} Q_{(0)} - \left( \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} Q_{(n-j)} \right) + \phi(\Delta t, r) \left[ \alpha_1 I_{(n-1)} N_{1(n-1)} \right. \\
 &\quad \left. - \alpha_3 I_{(n-1)} Q_{(n-1)} - d_1 Q_{(n-1)} + u N_{1(n-1)} \right], \tag{28}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 I_{(n)} &= w_n^{(\alpha-1)} I_{(0)} - \left( \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} I_{(n-j)} \right) + \phi(\Delta t, r) \left[ \gamma(Q_{(n-1)} \right. \\
 &\quad \left. + N_{1(n-1)}) - d_2 I_{(n-1)} \right]. \tag{29}
 \end{aligned}$$

### 4.2.3 Resultados

Na Figura 7 é exibida a variação do tamanho do tumor ao longo do tempo para diferentes valores da ordem da derivada fracionária  $\alpha$ . Para simulações numéricas desse modelo consideramos  $\Delta t = 0,001$ . Para  $\alpha = 1$  observamos que o sistema imune é capaz de obter o controle do crescimento das células cancerosas, já que após um intervalo de tempo não é possível observar o crescimento significativo dessas células, caracterizando dormência tumoral imunológica. Conforme a ordem da derivada fracionária diminui, observamos que as soluções sofrem um maior amortecimento, e o sistema tende ao equilíbrio mais rápido. Ao mudarmos a ordem da derivada, também notamos alterações no equilíbrio do sistema.

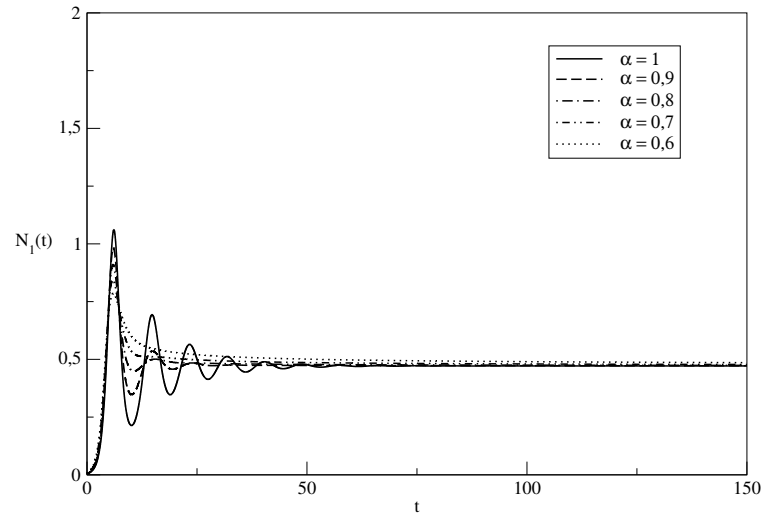


Figura 7: Dinâmica das variações no tamanho do tumor, com mudanças na ordem da derivada fracionária  $\alpha$ , para  $r = 1,1$ ,  $\alpha_1 = 0,9$ ,  $\alpha_2 = 0,1$ ,  $\alpha_3 = 0$ ,  $u = 0$ ,  $\gamma = 1$ ,  $d_1 = 0,9$ ,  $d_2 = 0,9$ ,  $N_1(0) = 0,005$ ,  $Q(0) = 0,005$  e  $I(0) = 0,001$ .

A Figura 8 exibe a comparação dos retratos de fase da Figura 7 para  $\alpha = 1$  e  $\alpha = 0,9$ . É possível observar que com ordens menores da derivada fracionária o sistema tende mais rápido para um equilíbrio.

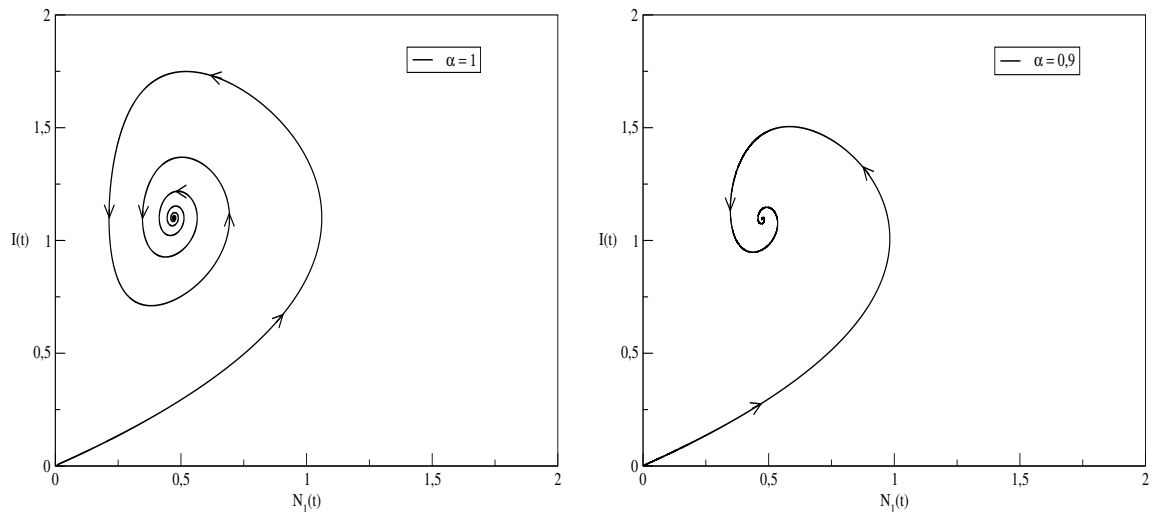


Figura 8: Retratos de fase (células cancerosas proliferativas  $\times$  anticorpos) para  $\alpha = 1$  ou  $\alpha = 0,9$ , em que  $r = 1,1$ ,  $\alpha_1 = 0,9$ ,  $\alpha_2 = 0,1$ ,  $\alpha_3 = 0$ ,  $u = 0$ ,  $\gamma = 1$ ,  $d_1 = 0,9$ ,  $d_2 = 0,9$ ,  $N_1(0) = 0,005$ ,  $Q(0) = 0,005$  e  $I(0) = 0,001$ .

Na Figura 9 é exibida as variações no tamanho total do tumor ( $N_1(t) + Q(t)$ ), ao longo do tempo, para diferentes valores da ordem da derivada fracionária  $\alpha$ . Para o conjunto de parâmetros e condições iniciais utilizadas, analisando o resultado exibido para  $\alpha = 1$  observamos que o sistema sofre oscilações. Entretanto, no decorrer do tempo a amplitude dessas oscilações se mantém. Esse comportamento também caracteriza o estado de dormência tumoral imunológica, só que nesse caso, o sistema imunológico não possui uma atuação tão eficaz, já que ao longo do tempo pequenas oscilações ocorrem no tamanho do tumor, mas, em média, seu tamanho permanece, aproximadamente, constante.

Ao analisarmos ordens menores da derivada fracionária, a dinâmica mostrou-se diferente. Para  $\alpha = 0,9$ ,  $\alpha = 0,8$ ,  $\alpha = 0,7$  e  $\alpha = 0,6$ , as oscilações sofrem amortecimento e o sistema tende a um equilíbrio.

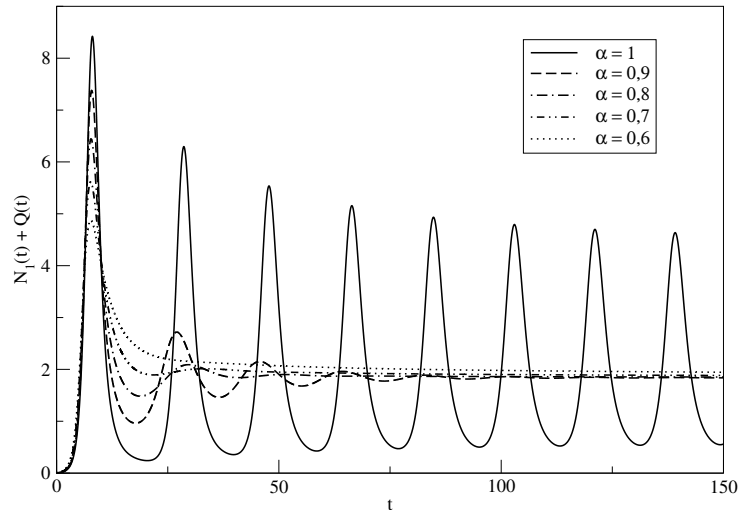


Figura 9: Dinâmica das variações na carga total do tumor ( $N_1(t) + Q(t)$ ), com mudanças na ordem da derivada fracionária  $\alpha$ , para  $r = 1,1$ ,  $\alpha_1 = 0,9$ ,  $\alpha_2 = 0$ ,  $\alpha_3 = 0,2$ ,  $u = 0$ ,  $\gamma = 0,2$ ,  $d_1 = 0$ ,  $d_2 = 0,3$ ,  $N_1(0) = 0,005$ ,  $Q(0) = 0$  e  $I(0) = 0,001$ .

A Figura 10 exhibe a comparação dos retratos de fase da Figura 9 para  $\alpha = 1$  e  $\alpha = 0,9$ . Observamos para  $\alpha = 1$ , as oscilações do sistema e para  $\alpha = 0,9$  a convergência para um equilíbrio.



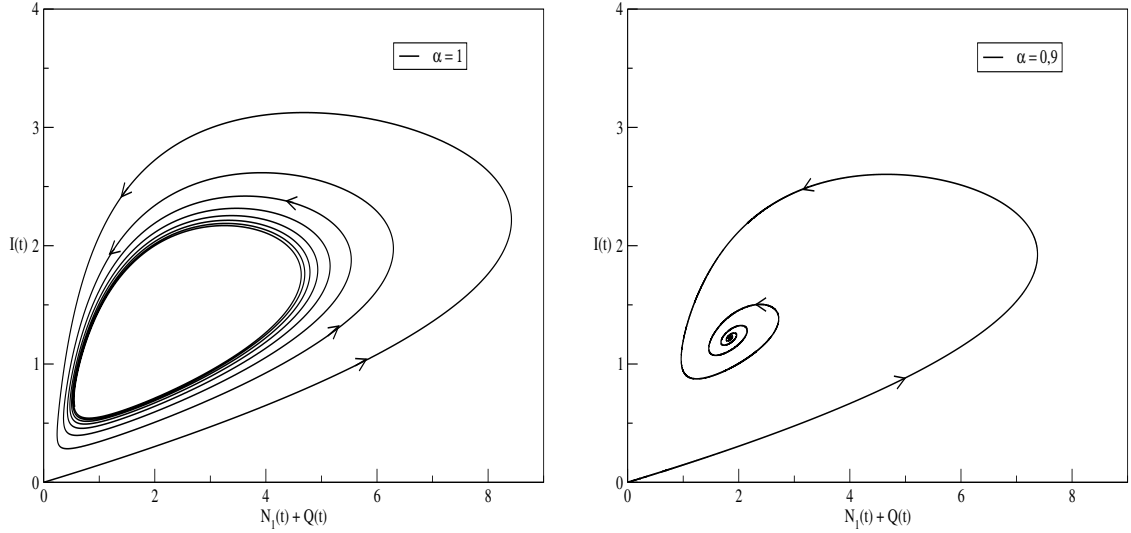


Figura 10: Retratos de fase (tamanho total do tumor  $\times$  anticorpos) para  $\alpha = 1$  e  $\alpha = 0,9$ , para  $r = 1,1$ ,  $\alpha_1 = 0,9$ ,  $\alpha_2 = 0$ ,  $\alpha_3 = 0,2$ ,  $u = 0$ ,  $\gamma = 0,2$ ,  $d_1 = 0$ ,  $d_2 = 0,3$ ,  $N_1(0) = 0,005$ ,  $Q(0) = 0$  e  $I(0) = 0,001$ .

### 4.3 Modelo de Page & Uhr (2005) modificado

O modelo seguinte foi proposto por Page & Uhr (2005), no qual os autores fazem uma modificação na última equação do modelo (25). Nesse caso considera-se que a produção de anticorpos é proporcional ao produto da densidade de células cancerosas e de anticorpos. Assim, o modelo proposto é dado por

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = rN_1 - \alpha_1 IN_1 - \alpha_2 IN_1 - uN_1 \\ \frac{dQ}{dt} = \alpha_1 IN_1 - \alpha_3 IQ - d_1Q + uN_1 \\ \frac{dI}{dt} = \beta I(Q + N_1) - d_2I \end{cases}, \quad (30)$$

em que  $\beta$  é o coeficiente relacionado à produção de anticorpos na presença de células cancerosas proliferativas e quiescentes.

### 4.3.1 Versão Fracionária

Utilizando o operador diferencial de Caputo de ordem  $0 < \alpha \leq 1$  em (30), o modelo fracionário é dado por

$$\begin{cases} \frac{d^\alpha N_1}{dt^\alpha} = rN_1 - \alpha_1 IN_1 - \alpha_2 IN_1 - uN_1 \\ \frac{d^\alpha Q}{dt^\alpha} = \alpha_1 IN_1 - \alpha_3 IQ - d_1Q + uN_1 \\ \frac{d^\alpha I}{dt^\alpha} = \beta I(Q + N_1) - d_2I \end{cases} \quad (31)$$

### 4.3.2 Discretização

A discretização numérica de (31) é dada por

$$\begin{aligned} N_{1(n)} = & w_n^{(\alpha-1)} N_{1(0)} - \left( \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} N_{1(n-j)} \right) + \phi(\Delta t, r) \left[ rN_{1(n-1)} \right. \\ & \left. - \alpha_1 I_{(n-1)} N_{1(n-1)} - \alpha_2 I_{(n-1)} N_{1(n-1)} - uN_{1(n-1)} \right], \end{aligned} \quad (32)$$

$$\begin{aligned} Q_{(n)} = & w_n^{(\alpha-1)} Q_{(0)} - \left( \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} Q_{(n-j)} \right) + \phi(\Delta t, r) \left[ \alpha_1 I_{(n-1)} N_{1(n-1)} \right. \\ & \left. - \alpha_3 I_{(n-1)} Q_{(n-1)} - d_1 Q_{(n-1)} + uN_{1(n-1)} \right], \end{aligned} \quad (33)$$

$$\begin{aligned} I_{(n)} = & w_n^{(\alpha-1)} I_{(0)} - \left( \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} I_{(n-j)} \right) + \phi(\Delta t, r) \left[ \beta(I_{(n-1)}(Q_{(n-1)} \right. \\ & \left. + N_{1(n-1)})) - d_2 I_{(n-1)} \right]. \end{aligned} \quad (34)$$

### 4.3.3 Resultados

A Figura 11 exibe as variações no tamanho total do tumor ( $N_1(t) + Q(t)$ ), ao longo do tempo, para ordem da derivada fracionária  $\alpha = 1$ . Para simulações numéricas desse modelo consideramos  $\Delta t = 0,001$ . Para o conjunto de parâmetros utilizados, notamos que o sistema sofre oscilações que se mantém com a mesma amplitude. Esse comportamento também caracteriza dormência tumoral imunológica,

no qual ao longo do tempo pequenas variações ocorrem no tamanho do tumor, mas, em média, seu tamanho permanece, aproximadamente, constante.

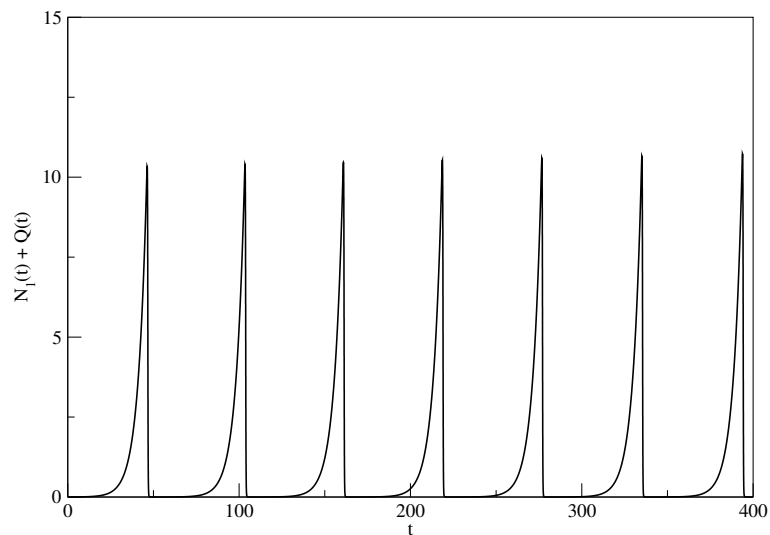


Figura 11: Dinâmica das variações no tamanho do tumor, com a ordem da derivada fracionária  $\alpha = 1$ , para  $r = 0,2$ ,  $\alpha_1 = 0$ ,  $\alpha_2 = 0,2$ ,  $\alpha_3 = 0$ ,  $u = 0$ ,  $\beta = 1,1$ ,  $d_1 = 1,1$ ,  $d_2 = 1,1$ ,  $N_1(0) = 0,001$ ,  $Q(0) = 0$  e  $I(0) = 0,001$ .

Na Figura 12 é exibida as variações no tamanho do tumor ( $N_1(t) + Q(t)$ ), ao longo do tempo, para diferentes valores da ordem da derivada fracionária  $\alpha$ . Ao diminuirmos a ordem da derivada observamos oscilações de forma amortecida e há alterações no equilíbrio do sistema.

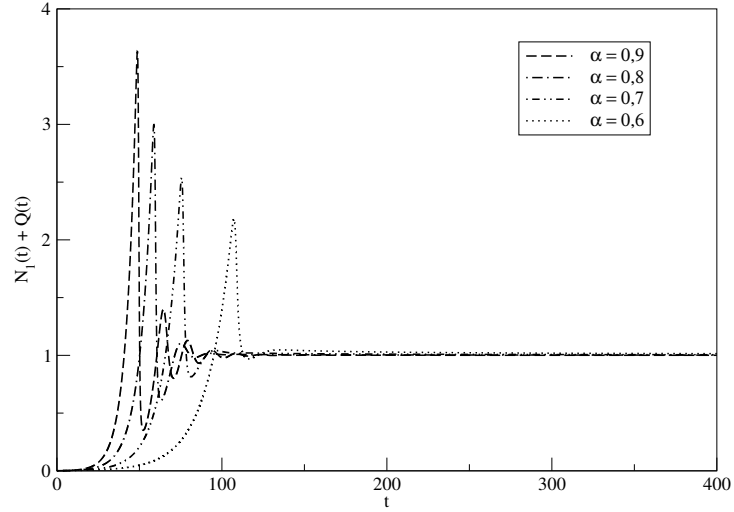


Figura 12: Dinâmica das variações na carga do tumor e na densidade de anticorpos, com a ordem da derivada fracionária  $\alpha = 1$ , para  $r = 0,2$ ,  $\alpha_1 = 0$ ,  $\alpha_2 = 0,2$ ,  $\alpha_3 = 0$ ,  $u = 0$ ,  $\beta = 1,1$ ,  $d_1 = 1,1$ ,  $d_2 = 1,1$ ,  $N_1(0) = 0,001$ ,  $Q(0) = 0$  e  $I(0) = 0,001$ .

A Figura 13 exibe a comparação dos retratos de fase das simulações exibidas nas Figuras 11 ( $\alpha = 1$ ) e 12 ( $\alpha = 0,9$ ). Os retratos de fase mostram-se com dinâmicas distintas. Para  $\alpha = 1$  notamos as oscilações do sistema, enquanto que para  $\alpha = 0,9$  há convergência para um equilíbrio.

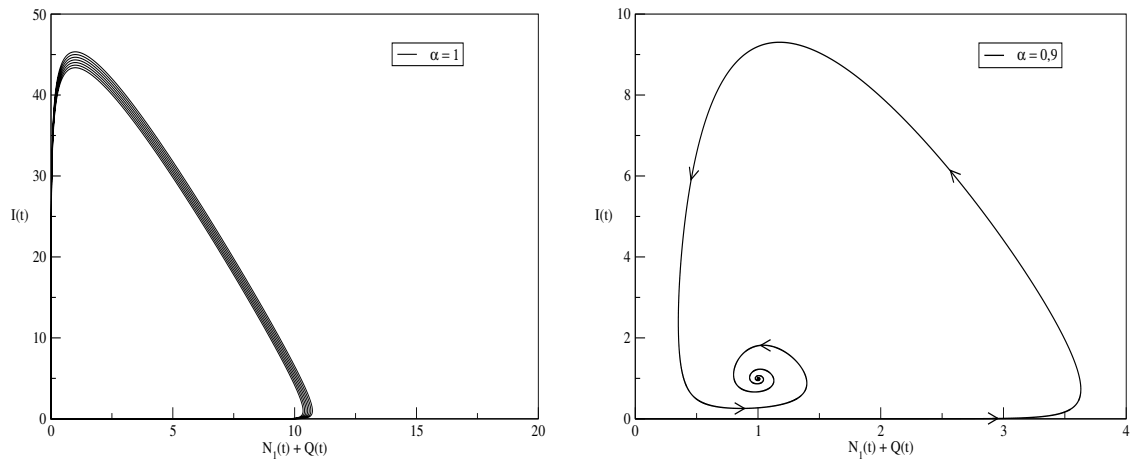


Figura 13: Retratos de fase (tamanho total do tumor  $\times$  anticorpos) para  $\alpha = 1$  e  $\alpha = 0,9$ , para  $r = 0,2$ ,  $\alpha_1 = 0$ ,  $\alpha_2 = 0,2$ ,  $\alpha_3 = 0$ ,  $u = 0$ ,  $\beta = 1,1$ ,  $d_1 = 1,1$ ,  $d_2 = 1,1$ ,  $N_1(0) = 0,001$ ,  $Q(0) = 0$  e  $I(0) = 0,001$ .

Considerando a ordem da derivada fracionária  $\alpha = 1$ , a diferença observada entre as dinâmicas dos modelos de Page & Uhr (2005) e de Page & Uhr (2005) modificado, é que as análises para o primeiro modelo, sempre resultam na dormência tumoral, no qual não são observadas pequenas variações no tamanho do tumor. Enquanto que, as análises para o segundo modelo sempre resultam em pequenas alterações no tamanho da massa tumoral. Ao considerarmos ordens menores da derivada fracionária, observamos para ambos os modelos o maior amortecimento das soluções e alterações no equilíbrio do sistema.

#### 4.4 Modelo de Wilkie & Hahnfeldt (2013)

Wilkie & Hahnfeldt (2013) propõem um modelo matemático de dormência do câncer induzida pelo sistema imunológico. Os autores consideram populações homogêneas de células, no qual equações diferenciais ordinárias são utilizadas para descrever a evolução temporal de cada população.

Considerando  $N_1(t)$  o número de células cancerosas e  $I(t)$  o número de células do sistema imunológico, o modelo proposto é dado por

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{K}\right) - \alpha_1 N_1 I \\ \frac{dI}{dt} = r_2 I \left(1 - \frac{I}{I_e + \alpha_2 N_1 I}\right) \end{cases}, \quad (35)$$

em que  $r_1$  é a taxa de proliferação das células cancerosas,  $K$  é a capacidade de suporte da população de células cancerosas,  $r_2$  é a taxa de crescimento da população de células do sistema imunológico,  $\alpha_1$  é o coeficiente relacionado à predação das células do sistema imunológico,  $\alpha_2$  é o coeficiente relacionado ao potencial de recrutamento das células do sistema imunológico,  $N_1(0)$  é a condição inicial da população de células cancerosas e  $I(0) = I_e$  é a condição inicial da população de células do sistema imunológico.

#### 4.4.1 Versão Fracionária

Utilizando o operador diferencial de Caputo de ordem  $0 < \alpha \leq 1$  em (35), o modelo fracionário é dado por

$$\begin{cases} \frac{d^\alpha N_1}{dt^\alpha} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{K}\right) - \alpha_1 N_1 I \\ \frac{d^\alpha I}{dt^\alpha} = r_2 I \left(1 - \frac{I}{I_e + \alpha_2 N_1 I}\right) \end{cases} . \quad (36)$$

#### 4.4.2 Discretização

A discretização numérica de (36) é dada por

$$\begin{aligned} N_{1(n)} &= w_n^{(\alpha-1)} N_{1(0)} - \left( \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} N_{1(n-j)} \right) + \phi(\Delta t, r_1) \left[ r_1 N_{1(n-1)} \right. \\ &\quad \cdot \left. \left( 1 - \frac{N_{1(n-1)}}{K} \right) - \alpha_1 N_{1(n-1)} I_{(n-1)} \right], \end{aligned} \quad (37)$$

$$\begin{aligned} I_{(n)} &= w_n^{(\alpha-1)} I_{(0)} - \left( \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} I_{(n-j)} \right) + \phi(\Delta t, r_1) \left[ r_2 I_{(n-1)} \right. \\ &\quad \cdot \left. \left( 1 - \frac{I_{(n-1)}}{I_e + \alpha_2 N_{1(n-1)} I_{(n-1)}} \right) \right]. \end{aligned} \quad (38)$$

#### 4.4.3 Resultados

A Figura 14 exibe a evolução temporal das células cancerosas, para ordem da derivada fracionária  $\alpha = 1$ . Para simulações numéricas desse modelo consideramos  $\Delta t = 0,01$ . Ao longo do tempo, notamos que a população de células cancerosas sofre pequenas oscilações, mantendo-se sempre entre  $10^2$  e  $10^4$  células, o que não permite a detecção clínica dessas células. Percebe-se que o sistema imunológico está atuando de maneira eficaz, evitando o crescimento da população de células cancerosas. Esse comportamento caracteriza dormência imunológica.

Observamos para este modelo que o parâmetro  $\alpha_1$  possui variação temporal, a justificativa dos autores é que para o câncer permanecer em um estado de dormência a predação das células do sistema imunológico deve aumentar no decorrer do tempo.

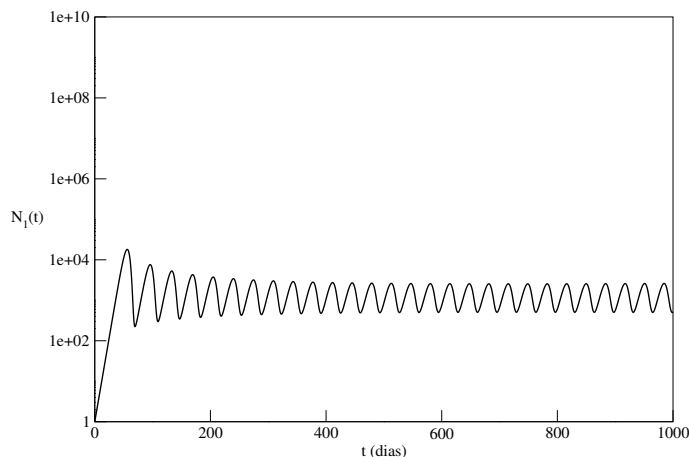


Figura 14: Evolução temporal das células cancerosas, com a ordem da derivada fracionária  $\alpha = 1$ , para  $r_1 = 0,2$ ,  $K = 10^{10}$ ,  $r_2 = 0,2$ ,  $\alpha_1 = 7,25 \times 10^{-5} e^{\frac{-t}{227,9}}$ ,  $\alpha_2 = 10^{-3}$ . Condições iniciais,  $N_1(0) = 1$  e  $I(0) = 100$ .

Na Figura 15 é exibida a evolução temporal das células cancerosas, para  $\alpha = 0,9$ ,  $\alpha = 0,8$ ,  $\alpha = 0,7$ , e  $\alpha = 0,6$ . Considerando os mesmos parâmetros e condições iniciais da Figura 14, a dinâmica mostrou-se diferente. Ao diminuirmos a ordem da derivada fracionária o sistema é amortecido e também observamos alterações na sua estabilidade.

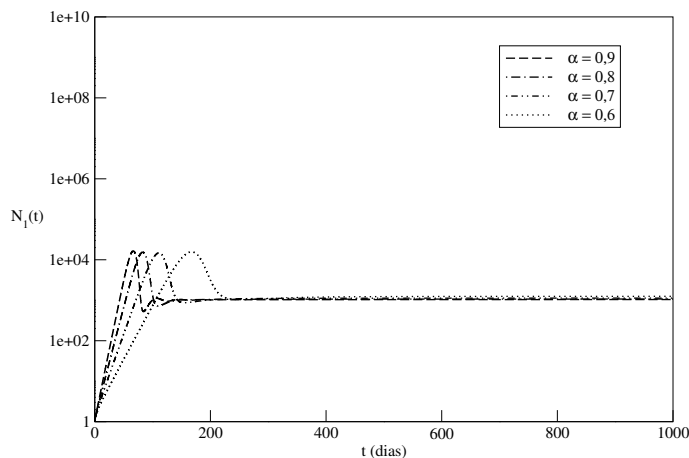


Figura 15: Evolução temporal das células cancerosas, com variações na ordem da derivada fracionária  $\alpha$ , para  $r_1 = 0,2$ ,  $K = 10^{10}$ ,  $r_2 = 0,2$ ,  $\alpha_1 = 7,25 \times 10^{-5} e^{\frac{-t}{227,9}}$ ,  $\alpha_2 = 10^{-3}$ . Condições iniciais,  $N_1(0) = 1$  e  $I(0) = 100$ .

A Figura 16 exibe a comparação dos retratos de fase das simulações exibidas nas Figuras 14 ( $\alpha = 1$ ) e 15 ( $\alpha = 0,9$ ). Notamos a perda de oscilações do sistema ao diminuirmos a ordem da derivada.

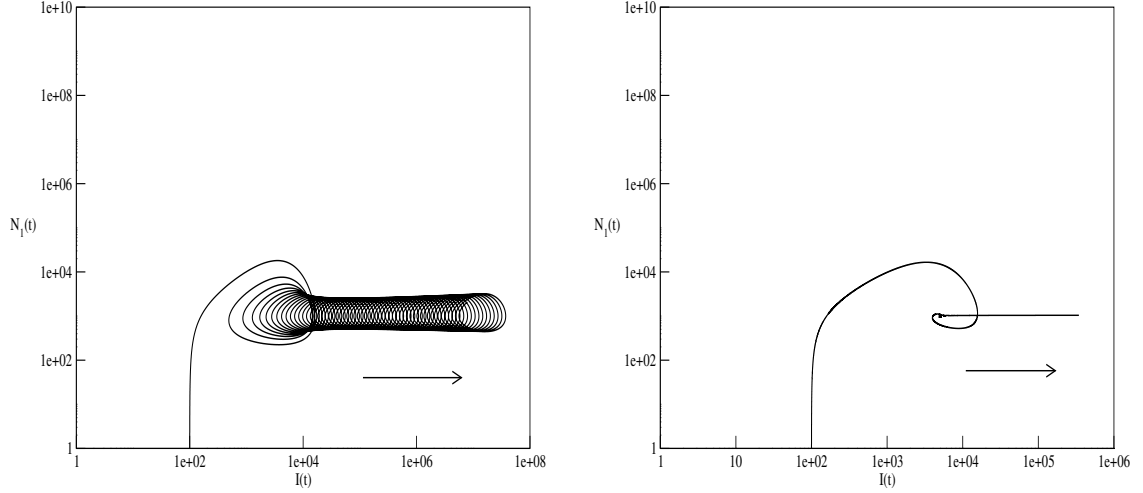


Figura 16: Retratos de fase (células do sistema imunológico  $\times$  células cancerosas) para  $\alpha = 1$  e  $\alpha = 0,9$ , com  $r_1 = 0,2$ ,  $K = 10^{10}$ ,  $r_2 = 0,2$ ,  $\alpha_1 = 7,25 \times 10^{-5} e^{\frac{-t}{227,9}}$ ,  $\alpha_2 = 10^{-3}$ . Condições iniciais,  $N_1(0) = 1$  e  $I(0) = 100$ .

## 4.5 Modelo Matemático com Células Endoteliais

Com base nos trabalhos de de Pillis & Radunskaya (2001), Rodrigues (2011), Martin (2013) e Guiraldello *et al.* (2016), propomos um modelo matemático de dinâmica populacional que descreve o crescimento de um tumor sólido, no qual pretendemos analisar a relação da dormência com a angiogênese tumoral. Esse modelo é mais sofisticado do que os outros modelos estudados anteriormente, pois incorpora células normais, células endoteliais e parâmetros cujos valores se aproximam mais de dinâmicas reais. Neste modelo, levamos em consideração que células tumorais competem com células normais e com células do sistema imunológico, e que o crescimento de células endoteliais é induzido pelas células tumorais visando aumentar a vascularização do tumor.

Sendo  $N_1(t)$  o número de células tumorais,  $N_2(t)$  o número de células



normais,  $I(t)$  o número de células do sistema imunológico e  $L(t)$  o número de células endoteliais, o modelo proposto é

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left( 1 - \frac{N_1}{k_1 + L} - \frac{\alpha_{12} N_2}{k_1 + L} \right) - c_1 I N_1 \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left( 1 - \frac{N_2}{k_2} - \frac{\alpha_{21} N_1}{k_2} \right) \\ \frac{dI}{dt} = s - d_1 I + \frac{\rho I N_1}{\gamma + N_1} - c_2 I N_1 \\ \frac{dL}{dt} = \xi N_1 \left( 1 - \frac{L}{k_L} \right) - \sigma L^2 \end{cases} . \quad (39)$$

O crescimento das células tumorais é dado pela equação logística, no qual  $r_1$  é a taxa de crescimento dessa população e  $k_1 + L$  é a sua capacidade de suporte. O termo  $\alpha_{ij}$  é o coeficiente de competição medindo os efeitos causados por  $N_j$  na população  $N_i$  e  $c_1$  é o coeficiente relacionado à mortalidade das células tumorais na presença de células do sistema imunológico.

O crescimento das células normais também é dado pela equação logística, em que  $r_2$  é a taxa de crescimento dessa população e  $k_2$  é a sua capacidade de suporte.

A atuação do sistema imunológico é estimulada pela presença de células tumorais e descrita por uma equação tipo Michaelis-Menten, em que  $\rho$  e  $\gamma$  estão relacionados à antigenicidade das células tumorais,  $d_1$  é a taxa de mortalidade da população de células do sistema imunológico na ausência de células tumorais e  $c_2$  é o coeficiente relacionado à mortalidade das células do sistema imunológico em resposta ao crescimento das células tumorais. O termo  $s$  é considerado uma fonte de células imunológicas externa ao sistema (Kuznetsov & Makalkin, 1994).

A taxa  $\xi$  descreve o crescimento das células endoteliais que é estimulado pela população de células tumorais. A capacidade de suporte  $k_L$  está relacionada à perfusão tecidual (Guiraldello *et al.*, 2016). A taxa  $\sigma$  descreve a competição intraespecífica por nutrientes das células endoteliais.

### 4.5.1 Resultados

O sistema de equações diferenciais ordinárias (39) foi resolvido numericamente usando o Método de Runge-Kutta de 4<sup>a</sup> ordem, programado em linguagem C. Consideramos o passo de tempo  $\Delta t = 0,01$ . Os valores dos parâmetros fixos para todas as simulações são exibidos na Tabela 1.

Tabela 1: Parâmetros fixos utilizados nas simulações.

| Parâmetros    | Valores             | Unidades                               | Referência                       |
|---------------|---------------------|--|----------------------------------|
| $r_1$         | $10^{-2}$           | dia <sup>-1</sup>                      | Spratt <i>et al.</i> (1996)      |
| $c_1$         | $5 \times 10^{-10}$ | célula <sup>-1</sup> dia <sup>-1</sup> | -                                |
| $c_2$         | $10^{-13}$          | célula <sup>-1</sup> dia <sup>-1</sup> | -                                |
| $d_1$         | $10^{-3}$           | dia <sup>-1</sup>                      | -                                |
| $\rho$        | $10^{-12}$          | dia <sup>-1</sup>                      | -                                |
| $k_1$         | $10^8$              | célula                                 | Weinberg (2008)                  |
| $\alpha_{12}$ | $9 \times 10^{-5}$  | -                                      | Rodrigues (2011)                 |
| $r_2$         | $10^{-3}$           | dia <sup>-1</sup>                      | $r_2 < r_1$                      |
| $k_2$         | $10^{12}$           | célula                                 | $k_2 \sim k_1$                   |
| $\alpha_{21}$ | $9 \times 10^{-2}$  | -                                      | Rodrigues (2011)                 |
| $\gamma$      | $10^2$              | célula                                 | de Pillis & Radunskaya (2001)    |
| $k_L$         | $8 \times 10^{11}$  | célula <sup>-1</sup> dia <sup>-1</sup> | Guiraldello <i>et al.</i> (2016) |

O processo de angiogênese tumoral, na grande maioria dos casos, inicia-se quando um tumor atinge, aproximadamente,  $10^7$  células e a sua detecção torna-se possível quando possui, aproximadamente,  $10^8$  células (Weinberg, 2008).

Considerando  $N_1(0) = 10^5$ , a Figura 17 exhibe a evolução tumoral, no qual consideramos um tumor em sua fase inicial de desenvolvimento, em que o processo angiogênico ainda não se deu completamente. Observamos um crescimento inicial da população de células tumorais, que estimula o crescimento das células en-

doteliais, começando a dar início a formação da vascularização tumoral. Entretanto, notamos que o crescimento tumoral atinge um tamanho e se estabiliza, indicando que o tumor não foi capaz de completar com sucesso o processo angiogênico, para assim sustentar seu crescimento. Após estabilizar seu tamanho, observamos ao longo do tempo que o tumor não apresenta mais crescimento, nem decréscimo significativo, caracterizando dormência tumoral angiogênica.

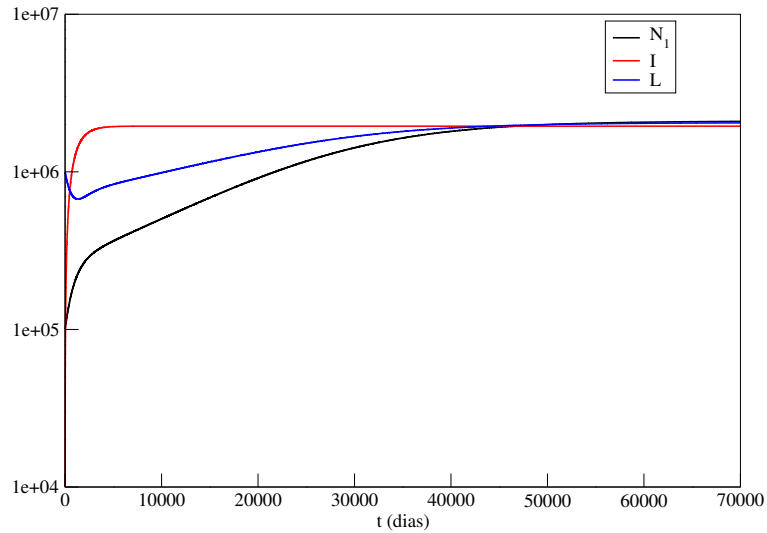


Figura 17: Simulação da influência da angiogênese sobre a dormência da massa tumoral para  $s = 1,95 \times 10^3$ ,  $\xi = 2 \times 10^{-3}$ ,  $\sigma = 10^{-9}$ . Condições iniciais  $N_1(0) = 10^5$ ,  $N_2(0) = 10^{12}$ ,  $I(0) = 10^4$ ,  $L(0) = 10^6$ .

Na Figura 18, o aumento da competição intraespecífica das células endoteliais ( $\sigma$ ) impede o desenvolvimento da massa tumoral, que não é capaz de induzir o processo angiogênico. Assim, observamos ao longo do tempo a ausência de crescimento do tumor em decorrência de um recrutamento inadequado de vasos sanguíneos, caracterizando dormência tumoral angiogênica.

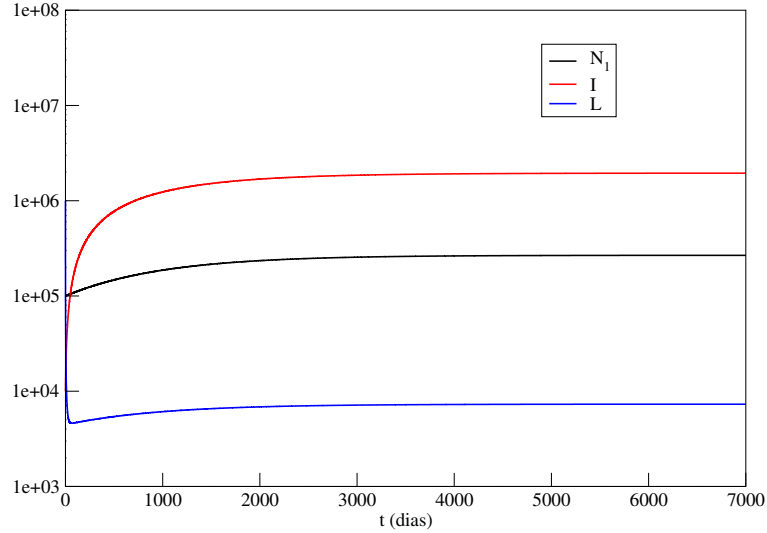


Figura 18: Simulação da influência da angiogênese sobre a dormência da massa tumoral para  $s = 1,95 \times 10^3$ ,  $\xi = 2 \times 10^{-3}$ ,  $\sigma = 10^{-5}$ . Condições iniciais  $N_1(0) = 10^5$ ,  $N_2(0) = 10^{12}$ ,  $I(0) = 10^4$ ,  $L(0) = 10^6$ .

Na Figura 19, o estímulo do crescimento das células endoteliais pela população de células tumorais é maior ( $\xi$ ). Ao atingir  $10^7$  células o tumor inicia o processo de vascularização. Entretanto, observamos que ao atingir pouco mais que  $10^8$  células, a massa tumoral passa a manter o seu tamanho constante. Isso indica que o tumor não foi capaz de completar o processo angiogênico. Notamos ao longo do tempo ausência de crescimento da massa tumoral, o que caracteriza a dormência tumoral angiogênica.

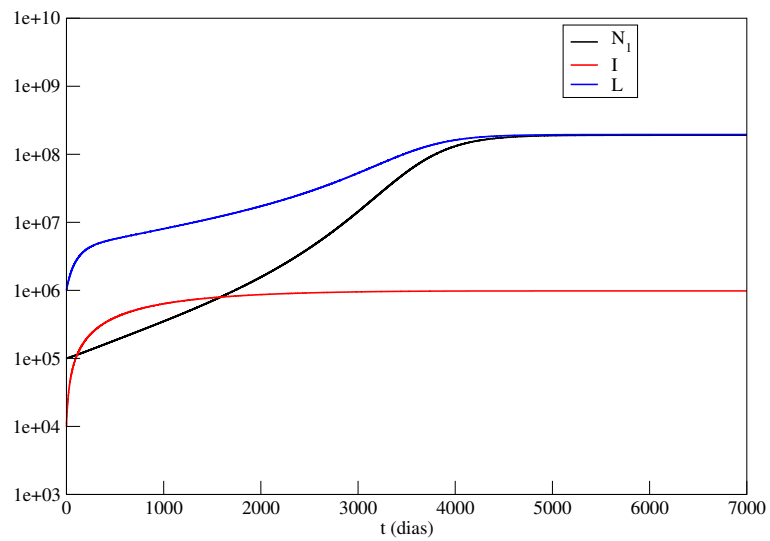


Figura 19: Simulação da influência da angiogênese sobre a dormência da massa tumoral, para  $s = 10^3$ ,  $\xi = 2 \times 10^{-1}$ ,  $\sigma = 10^{-9}$ . Condições iniciais  $N_1(0) = 10^5$ ,  $N_2(0) = 10^{12}$ ,  $I(0) = 10^4$ ,  $L(0) = 10^6$ .

## 5 CONCLUSÕES

Neste trabalho analisamos quatro modelos matemáticos de ordem não inteira e inteira, de derivada temporal, que visam descrever o fenômeno da dormência do câncer. Para os modelos propostos por Sotolongo-Costa *et al.* (2003), Page & Uhr (2005) e Wilkie & Hahnfeldt (2013) desenvolvemos e estudamos as suas respectivas versões fracionárias. Estudamos também, um modelo matemático com células endoteliais e analisamos a relação da dormência com a angiogênese tumoral. Os sistemas de equações diferenciais ordinárias dos modelos foram resolvidos numericamente pelo Método de Diferenças Finitas Não Local para Equações Diferenciais Fracionárias e pelo Método de Runge-Kutta de 4<sup>a</sup> ordem.

As simulações numéricas exibiram que a dinâmica tumoral é dependente dos parâmetros escolhidos, e com a utilização da teoria de cálculo fracionário foram obtidos comportamentos diferentes quando comparados com sistemas de derivada temporal de ordem inteira um. Para todos os modelos analisados no contexto fracionário, com escolha apropriada de parâmetros, as simulações exibiram que com ordens menores da derivada fracionária o sistema sofre maior amortecimento e há alterações no equilíbrio do sistema.

As análises que não foram desenvolvidas no contexto fracionário, mostraram que a angiogênese tumoral desempenha um papel importante na dormência de massas tumorais, já que as simulações numéricas exibiram que tumores que não completaram com sucesso o processo angiogênico mantiveram-se, ao longo do tempo, sem aumento significativo de tamanho.

## REFERÊNCIAS

- AGUIRRE-GHISO, J. A. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. **Nature Reviews Cancer**, v.7, p.834–846, 2007.
- ALBERTS, B.; BRAY, D.; HOPKIN, K.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. **Fundamentos da biologia celular**. Porto Alegre: Artmed, 2011. 864p.
- ALMOG, N. Molecular mechanisms underlying tumor dormancy. **Cancer Letters**, v.294, p.139–146, 2010.
- ALMOG, N. Genes and regulatory pathways involved in persistence of dormant micro-tumors. In: ENDERLING, H.; ALMOG, N.; HLATKY, L. (Ed.). **Systems Biology of Tumor Dormancy**. New York: Springer, 2013. p.3–17.
- ARSHAD, S.; BALEANU, D.; HUANG, J.; TANG, Y.; QURASHI, M. M. A. Dynamical analysis of fractional order model of immunogenic tumors. **Advances in Mechanical Engineering**, v.8, n.7, p.1–13, 2016.
- ARSHAD, S.; SOHAIL, A.; JAVED, S. Dynamical study of fractional order tumor model. **International Journal of Computational Methods**, v.12, n.5, p.1–12, 2015.
- BAERISWYL, V.; CHRISTOFORI, G. The angiogenic switch in carcinogenesis. **Seminars in Cancer Biology**, v.19, p.329–337, 2009.
- BOLTON, L.; CLOOT, A. H. J. J.; SCHOOMBIE, S. W. A proposed fractional-order Gompertz model and its application to tumour growth data. **Mathematical Medicine and Biology**, v.32, n.2, p.187–207, 2014.

BRASIL. **Estimativas 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2015. 122p.

CAMARGO, R. F.; OLIVEIRA, E. C. **Cálculo Fracionário**. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2015. 184p.

CAMBRICOLI, F.; BURGARELLI, R. Câncer já é a principal causa de morte em 476 das 5.570 cidades brasileiras. **O Estado de São Paulo**, 2016, disponível em <<http://saude.estadao.com.br/noticias/geral,cancer-ja-e-a-principal-cao-cao-de-morte-em-476-das-5570-cidades-brasileiras,10000073577>>. Acesso em Dezembro de 2016.

CHEN, D.; JIAO, Y.; TORQUATO, S. A cellular automaton model for tumor dormancy: emergence of a proliferative switch. **PLOS ONE**, v.9, n.10, p.1–10, 2014.

DE PILLIS, L. G.; RADUNSKAYA, A. A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach. **Journal of Theoretical Medicine**, v.3, p.79–100, 2001.

ENDERLING, H.; ALMOG, N.; HLATKY, L. **Systems Biology of Tumor Dormancy**. New York: Springer, 2013. 291p.

GATENBY, R. A. A change of strategy in the war on cancer. **Nature**, v.459, p.508–509, 2009.

GÓMEZ-AGUILAR, J. F.; RAZO-HERNÁNDEZ, R.; GRANADOS-LIEBERMAN, D. A physical interpretation of fractional calculus in observables terms: analysis of the fractional time constant and the transitory response. **Revista Mexicana de Física**, v.60, p.32–38, 2014.

GUIRALDELLO, R. T.; MARTINS, M. L.; MANCERA, P. F. A. Evaluating the efficacies of maximum tolerated dose and metronomic chemotherapies: a mathematical approach. **Physica A**, v.456, p.145–156, 2016.



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

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

MARTIN, N. A. Câncer, imunoterapia e quimioterapia: um modelo matemático. Botucatu, 2013. 89p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

MICKENS, R. E. **Applications of nonstandard finite difference schemes**. Singapore: World Scientific, 2000. 250p.

MUKHERJEE, S. **O imperador de todos os males: uma biografia do câncer**. São Paulo: Tradução de Berilo Vargas. Companhia das Letras, 2012. 634p.

ONGUN, M. Y.; ARSLAN, D.; GARRAPPA, R. Nonstandard finite difference schemes for a fractional-order Brusselator system. **Advances in Difference Equations**, v.102, p.1–13, 2013.

ORTIGUEIRA, M. D.; MACHADO, J. A. T. What is a fractional derivative? **Journal of Computational Physics**, v.293, p.4–13, 2015.

PÁEZ, D.; LABONTE, M. J.; BOHANES, P.; ZHANG, W.; BENHANIM, L.; NING, Y.; WAKATSUKI, T.; LOUPAKIS, F.; LENZ, H.-J. Cancer dormancy: a model of early dissemination and late cancer recurrence. **Clinical Cancer Research**, v.18, n.3, p.645–653, 2011.

PAGE, K. M. Mathematical modelling of tumour dormancy. **Mathematical Modelling of Natural Phenomena**, v.4, n.3, p.1–29, 2009.

PAGE, K. M.; UHR, J. W. Mathematical models of cancer dormancy. **Leukemia and Lymphoma**, v.46, n.3, p.313–327, 2005.

PODLUBNY, I. **Fractional differential equations: an introduction to fractional derivatives, fractional differential equations, to methods of their solution and some of their applications**. Academic Press, 1998. 340p.

RODRIGUES, D. S. Modelagem matemática em câncer: dinâmica angiogênica e quimioterapia antineoplásica. Botucatu, 2011. 72p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

SOTOLONGO-COSTA, O.; MOLINA, L. M.; PEREZ, D. R.; ANTORANZ, J. C.; REYES, M. C. Behavior of tumors under nonstationary therapy. **Physica D**, v.178, p.242–253, 2003.

SPRATT, J. S.; MEYER, J. S.; SPRATT, J. A. Rates of growth of human neoplasms: part II. **Journal of Surgical Oncology**, v.61, n.1, p.68–83, 1996.

STEWART, W. B.; WILD, P. C. **World Cancer Report 2014**. France: International Agency for Research on Cancer WHO, 2014. 630p.

TARASOV, V. E. Geometric interpretation of fractional-order derivative. **Fractional Calculus and Applied Analysis**, v.19, n.5, p.1200–1221, 2016.

UHR, J. W.; PANTEL, K. Controversies in clinical cancer dormancy. **Proceedings of the National Academy of Sciences, USA**, v.108, n.30, p.12396–12400, 2011.

WANG, S.; LIN, S. Tumor dormancy: potential therapeutic target in tumor recurrence and metastasis prevention. **Experimental Hematology & Oncology**, v.2, n.29, p.1–8, 2013.

WEINBERG, R. A. **Uma célula renegada: como o câncer começa**. Rio de Janeiro: Tradução de Maria Luiza X. A. Borges. Rocco, 2000. 156p.

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

WHO. World Health Organization, 2016. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>>. Acesso em Dezembro de 2016.

WILKIE, K. P. A review of mathematical models of cancer-immune interactions in the context of tumor dormancy. In: ENDERLING, H.; ALMOG, N.; HLATKY, L. (Ed.). **Systems Biology of Tumor Dormancy**. New York: Springer, 2013. p.201–234.

WILKIE, K. P.; HAHNFELDT, P. Mathematical models of immune-induced cancer dormancy and the emergence of immune evasion. **Interface Focus**, v.3, p.1–13, 2013.

YEH, A. C.; RAMASWAMY, S. Mechanisms of cancer cell dormancy – another hallmark of cancer? **Cancer Research**, v.75, n.23, p.OF1–OF9, 2015.

## APÊNDICE

### Dedução das Equações Discretas

Para dedução das equações discretas dos modelos usando derivada fracionária, analisamos uma relação importante entre os pesos do operador de Grünwald-Letnikov. Como visto, o operador de Grünwald-Letnikov de ordem  $\alpha > 0$  de uma função  $f = f(t)$  é definido como

$${}_{GL}D_{t_0}^\alpha f(t) = \lim_{N \rightarrow \infty} h_N^{-\alpha} \sum_{j=0}^N w_j^{(\alpha)} f(t - jh_N),$$

no qual os pesos  $w_j^{(\alpha)}$  são definidos por

$$w_j^{(\alpha)} = (-1)^j \binom{\alpha}{j} = \frac{\Gamma(j - \alpha)}{\Gamma(-\alpha)\Gamma(j + 1)}, \quad (40)$$

em que  $\Gamma(\cdot)$  é a função gamma, no qual vale

$$\Gamma(z + 1) = z\Gamma(z), \quad \text{Re}(z) > 0. \quad (41)$$

Os pesos do operador podem ser avaliados de por meio da seguinte recorrência

$$w_0^{(\alpha)} = 1 \quad \text{e} \quad w_j^{(\alpha)} = \left(1 - \frac{1 + \alpha}{j}\right) w_{j-1}^{(\alpha)}, \quad j = 1, 2, \dots$$

Assim,

$$w_0^{(\alpha-1)} = 1 \quad \text{e} \quad w_j^{(\alpha-1)} = \left(1 - \frac{\alpha}{j}\right) w_{j-1}^{(\alpha-1)}, \quad j = 1, 2, \dots$$

A seguinte relação (ou igualdade) é válida:

$$w_0^{(\alpha)} + w_1^{(\alpha)} + w_2^{(\alpha)} + \dots + w_n^{(\alpha)} = w_n^{(\alpha-1)}. \quad (42)$$

De fato, pelo princípio da indução finita temos que

Para  $n = 2$

$$w_0^{(\alpha)} + w_1^{(\alpha)} + w_2^{(\alpha)} = 1 - \alpha + \frac{\alpha^2}{2} - \frac{\alpha}{2} = w_2^{(\alpha-1)}. \quad (43)$$

Supondo que seja verdadeiro que

$$w_0^{(\alpha)} + w_1^{(\alpha)} + w_2^{(\alpha)} + \dots + w_n^{(\alpha)} = w_n^{(\alpha-1)}. \quad (44)$$

Logo, basta mostrar que vale a igualdade

$$w_0^{(\alpha)} + w_1^{(\alpha)} + w_2^{(\alpha)} + \dots + w_n^{(\alpha)} + w_{n+1}^{(\alpha)} = w_{n+1}^{(\alpha-1)}, \quad (45)$$

que de (44) é equivalente a mostrar

$$w_n^{(\alpha-1)} + w_{n+1}^{(\alpha)} = w_{n+1}^{(\alpha-1)}. \quad (46)$$

Temos que

$$w_n^{(\alpha-1)} + w_{n+1}^{(\alpha)} = w_{n+1}^{(\alpha-1)} = \left(1 - \frac{\alpha}{n+1}\right) w_n^{\alpha-1} \implies w_{n+1}^{(\alpha)} = w_n^{(\alpha-1)} \left(-\frac{\alpha}{n+1}\right). \quad (47)$$

Usando (40) e (41), segue que

$$w_{n+1}^{(\alpha)} = \frac{\Gamma(n+1-\alpha)}{\Gamma(-\alpha)\Gamma(n+1+1)}, \quad (48)$$

$$w_n^{(\alpha-1)} \left(-\frac{\alpha}{n+1}\right) = \frac{\Gamma(n-\alpha+1)(-\alpha)}{(-\alpha)\Gamma(-\alpha)\Gamma(n+1+1)}. \quad (49)$$

De (48) e (49) obtemos que

$$w_n^{(\alpha-1)} + w_{n+1}^{(\alpha)} = w_{n+1}^{(\alpha-1)}.$$

Portanto, pelo princípio da indução finita fica demonstrado que

$$w_0^{(\alpha)} + w_1^{(\alpha)} + w_2^{(\alpha)} + \dots + w_n^{(\alpha)} = w_n^{(\alpha-1)}.$$

Da equação (16) segue que

$$\sum_{j=0}^n w_j^{(\alpha)} (y_{n-j} - y_0) = \phi(\Delta t, \lambda) F(t, y_n, y_{n-1}, \dots, \lambda). \quad (50)$$

Considerando o lado esquerdo da equação (50),

$$\begin{aligned} \sum_{j=0}^n w_j^{(\alpha)} (y_{n-j} - y_0) &= w_0^{(\alpha)} (y_n - y_0) + w_1^{(\alpha)} (y_{n-1} - y_0) + \dots + w_n^{(\alpha)} (y_0 - y_0) \\ &= w_0^{(\alpha)} y_n + w_1^{(\alpha)} y_{n-1} + \dots + w_n^{(\alpha)} y_0 - w_0^{(\alpha)} y_0 - w_1^{(\alpha)} y_0 - \dots - w_n^{(\alpha)} y_0. \end{aligned} \quad (51)$$

Usando  $w_0^{(\alpha)} = 1$ , (42) e (51), temos

$$\begin{aligned} \sum_{j=0}^n w_j^{(\alpha)} (y_{n-j} - y_0) &= y_n + \left( \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} y_{n-j} \right) - y_0 (w_0^{(\alpha)} + w_1^{(\alpha)} + \dots + w_n^{(\alpha)}) \\ &= y_n + \left( \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} y_{n-j} \right) - y_0 w_n^{(\alpha-1)}. \end{aligned} \quad (52)$$

Portanto, de (50) e (52)

$$y_n + \left( \sum_{j=1}^n w_j^{(\alpha)} y_{n-j} \right) - y_0 w_n^{(\alpha-1)} = \phi(\Delta t, \lambda) F(t, y_n, y_{n-1}, \dots, \lambda). \quad (53)$$