

**MODELOS MATEMÁTICOS DE DINÂMICA DE CÉLULAS  
TUMORAIS E IMUNES: ANÁLISE DE ESTABILIDADE E  
SIMULAÇÕES NUMÉRICAS**

**Wesley Felipe Ferreira Mora Gil**

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

BOTUCATU  
São Paulo - Brasil  
Fevereiro – 2018

**MODELOS MATEMÁTICOS DE DINÂMICA DE CÉLULAS  
TUMORAIS E IMUNES: ANÁLISE DE ESTABILIDADE E  
SIMULAÇÕES NUMÉRICAS**

**Wesley Felipe Ferreira Mora Gil**

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

Co-orientador: Prof. Dr. **Tiago de Carvalho**

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

BOTUCATU  
São Paulo - Brasil  
Fevereiro – 2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Gil, Wesley Felipe Ferreira Mora.

Modelos matemáticos de dinâmica de células tumorais e imunes : análise de estabilidade e simulações numéricas / Wesley Felipe Ferreira Mora Gil. - Botucatu, 2018

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

Orientador: Paulo Fernando de Arruda Mancera

Coorientador: Tiago de Carvalho

Capes: 10104003

1. Câncer - Tratamento. 2. Equações diferenciais ordinárias. 3. Imunoterapia. 4. Modelos matemáticos.

Palavras-chave: Câncer; Equações Diferenciais Ordinárias; Imunoterapia; Modelagem Matemática.

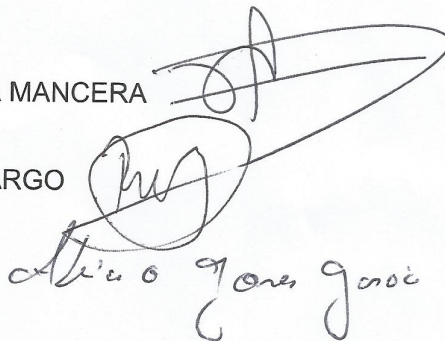
**ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE WESLEY FELIPE FERREIRA MORA GIL, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA, DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.**

Aos 16 dias do mês de fevereiro do ano de 2018, às 09:00 horas, no(a) Departamento de Bioestatística, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA - Orientador(a) do(a) Departamento de Bioestatística / Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP, Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO do(a) Departamento de Matemática / Faculdade de Ciências de Bauru - UNESP, Prof. Dr. ADRIANO GOMES GARCIA do(a) ESALQ / Universidade de São Paulo - USP, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de WESLEY FELIPE FERREIRA MORA GIL, intitulada **Análise de estabilidade e simulações numéricas de modelos de dinâmica de células tumorais e imunes**. Após a exposição, o discente foi arguido oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: APROVADO \_\_\_\_\_. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA

Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO

Prof. Dr. ADRIANO GOMES GARCIA



## Dedicatória

*Para meus pais, João e Juraci, e para meus avós (in memoriam), José e Josefa.*

## Agradecimentos

À Deus pelo dom da vida.

Aos meus pais João e Juraci, pelo amor, ensinamentos e conhecimentos. Obrigado por tudo, pelos incentivos, pelas lições e por sempre acreditarem em mim. Agradeço pelo apoio às minhas decisões ao longo da minha vida. Um agradecimento especial à minha mãe, um exemplo para mim de superação através dos estudos. Aos meus avós José e Josefa, por me ensinarem o real significado de amor, simplicidade e bondade. Ao meu irmão e melhor amigo Wellington, pela amizade e amor. À Letícia pelo carinho, amor e compreensão.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera, pelos ensinamentos transmitidos sempre com vontade e disposição. Obrigado pela paciência, esforço e compreensão ao longo dessa orientação, em grande parte, à distância. Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Tiago de Carvalho, pelo auxílio e suporte no desenvolvimento neste trabalho e pelos conhecimentos transmitidos. Ao Dr. Diego Samuel Rodrigues, pelas correções, auxílio e sugestões.

Aos membros da minha banca de qualificação e de defesa, Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera, Prof. Dr. Fernando Luiz Pio dos Santos, Prof. Dr. Rubens de Figueiredo Camargo e Prof. Dr. Adriano Gomes Garcia.

Ao meu amigo Eduardo, pelo companheirismo e amizade, pelo tempo em que estivemos juntos estudando para as disciplinas do curso de verão, pela ajuda a superar as dificuldades que a distância causou durante o curso, seja pela disponibilização da sua moradia, seja pelo auxílio com as dúvidas e materiais.

À Profa. Dra. Sueli Liberatti Javaroni e Prof. Dr. Rubens de Figueiredo Camargo pelos ensinamentos durante o curso de graduação e pelas cartas de

recomendações.

A todos os professores na minha trajetória de vida por me proporcionarem não apenas uma formação acadêmica, mas também uma formação como pessoa.

A toda minha família e amigos pelo incentivo e sustentação quando necessitei.

A todos professores e funcionários Programa de Pós-Graduação em Biometria e do Departamento de Bioestatística, por propiciar um ambiente de desenvolvimento de conhecimento científico. Enfim, agradeço à UNESP, pela minha formação na graduação e agora pela oportunidade do curso de Mestrado no Programa de Pós Graduação em Biometria.

*“O livro da natureza foi escrito exclusivamente com figuras  
e símbolos matemáticos.”*

— GALILEU GALILEI



# Sumário

	Página
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>x</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b>	<b>xii</b>
<b>RESUMO</b>	<b>xiii</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>xv</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
1.1 O Câncer e suas características . . . . .	1
1.2 Sistema imunológico . . . . .	4
1.3 Imunoterapia . . . . .	6
1.4 Quimioterapia antineoplásica . . . . .	9
<b>2 MODELAGEM MATEMÁTICA PARA O CRESCIMENTO TU- MORAL</b>	<b>12</b>
2.1 Crescimento tumoral . . . . .	12
2.2 Relação tumor e sistema imunológico . . . . .	16
<b>3 MODELO MATEMÁTICO</b>	<b>22</b>
3.1 Modelo . . . . .	22
3.2 Análise da estabilidade do modelo . . . . .	24
3.2.1 Análise do modelo sem quimioterapia . . . . .	24
3.2.2 Análise geométrica do modelo com quimioterapia . . . . .	29

	ix
3.2.3 Análise do modelo completo . . . . .	33
3.2.4 Análise de estabilidade . . . . .	35
3.3 Simulações numéricas: quimioterapia em ciclos . . . . .	37
<b>4 CONCLUSÃO</b>	<b>45</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>46</b>
<b>APÊNDICES</b>	<b>56</b>

## Lista de Figuras

		Página
1	Gráfico para os diferentes modelos de crescimento tumoral, exponencial, logístico, Gompertz e logístico generalizado, em que $r = 10^{-2}$ /dia (Spratt <i>et al.</i> , 1996), $K = 10^{12}$ células (Weinberg, 2008), $N(0) = 4 \times 10^9$ células, e $\theta = 2$ . . . . .	14
2	Campo vetorial no plano $N_2 = 0$ . . . . .	27
3	Campo vetorial no plano $I = 0$ . . . . .	27
4	Retrato de fase no plano $N_1 = 0$ . . . . .	30
5	Retrato de fase para: (a) $q = 8400$ ; (b) $q = 0$ . . . . .	33
6	Dinâmica tumoral sem e com uma imunoterapia constante, com condição inicial $N_1(0) = 2 \times 10^{10}$ , $N_2(0) = 10^{12}$ , $I(0) = 10^7$ e $Q = 0$ . . . . .	39
7	Dinâmica tumoral com uma imunoterapia constante com 5 ou 6 infusões de droga quimioterápica, com condição inicial $N_1(0) = 2 \times 10^{10}$ , $N_2(0) = 10^{12}$ , $I(0) = 10^7$ e $Q = 0$ . . . . .	40
8	Dinâmica tumoral com uma imunoterapia constante e com uma elevada taxa de mortalidade das células saudáveis causada pela droga quimioterápica ( $\delta = 10^6$ e $\nu = 10^3$ ), com condição inicial $N_1(0) = 2 \times 10^{10}$ , $N_2(0) = 10^{12}$ , $I(0) = 10^7$ e $Q = 0$ . . . . .	41
9	Dinâmica tumoral com o aumento da resposta imunológica pela presença do tumor, $\rho = 4 \times 10^4$ , em dois cenários: com 5 ou 6 infusões de droga quimioterápica. Com condição inicial $N_1(0) = 2 \times 10^{10}$ , $N_2(0) = 10^{12}$ , $I(0) = 10^7$ e $Q = 0$ . . . . .	42

- 10 Dinâmica tumoral variando o parâmetro  $\rho$ . Com condição inicial  $N_1(0) = 2 \times 10^{10}$ ,  $N_2(0) = 10^{12}$ ,  $I(0) = 10^7$  e  $Q = 0$ . . . . . 43
- 11 Dinâmica tumoral com aumento de  $\rho$  e com uma imunoterapia constante,  $\rho = 4 \times 10^4$  e  $s = 4 \times 10^5$ . Com condição inicial  $N_1(0) = 2 \times 10^{10}$ ,  $N_2(0) = 10^{12}$ ,  $I(0) = 10^7$  e  $Q = 0$ . . . . . 44

## Lista de Tabelas

Página

1	Tabela de parâmetros. . . . .	25
---	-------------------------------	----

# MODELOS MATEMÁTICOS DE DINÂMICA DE CÉLULAS TUMORAIS E IMUNES: ANÁLISE DE ESTABILIDADE E SIMULAÇÕES NUMÉRICAS

Autor: WESLEY FELIPE FERREIRA MORA GIL

Orientador: Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA

Co-orientador: Prof. Dr. TIAGO DE CARVALHO

## RESUMO

Câncer pode ser definido como um crescimento desordenado de células que não permanecem em uma região limitada, invadindo outros tecidos e órgãos. Indicadores mostram que a mortalidade por câncer vem aumentando, por esse motivo é imprescindível a busca por novos tratamentos. A imunoterapia surge como uma modalidade de tratamento promissora, a qual utiliza-se do sistema imunológico no combate ao câncer. Outra tendência na oncologia é a combinação de diferentes modalidades de tratamentos. Neste trabalho, propomos um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias, com o intuito de analisar como o tratamento imunoterápico e quimioterápico podem auxiliar um ao outro no tratamento do câncer. Utilizamos um software matemático para a construção dos retratos de fase e o método

Runge-Kutta de quarta ordem para as simulações numéricas. As simulações mostraram que a imunoterapia e a quimioterapia podem levar à eliminação das células e uma sobrevida maior após o tratamento. É exibido também que citotoxicidade da quimioterapia é fundamental para o sucesso do tratamento.

Palavras-chave: Câncer, Modelagem Matemática, Quimioterapia, Imunoterapia, Equações Diferenciais Ordinárias.

**MATHEMATICAL MODELS OF TUMOR AND IMMUNE CELL  
DYNAMICS: STABILITY ANALYSIS AND NUMERICAL  
SIMULATIONS**

Author: WESLEY FELIPE FERREIRA MORA GIL

Adviser: Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA

Co-Adviser: Prof. Dr. TIAGO DE CARVALHO

**SUMMARY**

Cancer may be defined as a uncontrolled growth of cells that do not remain in a limited region, invading other tissues and organs. Indicators show that mortality from cancer is increasing, so the search for new treatments is essential. Immunotherapy appears as a promising treatment modality, which uses the immunological system in the fight against cancer. Another trend in oncology is the combination of different treatment modalities. In this work, we propose a mathematical model of ordinary differential equations, in order to analyze how immunotherapeutic and chemotherapeutic treatment can help one another reciprocally. We use a mathematical software for the construction of the phase portraits and the method fourth-order Runge-Kutta for numerical simulations. The simulations have shown



indications that immunotherapy may assist the chemotherapy by causing cure or by allowing a longer overlife after treatment. It is also shown that cytotoxicity of chemotherapy is critical to successful treatment.

# 1 INTRODUÇÃO

Neste trabalho estudamos a dinâmica tumoral sobre a influência do sistema imunológico de um modelo matemático proposto. Neste capítulo, discorremos sobre conceitos biológicos e incidência do câncer e apresentamos modelos matemáticos de crescimento tumoral.

## 1.1 O Câncer e suas características

A palavra câncer<sup>1</sup> é usada para quase 200 doenças. Além desse termo, um outro termo técnico é usado, neoplasia maligna – os cânceres são novos crescimentos de células no corpo. A neoplasia pode ser definida como “uma lesão constituída por proliferação celular anormal, descontrolada e autônoma, em geral com perda ou redução de diferenciação, em consequência de alterações em genes e proteínas que regulam a multiplicação e a diferenciação das células” (Bogliolo, 2011).

As neoplasias podem ser divididas em benignas (tumor benigno) e malignas (tumor maligno, câncer). As células derivadas do primeiro tipo são bem diferenciadas, ou seja, quase indistinguíveis das células normais, reproduzindo bem os tecidos que lhe deram origem. Além do mais, apresentam crescimento celular lento, unido e delimitado (denominado expansivo), não se infiltrando nos tecidos vizinhos. Já as células malignas apresentam um alto índice mitótico (a taxa de multiplicação celular é elevada) e são pouco diferenciadas (perdendo seus aspectos morfológicos específicos), além de não permanecerem numa área delimitada, sendo

---

<sup>1</sup>Termo foi creditado para Hipócrates, que usou os termos carcinos e carcinoma para descrever grupos de doenças que estudava, como cânceres de mama, útero e estômago (Mukherjee, 2012).

que, muitas vezes, invadem outros órgãos ou tecidos. Logo, podemos definir câncer como: um crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo (Bogliolo, 2011).

Câncer é uma doença muito séria e afetará uma parcela considerável da população, tendo a perspectiva que num futuro não muito distante, será a primeira causa de morte prematura no ocidente, deixando para trás as doenças cardiovasculares em 476 das 5570 cidades brasileiras (Estadão/Datasus, 2016), por exemplo. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer, as estimativas para o biênio 2018/2019 indicam que ocorrerão, aproximadamente, 600 mil novos casos da doença no Brasil para cada ano (INCA, 2018). Os tipos mais incidentes, à exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, são os cânceres de próstata, de pulmão e de intestino no sexo masculino e os cânceres de mama, de intestino e de colo do útero no sexo feminino, acompanhando o mesmo perfil da magnitude observada no mundo.

Atualmente, o câncer passou a ser a segunda maior causa de morte natural no Brasil, matando 201.968 pessoas em 2016, um aumento aproximado de 95% em relação a 20 anos atrás, quando 103.408 pessoas foram a óbito devido a doença (Estadão/Datasus, 2016)<sup>2</sup>. No mundo ocorre um cenário parecido, sendo o câncer a segunda causa de mortalidade, com 8,8 milhões de mortes em 2015 segundo a World Health Organization - WHO (2017).

Os cânceres apresentam, essencialmente, seis características na sua fisiologia celular, citadas em “*The Hallmarks of Cancer*” (Hanahan & Weinberg, 2000), que são:

- Auto-suficiência nos sinais de crescimento: as células tumorais adquirem uma independência em relação aos estímulos do microambiente do tecido, ou seja, adquirem uma capacidade de sintetizar fatores mitogênicos.

- Insensibilidade a sinais anticrescimento: as células cancerosas es-

---

<sup>2</sup>Em 1996 a população brasileira era de 157.079.573 (IBGE, 1997) e em 2016 foi estimada uma população de 206081423 (IBGE, 2016).

capam dos sinais antiproliferativos, já que genes que controlam o crescimento das células encontram-se inativos em algumas formas de câncer.

- Evasão de apoptose: a resistência a morte celular programada é adquirida através de uma variedade de estratégias, mas a principal é a supressão de genes, como a proteína p53.

- Potencial de replicação ilimitado: as células cancerosas crescem por gerações. Isso ocorre devido a quantidade de telomerase suficiente, já que em células normais a integridade do telômero é responsável por limitar o número de ciclos da célula.

- Angiogênese sustentada: as células cancerosas são capazes de secretar proteínas em quantidades diferentes das normais que regulam a angiogênese, como a VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) e a trombospondina-1 (TSP-1), que estimulam e inibem a angiogênese, respectivamente, estimulando, assim, a formação de novos vasos sanguíneos, necessários para o fornecimento de nutrientes e oxigênio fundamentais para um crescimento acelerado.

- Invasão de tecidos e metástase: as células são capazes de invadir outros tecidos e migrar para outros órgãos, devido, principalmente, à perda de moléculas de adesão célula-célula.

O progresso alcançado em uma década levou a “*Hallmarks of Cancer: The Next Generation*” (Hanahan & Weinberg, 2011), no qual são apresentadas mais duas novas características, chamadas de emergentes:

- Evasão do sistema imunológico: células cancerosas conseguem escapar dos mecanismos de defesa do sistema imunológico.

- Metabolismo desregulado: as células cancerosas adquirem a capacidade de modificar ou reprogramar o metabolismo celular para apoiar de forma mais eficaz a proliferação neoplásica.

## 1.2 Sistema imunológico

Alguns conceitos são importantes para o entendimento do sistema imunológico (Galindo, 2012):

Antígenos: substância estranha reconhecida e marcada pelo sistema imune do organismo para ser destruída.

Citocinas: são proteínas que regulam a resposta imunológica.

Leucócitos: células produzidas na medula óssea e presentes no sangue, linfa, órgãos linfóides e vários tecidos conjuntivos. Combatem microorganismos causadores de doenças por meio de sua captura ou da produção de anticorpos. São divididos em três classes: granulados, linfócitos e monócitos. Os principais tipos de linfócitos são:

- Linfócitos B: células B produzem anticorpos que se ligam ao patógeno para sua posterior destruição. As células B apresentam memória imunológica.

- Linfócitos T auxiliares: coordenam a resposta imune.

- Linfócitos T citotóxicos: possuem receptores específicos para cada patógeno. Capazes de destruir células infectadas quando apresentadas por outras células específicas.

- Linfócitos exterminadores naturais (*NK - natural killers*): não possuem receptores para um patógeno em específico. São capazes de destruir células infectadas ou células tumorais.

O sistema imunológico é um conjunto de órgãos, células e substâncias que ajudam a proteger o organismo contra infecções e outras doenças. As células do sistema imunológico visam proteger o corpo de patógenos, que podem ser vírus, bactérias ou parasitas, e também células cancerosas. Patógenos possuem substâncias nas suas superfícies externas, como certas proteínas, que, normalmente, não são encontradas no corpo humano. O sistema imunológico identifica essas substâncias estranhas como antígenos. Embora as células cancerosas também apresentem diferenças em relação as células normais, com substâncias incomuns em suas superfícies externas atuando como antígenos, o sistema imunológico é mais eficiente em reco-

nhecer e atacar patógenos do que células cancerosas (Sharma & Samanta, 2013). Por esta razão, muitas pessoas com sistema imunológico saudável ainda desenvolvem câncer. Muitas vezes, o sistema imunológico reconhece as células cancerosas, no entanto a resposta não é intensa suficiente para destruí-las. Além disso, estas células são capazes de liberar substâncias para escapar das células imunes (Sharma & Samanta, 2013).

O sistema imunológico é capaz de reconhecer as células tumorais de duas formas. A primeira, inata, é uma resposta indiferente a um agente patogênico, independente da quantidade exposição (Percus, 2012). Pode ser vista como uma “vigilância” constante e é composta por barreiras físicas do corpo, como pele e as mucosas, agentes químicos, como as citocinas, células fagocitárias e células NK (Percus, 2012). Seus mecanismos dependem de genes cuja expressão é definida na vida embrionária, motivo ao qual seu sistema de reconhecimento possui um repertório limitado, respondendo de um modo inespecífico a diferentes agentes. Isso é associado a uma grande vantagem de que a resposta inata é acionada imediatamente contra vários tipos de invasores.

A segunda, chamada resposta adaptativa, é composta principalmente pelos linfócitos B e T e constitui uma reação a uma agressão com montagem de uma resposta particular, no sentido de que ela reage melhor contra o agente que a evocou. Ela apresenta três características básicas: especificidade, a resposta é dirigida ao antígeno que a induziu, memória, o sistema responde com maior eficiência aos antígenos com os quais já teve contato e complexidade, no sentido de que qualquer respostas dada pelo sistema envolve sempre a interação de duas ou mais células, com a necessidade de contato entre elas e trocas de sinais por meio de inúmeras moléculas excretadas (Bogliolo, 2011).

Em geral, os antígenos tumorais são classificados em três grupos, segundo Cerezo-Wallis & Soengas (2016): antígenos específicos de mutações de tumores, antígenos que podem estar presentes em células normais, mas estão em maior quantidade em células tumorais e antígenos que são expressos normalmente

em testículos, ovários fetal e trofoblasto<sup>3</sup> mas podem estar presentes em células tumorais. O que é de grande importância para um tratamento imunoterápico, já que essas proteínas dessa família são constantemente expressas em metástases e são alvos adequados para o reconhecimento de células T-citotóxicas. No entanto, estabelecer antígenos universais para atingir algum tipo de tumor geralmente encontra suas limitações. Uma das limitações é que a expressão do antígeno tumoral pode ser altamente heterogênea, não apenas entre diferentes pacientes, mas também no nível intratumoral. Os antígenos podem ser clonais (presentes em todas as células tumorais) e subclonais (presentes apenas em um subconjunto do tumor). Evidentemente, os antígenos clonais são de interesse no desenvolvimento de medicamentos de imunoterapia (Cerezo-Wallis & Soengas, 2016).

### 1.3 Imunoterapia

Os tratamentos convencionais contra o câncer são a cirurgia (primeiro tratamento significativo contra o câncer), a radioterapia (através da utilização de feixes de radiações ionizantes que buscam levar as células malignas a perderem sua clonogenicidade) e a quimioterapia antineoplásica (através da utilização de compostos químicos que visam a destruição de células de neoplásicas). A prevalência desses tratamentos é observada, por exemplo, nos pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células. Quando no estágio inicial deste tipo de câncer, 53% dos pacientes são submetidas apenas à cirurgia e 16% submetidos à cirurgia associada a quimioterapia ou radioterapia. Já quando encontra-se em um estágio mais avançado, os pacientes são tratados em sua maioria (53%) com quimioterapia associada ou não à radioterapia (American Cancer Society, 2016).

Além dos tratamentos convencionais, existem outros, como as terapias-alvo, que são bem específicas para determinado tipo de mutação das células tumorais, e também a imunoterapia. A aprovação de drogas imunoterápicas é recente, por

---

<sup>3</sup>Camada de células epiteliais que forma a parede externa da blástula dos mamíferos (blastocisto) e atua na implantação e nutrição do embrião.

exemplo, contra o câncer de pulmão, a droga nivolumab foi aprovada em 2015 pela FDA (*Food and Drug Administration*) nos EUA e em 2016 pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) no Brasil. Apesar da recente aprovação de medicamentos imunoterápicos, as primeiras observações de que o sistema poderia vir a responder às células cancerosas foram feitas no século XVIII, quando William Coley observou que pacientes em quem foram injetadas culturas da bactéria *Streptococcus pyogenes* tiveram uma redução de seus cânceres (atualmente sabe-se que o DNA da bactéria estimula o sistema imunológico inato). Porém os cientistas desta época não acreditavam que o sistema imunológico seria capaz de distinguir células cancerosas das normais, ideia reforçada em 1949 pela teoria da tolerância imunológica adquirida de Burnet (Parish, 2003). A opinião sobre a ação do sistema imunológico sobre o câncer foi mudando durante os anos, inclusive a de Burnet que em 1967 com sua teoria da vigilância imunológica do câncer, defendeu que o câncer pode ser reconhecido e eliminado pelo sistema imunológico (Parish, 2003).

Atualmente, acredita-se que o sistema imunológico é capaz de identificar e eliminar as células cancerosas. No entanto, a capacidade de atacar tais células é limitada, devido as semelhanças entre células cancerosas e normais (Sharma & Samanta, 2013). A imunoterapia busca superar essa limitação, tanto estimulando o sistema imunológico, quanto ajudando-o a reconhecer essas células malignas.

Os principais tipos de imunoterapias são através da utilização de anticorpos monoclonais, inibidores de ponto de controle imune, vacinas contra o câncer (American Cancer Society, 2017):

- Anticorpos monoclonais: são anticorpos produzidos em laboratório que visam determinado tipo de antígeno tumoral. Eles podem atuar de diferentes formas, como bloqueando receptores ou fatores de crescimento da célula, induzindo à apoptose, ligando-se a alvos e recrutando funções (Del Debbio *et al.*, 2007). A eficácia é frequentemente dependente do recrutamento da função efetora e da ligação ao alvo (Chapman *et al.*, 2009). Existem muitas categorias de antígenos tumorais de superfície que são formados por moléculas chamadas de *cluster* (CD), que servem



como alvo para a maioria desses anticorpos (Del Debbio *et al.*, 2007). Eles são classificados em puros, quando agem por si só, atuando como um marcador do sistema imunológico para destruir as células, como um estimulante da resposta imunológica ou ainda como um bloqueador de antígenos que ajudam as células a se proliferarem. Quando associado a um quimioterápico ou partícula radioativa, eles são chamados de conjugados e tem como objetivo diminuir o dano às células normais. Esse tratamento é muito utilizado em tumores não sólidos, devido a apresentarem *clusters* em grande quantidade nas superfícies de suas células (Del Debbio *et al.*, 2007).

- Inibidores de ponto de controle: as células imunes possuem pontos de controle, moléculas que são ativadas e desativadas para atacar uma célula estranha ou evitar esse ataque a células normais. No entanto, as cancerosas conseguem também utilizar destes pontos para não acontecer uma resposta imune contra elas. Esses medicamentos visam inibir esses pontos de controle. Por exemplo, as células T possuem uma proteína de ponto de controle chamada PD-1. O ataque das células T a outras células no corpo são evitados, quando essa proteína se liga a outra proteína chamada de PD-L1 presente nas células normais e tumorais. Além disso essa interação previne a estimulação excessiva da resposta imune. Os fármacos inibidores de PD-1, como o nivolumab, bloqueiam essa ligação e aumentam a resposta imune (de Santana Alves & Guedes, 2016).

- Vacinas contra o câncer: existem vacinas que previnem infecções por vírus que podem causar o câncer, que apresentam comportamento idêntico às vacinas tradicionais. No entanto, essas vacinas são específicas para cânceres causados por vírus, como os da HPV (papiloma vírus humano) e HBV (vírus da hepatite B). Também há vacinas para tratamento de cânceres que são constituídas de células cancerosas, partes delas ou dos antígenos, visando aumentar a resposta imune contra células da doença. Elas fazem com que o sistema imune ataque as células com um ou mais antígenos específicos.

- Outras imunoterapias não específicas: são tratamentos que buscam estimular o sistema imunológico de forma geral, não direcionado especificamente ao

câncer. Um exemplo é a interleucina-2 (IL-2), que é um grupo de citocinas. A utilização dela como tratamento objetiva pela proliferação de células que contêm receptores de IL-2, proporcionando reações imunológicas a células tumorais e melhorando a atividade de células matadoras naturais (NK) (Rocha *et al.*, 2016).

- Transferência celular adotiva: é um tratamento que consiste na administração de células T do paciente ou de outro indivíduo que foram cultivadas e selecionadas ou modificadas *in vitro*. Essa terapia tem grande potencial devido sua especificidade e baixa toxicidade, além de conseguir uma expansão elevada no número de células T. Essa imunoterapia apresenta resultados significativos em vários tipos de cânceres, como melanoma, câncer de cólo de útero, leucemia e câncer de próstata (Rosenberg & Restifo, 2015).

## 1.4 Quimioterapia antineoplásica

Os conceitos e as classificações que se seguem foram retirados de Brasil (2008).

A quimioterapia antineoplásica (comumente chamada apenas de quimioterapia devido a sua importância na medicina oncológica) é a aplicação de diferentes substâncias químicas a fim de tratar neoplasias malignas, seja via terapia intravenosa, via oral, intramuscular, subcutânea, tópica ou intratecal<sup>4</sup>. É indicada para tratamento de doenças malignas do sistema hematopoético e para tumores sólidos.

Grande parte dos quimioterápicos antineoplásicos acabam lesando tanto células malignas, quanto benignas, já que as diferenças entre as duas populações celulares são mais quantitativas do que qualitativas. Uma linha muito tênue separa o sucesso terapêutico da toxicidade. É necessária uma pausa do tratamento para a recuperação do paciente, pois os fármacos agem interferindo em outras funções bioquímicas celulares vitais, atuando indiscriminadamente no tumor e tecidos normais de proliferação rápida, como o sistema hematopoético e as mucosas.

---

<sup>4</sup>Infusão diretamente no líquido céfalo-raquidiano (líquor.) ao redor da medula espinhal e do encéfalo

É mais frequente a utilização da poliquimioterapia (na qual mais de dois tipos de medicamentos de classificações farmacológicas diferentes são aplicados), devido aos medicamentos antineoplásicos atuarem em diversas fases do ciclo celular. Assim, consegue-se um tratamento mais amplo.

Quanto a relação com o ciclo celular, os antineoplásicos podem ser classificados em:

- Quimioterápicos ciclo-específicos: as medicações ciclo-específicas são aquelas que se mostram mais ativas nas células que se encontram numa fase específica do ciclo celular. A especificidade para a fase apresenta implicações importantes. Observa-se um limite no número de células que podem ser erradicadas com uma única administração, em um curto espaço de tempo da medicação, uma vez que somente aquelas células que estiverem na fase sensível serão mortas. Uma dose mais elevada não consegue matar mais células. É necessário, então, promover uma administração prolongada ou repetir as doses da medicação para permitir que mais células entrem na fase sensível do ciclo.

- Quimioterápicos ciclo-inespecíficos: o efeito citotóxico das medicações ciclo inespecíficas é obtido em qualquer fase do ciclo celular. Esses agentes são eficazes em tumores grandes com menos células ativas em processo de divisão. Os antineoplásicos ciclo-inespecíficos são, geralmente, mais dose-dependentes que os antineoplásicos ciclo-específicos. Isto significa que o número de células mortas é diretamente proporcional à dose da medicação administrada. Do ponto de vista farmacocinético, quanto maior a quantidade de quimioterápico administrada, maior a fração de células mortas.

A finalidade da quimioterapia depende de alguns fatores, como o tipo de tumor, a extensão da doença e o estado geral do paciente. A quimioterapia pode ser classificada em:

- Curativa: busca a erradicação de evidências do câncer. É utilizada, por exemplo, em leucemias agudas e tumores germinativos.

- Paliativa: visa melhorar a qualidade de vida do paciente, minimi-

zando os sintomas decorrentes da proliferação tumoral, aumentando seu tempo de sobrevida em função da redução do número de células cancerosas.

- Potencializadora: quando utilizada simultaneamente à radioterapia, no sentido de melhorar a relação dose terapêutica/dose tóxica do tratamento com irradiação. Objetiva, principalmente, potencializar o efeito dos antineoplásicos no local irradiado e, conceitualmente, não interfere no efeito sistêmico do tratamento. É utilizada por exemplo no tratamento de câncer de pulmão.

- Adjuvante: é realizada após o tratamento principal, depois do cirúrgico ou radioterápico por exemplo. Tem por finalidade promover a eliminação da doença residual metastática potencial, indetectável, porém presumidamente existente. Utilizada, por exemplo, no tratamento de tumores de mama, ovário, cólon e reto.

- Neo-Adjuvante: realizada previamente ao tratamento principal, quer seja cirúrgico ou radioterápico. Visa a redução do volume tumoral a eliminação de metástases não-detectáveis clinicamente já existentes ou, eventualmente, formadas no momento da manipulação cirúrgica. Utilizada no tratamento de sarcomas, tumores de mama avançados.

## 2 MODELAGEM MATEMÁTICA PARA O CRESCIMENTO TUMORAL

Devido à complexidade na dinâmica entre câncer, sistema imunológico e tratamentos, a modelagem matemática é uma importante ferramenta para análise do crescimento tumoral. Os resultados de estudos teóricos e de simulações numéricas dos modelos matemáticos podem dar suporte a hipóteses, provocar novos questionamentos ou mesmo servir de direcionamento para novos testes experimentais e protocolos de tratamento, preservando assim a saúde dos pacientes em testes clínicos iniciais (Fassoni, 2016).

Neste capítulo, apresentaremos primeiramente modelos matemáticos que utilizam-se de equações diferenciais ordinárias para descrever o crescimento tumoral. E, então discutiremos modelos matemáticos que abordam a relação entre câncer e sistema imune. Escolhemos por utilizar o número de células como variável (dependente do tempo), embora a formulação para volume ou massa tumoral seja idêntica.

### 2.1 Crescimento tumoral

Considerando que o tumor seja constituído de uma única população celular (tumor homogêneo) e esteja na fase inicial de seu desenvolvimento, pode-se assumir que a taxa de crescimento do tumor é proporcional ao número de células tumorais que se dividem em cada tempo  $t$ , resultando no modelo de Malthus:

$$\frac{dN}{dt} = rN, \tag{1}$$

em que  $r > 0$  é a taxa de crescimento intrínseca da população celular (no caso, podendo ser interpretada como a taxa de divisão celular). Este modelo é válido apenas para tumores avasculares, ou seja, quando a angiogênese ainda não ocorreu, já que a equação descreve um crescimento ilimitado (exponencial). Segundo Weinberg (2008), células cancerosas têm acesso às quantidades necessárias de nutrientes através do processo de difusão, conseguindo atingir um diâmetro de 2mm devido ao pequeno número de células que compõe essa massa tumoral.

O modelo logístico, proposto por Verhulst em 1838, pode ser utilizado para descrever o crescimento tumoral considerando um aspecto biológico importante, a competição das células entre si por recursos vitais e oxigênio, sendo dado por:

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{K}\right), \quad (2)$$

em que  $K > 0$  representa a capacidade de suporte da população tumoral e  $\left(1 - \frac{N}{K}\right)$  o termo de competição intraespecífica. Neste modelo, a quantidade de células tumorais alcança o equilíbrio na capacidade de suporte.

O modelo logístico pode ser generalizado acrescentado um parâmetro,  $\theta$ , relacionado à velocidade de saturação do crescimento populacional, resultando:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{r}{\theta} N \left(1 - \left(\frac{N}{K}\right)^\theta\right). \quad (3)$$

Outro modelo muito usado é o de Gompertz, dado por:

$$\frac{dN}{dt} = -rN \ln \left(\frac{N}{K}\right). \quad (4)$$

Em Spratt *et al.* (1996), o modelo logístico generalizado é o que melhor se ajusta aos dados de câncer de mama, enquanto o modelo de Gompertz se ajusta melhor para um crescimento volumétrico de tumores *in vivo* em quatro das cinco populações estudadas por Michelson *et al.* (1987). Em Vaidya & Alexandro (1982), o modelo logístico é o que melhor se ajusta aos dados de um estudo da doença com sete pessoas. No entanto, não há uma lei universal para o crescimento de tumores

(Retsky, 2004). A fim de comparar os diferentes modelos para crescimento tumoral, apresentamos na Figura 1 os gráficos das soluções dos modelos discutidos anteriormente, nas quais observa-se um crescimento mais lento para os crescimentos logístico e logístico generalizado, demorando um tempo maior para alcançar a capacidade de suporte em relação ao modelo de Gompertz. E também conseguimos observar o crescimento ilimitado do crescimento exponencial.

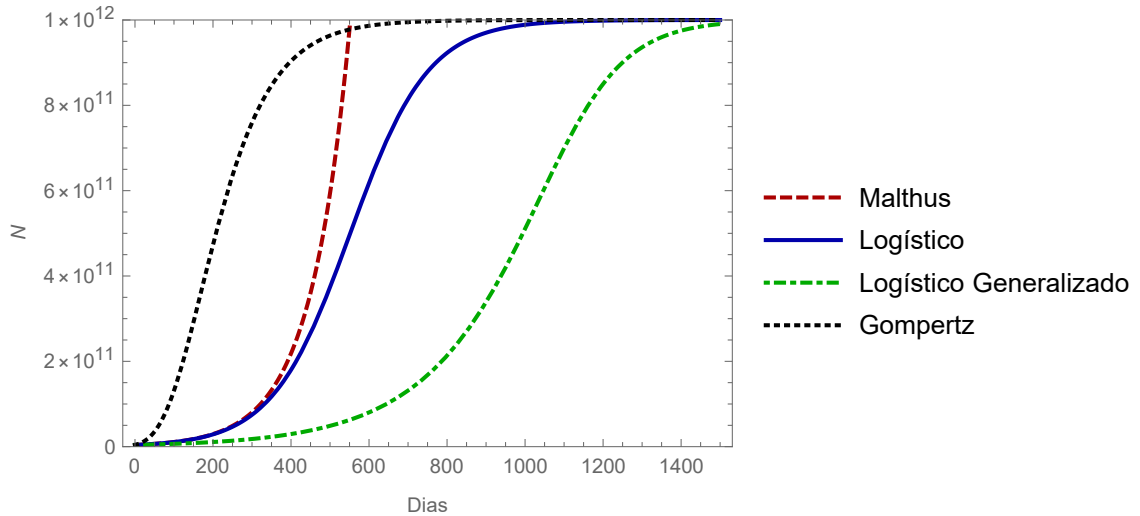


Figura 1: Gráfico para os diferentes modelos de crescimento tumoral, exponencial, logístico, Gompertz e logístico generalizado, em que  $r = 10^{-2}$  /dia (Spratt *et al.*, 1996),  $K = 10^{12}$  células (Weinberg, 2008),  $N(0) = 4 \times 10^9$  células, e  $\theta = 2$ .

Existem muitos trabalhos estudando a dinâmica do crescimento tumoral com diversas finalidades. Em Rodrigues (2011), por exemplo, foi utilizado um sistema com quatro equações diferenciais ordinárias para representar populações de células tumorais, normais e endoteliais<sup>5</sup> e a quantidade de quimioterápico no organismo. Foi adotado o modelo logístico tanto para o crescimento das células tumorais e para as células normais, sendo que foi considerada uma influência das células endoteliais sob a capacidade de suporte para o crescimento tumoral, ocorrendo um aumento na capacidade com o crescimento das células endoteliais. Seu trabalho teve como ob-

<sup>5</sup>Células que constituem o interior dos vasos sanguíneos.

jetivo analisar matematicamente as estratégias de administração de quimioterapia, enfocando nos protocolos antiangiogênicos<sup>6</sup>, em constatando-se nas simulações que este protocolo pode representar um aumento de sobrevida.

Em Ribeiro (2017) foi realizado um estudo de quatro modelos matemáticos que utilizam equações diferenciais ordinárias para descrever a dormência do câncer. Em seu trabalho foram feitas comparações entre esses modelos e suas respectivas versões fracionárias, quando se concluiu que nos modelos estudados com ordem menores de derivadas fracionárias o sistema sofre um maior amortecimento e há mudanças no ponto de equilíbrio. Além disso, foi analisado um novo modelo de quatro equações diferenciais de ordem inteira representando populações de células normais, tumorais, imunes e endoteliais, também adotando um crescimento logístico para as células tumorais e normais, com as simulações mostrando que a angiogênese tumoral desempenhou papel importante na dormência de massas tumorais.

Martin (2013) propôs um modelo com cinco equações diferenciais ordinárias representando populações de células normais, tumorais, normais, imunes e endoteliais e a quantidade de quimioterápico no organismo. Do mesmo modo foi adotado o crescimento logístico para as células tumorais e normais. No trabalho foram simulados diversos cenários, com diferentes protocolos de quimioterapia e tipos de imunoterapia. No caso em que um tumor avascular foi simulado, o tratamento imunoterápico bastou para a eliminação das células tumorais, enquanto no caso do tumor vascular apenas o tratamento conjunto com o quimioterápico mostrou-se mais eficaz com uma estabilização no número das células tumorais.

Entre os modelos propostos em Fassoni (2016), um utilizou-se de três equações diferenciais ordinárias descrevendo os crescimentos das células normais, pré-malignas e cancerosas. Para as células pré-malignas e cancerosas foram adotados crescimentos logísticos, já para as normais um crescimento constante. Com simulações a partir deste modelo, concluiu-se que as mudanças na taxa de mutação

---

<sup>6</sup>A terapia antiangiogênica consiste em administrar drogas desenvolvidas especificamente para agir sobre as células endoteliais e inibir a angiogênese.



ou no número inicial de células mutantes apresenta grande impacto na progressão do número de células tumorais nas simulações.

## 2.2 Relação tumor e sistema imunológico

Muitos modelos matemáticos vêm sendo desenvolvidos para o estudo da dinâmica entre sistema imunológico e câncer, a fim de entender essa relação e também como a imunoterapia poderia auxiliar na dinâmica tumoral. Há trabalhos que usam modelagem matemática para explicar aspectos experimentais e teóricos do desenvolvimento de estratégias de tratamento que utilizam componentes do sistema imunológico para combater o câncer. Existem diferentes abordagens matemáticas para fenômenos semelhantes, como equações diferenciais ordinárias, parciais e estocásticas, autômatos celulares e modelos baseados em agentes.

Para termos uma visão geral, o livro Adam & Bellomo (1996) ilustra e revisa modelos em que as células imunes e cancerosas são consideradas no nível populacional, por exemplo, num dos capítulos é apresentado a modelagem do crescimento de tumores sólidos via equações diferenciais parciais, enquanto em outro há heterogeneidade tumoral associada com teoria de controle. Em de Pillis & Radunskaya (2014a) apresenta também novos enfoques e técnicas, como modelos estocásticos e modelos baseados em agentes.

A literatura é vasta, citamos alguns artigos que enfocam a construção de modelos matemáticos de câncer e resposta imunológica: Bellomo *et al.* (2004), Bellomo & Preziosi (2000), Chandawarkar & Guyton (2002), Chester *et al.* (2000), Cui (2002), Dalgleish (1999), de Angelis & Mesin (2001), De Angelis & Jabin (2003), Delitala (2002), Derbel (2004), Ferreira Jr *et al.* (2002), Friedrich *et al.* (2002), Garcia-Peñarrubia *et al.* (2002), Gatenby & Gawlinski (2003), Gatenby & Maini (2002), Hardy & Stark (2002), Keil *et al.* (2001), Kolev (2003), Kuznetsov & Knott (2001), Lucia & Maino (2002), Marincola *et al.* (2003), Nani & Freedman (2000), Owen & Sherratt (1999), Sotolongo-Costa *et al.* (2003), Stengel *et al.* (2002), Takayanagi & Ohuchi (2001), Wallace *et al.* (2003), Webb *et al.* (2002), Wein *et al.* (2003), Wodarz

(2001), Wodarz & Jansen (2003).

Em Kirschner & Panetta (1998) é apresentado um modelo matemático de três equações diferenciais ordinárias para analisar a influência da imunoterapia através da dinâmica entre células tumorais e componentes específicos do sistema imunológico, a Interleucina-2 (IL-2) e as células efectoras, células imunes capazes de eliminar os patógenos.

As equações diferenciais ordinárias também aparecem em vários trabalhos de de Pillis e colaboradores, como por exemplo em de Pillis *et al.* (2009), de Pillis & Radunskaya (2001), de Pillis & Radunskaya (2003a), de Pillis & Radunskaya (2003b) e de Pillis *et al.* (2006), em que a modelagem considera a interação do sistema imunológico com o crescimento tumoral.

Em de Pillis & Radunskaya (2001) o modelo é compartimentado em células tumorais, células sadias do hospedeiro, células do sistema imunológico e a interação dessas populações com um dado quimioterápico. Neste artigo, a resposta imunológica é dada por uma única equação, sem a distinção dos componentes do sistema imunológico, diferentemente do trabalho de Kirschner & Panetta (1998).

Existem trabalhos que utilizam dados experimentais obtidos *in vivo* para estudar a interação do crescimento tumoral com o sistema imunológico. Os dados são usados para estimar os parâmetros dos modelos desenvolvidos. Por exemplo, de Pillis & Radunskaya (2003b) desenvolveram um modelo matemático utilizando dados de Diefenbach *et al.* (2001). Diefenbach e colaboradores modificaram geneticamente células tumorais para que estas expressassem uma quantidade de antígenos além do normal e, então, mostraram que o sistema imunológico foi eficiente para evitar que o tumor se estabelecesse em ratos. No modelo proposto por de Pillis & Radunskaya (2003b) foram consideradas três populações celulares, as células tumorais e dois tipos específicos de células do sistema imunológico, e a partir do ajuste dos dados apresentados em Diefenbach *et al.* (2001) foram abordadas diferentes formas de modelagem para a interação câncer-sistema imunológico.

Seguindo o modelo proposto em de Pillis & Radunskaya (2003b),

de Pillis *et al.* (2006) desenvolveram outro modelo que apresenta a interação de células tumorais com componentes específicos do sistema imunológico e a ação da quimioterapia e da imunoterapia no sistema. Além dos parâmetros obtidos em de Pillis & Radunskaya (2003b) a partir de experimentos *in vivo* com ratos em Diefenbach *et al.* (2001), foram também estimados parâmetros a partir de resultados de Dudley *et al.* (2002). O trabalho de Dudley *et al.* (2002) descreve experimentos realizados com pacientes utilizando componentes do sistema imunológico reativos à presença de células cancerosas, selecionados e clonados *in vitro*. A partir das simulações numéricas do modelo, foi observado que, dependendo do tamanho do tumor no momento em que se iniciam os tratamentos, apenas com a combinação dos tratamentos quimio e imunoterápicos o tumor é erradicado.

No capítulo “Modelling Immune–Mediated Tumor Growth and Treatment”, (de Pillis & Radunskaya, 2014b), modelos matemáticos são descritos e, então, aplicados em vários tratamentos de imunoterapia, sozinhos ou em combinação com outros tratamentos. As imunoterapias envolvem vacinas, terapia monoclonal, e terapia mAb em conjunto com quimioterapia. Modelagem via equações diferenciais ordinárias é bastante enfocada, mas há também modelos baseados em agentes, modelo híbrido envolvendo equações diferenciais parciais e autômatos celulares.

No capítulo “Modeling Tumor–Immune Dynamics”, de Pillis & Radunskaya (2014a) apresentam um modelo de equações diferenciais ordinárias que governa o crescimento de população de células cancerosas, de matadoras naturais e de imunes CD8<sup>+</sup> T. A modelagem é focada na dinâmica da rejeição tumoral mediada pelo sistema imunológico, e em imunoterapias, vacinas e quimioterapia. Cenários são apresentados onde não há sucesso no controle do crescimento tumoral quando quimioterapia ou imunoterapia é o único tratamento, mas quando combinadas eliminam o tumor completamente.

Sotolongo-Costa *et al.* (2003), por exemplo, propôs um modelo do tipo presa-predador em que foram incluídos novos termos que levam em conta a morte de linfócitos devido ao aumento da população de células malignas, o fluxo dos linfócitos

em relação ao local de interação e o efeito produzido pela aplicação de doses de citocinas. Este modelo foca na dinâmica tumoral com imunoterapia periódica, é dado por:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN - bNI \\ \frac{dI}{dt} = dNI - fI - kN + u + F \cos^2(\omega t) \end{cases}, \quad (5)$$

em que  $N$  representa a população de células cancerosas,  $I$  a população de linfócitos. Foi assumida taxa de crescimento tumoral,  $r$ , proporcional a  $N$  e uma taxa de mortalidade tumoral,  $b$ , proporcional à interação desta com a população de linfócitos. Já o crescimento das células imunes é dado por uma constante,  $u$ , que representa o fluxo de linfócitos para o local de interação com as células cancerosas e uma taxa de crescimento,  $d$ , estimulada pelas células cancerosas. Os parâmetros  $f$  e  $k$  estão relacionados com a taxa de mortalidade natural e a taxa de mortalidade causada pela interação com os linfócitos, respectivamente. Para representar um tratamento de citocinas foi adicionada uma função periódica  $F \cos^2(\omega t)$ , em que  $\omega$  é a frequência da infusão das citocinas no corpo e  $F$  o valor das doses.

Outro modelo utiliza-se de duas equações para representar o sistema imunológico, uma para as células efectoras citotóxicas e e outra para as citocinas IL-2, como o proposto por Rocha *et al.* (2016):

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN(1 - k^{-1}N) - cLN \\ \frac{dL}{dt} = \frac{eI^2}{s + I^2}L + d - fL \\ \frac{dI}{dt} = \frac{gN}{l + N}I - bNI - jLI \end{cases}, \quad (6)$$

em que  $N$  representa as células tumorais,  $L$  as células efectoras citotóxicas e  $I$  as citocinas IL-2. Foi considerado um crescimento tumoral logístico, sendo  $r$  a taxa de crescimento,  $k$  a capacidade de suporte e  $c$  a taxa de mortalidade pela interação com as células imunes. O estímulo na produção de IL-2 pela presença do tumor é representada por uma função do tipo Michaelis-Menten,  $\frac{gN}{l + N}$ , onde  $g$  e  $l$  estão

relacionados com a antigenicidade das células tumorais e o  $j$  é a taxa de consumo de IL-2 pelas células efectoras. Nas equação das células efectoras  $d$  representa o fluxo de células imunes e  $f$  a taxa de mortalidade natural. Para representar a ativação das células efectoras pela IL-2 foi adotada uma função de Hill,  $\frac{eI^2}{s + I^2}$ . Em Rocha *et al.* (2016) também são modelados diferentes tratamentos, seja adicionando uma equação ao modelo, como no caso da quimioterapia, e termos negativos representando o efeito negativo do quimioterápico através de uma função do tipo Michaelis-Menten, seja adicionando termos para representar uma radioterapia periódica. Para estudar o efeito de uma imunoterapia com IL-2, no modelo do trabalho é adicionada uma constante para representar um fluxo externo dessa substância.

No trabalho de de Pillis & Radunskaya (2001), ao qual nos baseamos, é proposto o seguinte modelo:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1}\right) - \alpha_{12} N_2 N_1 - c_1 I N_1 \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{k_2}\right) - \alpha_{21} N_2 N_1 \\ \frac{dI}{dt} = s - dI + \frac{\rho N_1 I}{\gamma + N_1} - c_2 N_1 I \end{array} \right. , \quad (7)$$

sendo  $N_1$  o número de células tumorais,  $N_2$  o número de células normais,  $I$  o número de células do sistema imunológico. Foi adotado o modelo logístico para descrever o crescimento de células tumorais e o de células normais, em que  $r_i$  representa a taxa de crescimento,  $k_i$  a capacidade de suporte destas populações. O termo  $\alpha_{ij}$  é o coeficiente de competição intraespecífica, medindo os efeitos negativos causados pela população  $N_j$  sobre a população  $N_i$  e  $c_1$  é a taxa da mortalidade das células tumorais causada pelo sistema imunológico. O sistema imunológico tem um fluxo externo de células imunes representado por  $s$ . O termo  $d$  é a taxa de mortalidade de células imunes na ausência de células tumorais e  $c_2$  é o coeficiente relacionado à mortalidade das células imunes quando encontram as tumorais. O estímulo do sistema imunológico causado pelo tumor é descrito por uma equação do tipo Michaelis-Menten, em que

o parâmetro  $\rho$  dita a velocidade do recrutamento das células imunes na presença do tumor e  $\gamma$  representa a saturação do estímulo causado no sistema imune pela presença do tumor.

Embora este modelo apresente uma simplificação do sistema imunológico, representando-o com uma única população de células imunes, ele apresenta características essenciais, a resposta imune estimulada pela presença do tumor e a competição das populações, em que as populações tumoral e normal competem por recursos e população tumoral e imunológica competem de forma presa-predador. No trabalho de de Pillis & Radunskaya (2001) também há uma equação para descrever a quantidade de quimioterápico no organismo, pois um dos objetivos do trabalho foi otimizar os protocolos de quimioterapia.

No nosso trabalho, propomos um modelo baseado em de Pillis & Radunskaya (2001), modificando a equação das células normais, adotando um crescimento constante, por entender que o crescimento dessas células não depende diretamente do número total de células normais, mas sim de uma propriedade intrínseca no coeficiente de crescimento. Além disso, escolhemos uma função de Michaelis-Menten para modelar a resposta de um quimioterápico nas populações, devido a essa função conseguir representar a saturação da resposta à droga após uma certa dose. Objetivamos entender a dinâmica entre câncer e sistema imunológico, bem como estudar fatores que podem influenciar no sucesso de um tratamento com quimioterapia e imunoterapia em conjunto.

### 3 MODELO MATEMÁTICO

Neste capítulo apresentamos um modelo matemático envolvendo células tumorais, células normais e células imunes, sob o efeito de um quimioterápico. O estudo do modelo proposto é feito tanto em termos analíticos, quanto numéricos.

#### 3.1 Modelo

A interação entre sistema imunológico e câncer é muito complexa, existindo muitos aspectos ainda desconhecidos. Assim, para analisar essa interação com a adição de tratamentos, no nosso caso quimioterápico e imunoterápico, propomos um modelo baseando-se em Fassoni (2016) para a modelagem das células normais e em de Pillis & Radunskaya (2001) e Rodrigues & Mancera (2017) para a modelagem das populações de células tumorais e imunológicas, bem como para a inserção de um tratamento quimioterápico. O nosso modelo é semelhante ao proposto por de Pillis & Radunskaya (2001), com a difenreça que modificamos a equação das células normais e optamos por uma função do tipo Michaelis-Menten para representar os efeitos do quimioterápico sobre as populações celulares. O modelo é dado por:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left( 1 - \frac{N_1}{k_1} - \frac{\alpha_{12} N_2}{k_1} \right) - c_1 I N_1 - \frac{\mu N_1 Q}{a + Q} \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 - \alpha_{21} N_2 N_1 - \frac{\nu N_2 Q}{b + Q} \\ \frac{dI}{dt} = s - m I + \frac{\rho N_1 I}{\gamma + N_1} - c_2 N_1 I - \frac{\delta I Q}{c + Q} \\ \frac{dQ}{dt} = q(t) - \lambda Q \end{array} \right. , \quad (8)$$

sendo  $N_1$  o número de células tumorais,  $N_2$  o número de células normais,  $I$  o número de células do sistema imunológico e  $Q$  a quantidade de quimioterápico no sistema em função do tempo.

Adotamos o modelo logístico para descrever o crescimento tumoral, em que  $r_1$  representa a taxa de crescimento e  $k_1$  a capacidade de suporte. O coeficiente de competição intraespecífica é representado por  $\alpha_{12}$ , medindo os efeitos negativos causados pela população de células normais sobre as células tumorais e  $c_1$  é a taxa da mortalidade das células tumorais causada pelo sistema imunológico.

O crescimento das células normais é dado por um fluxo constante, pois o crescimento das células normais não depende diretamente do número total de células normais, mas sim uma propriedade intrínseca no coeficiente de crescimento  $r_{N_2}$  (Fassoni, 2016). O termo  $\alpha_{21}$  é o coeficiente de competição intraespecífica, medindo os efeitos negativos causados pela população de células tumorais sobre células normais.

Um fluxo externo de células imunes é representado por  $s$ . O termo  $m$  é a taxa de mortalidade de células imunes na ausência de células tumorais e  $c_2$  é o coeficiente relacionado com a inativação das células imunes quando encontram as tumorais. O estímulo do sistema imunológico causado pelo câncer é descrito por uma função do tipo Michaelis-Menten, em que o parâmetro  $\rho$  dita a velocidade do recrutamento das células imunes pela presença do tumor e  $\gamma$  representa a saturação do estímulo causado no sistema imune pela presença do tumor.

A ação do quimioterápico sobre as populações de células é dado também por uma função do tipo Michaelis-Menten, em que  $\mu$ ,  $\nu$  e  $\delta$  são as taxas de mortalidade das respectivas populações celulares devido ao efeito do tratamento quimioterápico, já os parâmetros  $a$ ,  $b$  e  $c$  determinam a saturação da velocidade de resposta à droga.

A quantidade da droga no organismo é dada por um fluxo de infusão  $q(t)$ , com  $\lambda > 0$  representando a taxa do decaimento do agente quimioterápico. A infusão do quimioterápico,  $q(t)$ , pode ser constante, em se tratando de um tratamento



com administração contínua, ou seja,

$$q(t) = q_c > 0, \quad (9)$$

mas pode ser determinada por intervalos, quando considerada uma administração em ciclos (Martin & Teo, 1993), sendo expressa como:

$$q(t) = \begin{cases} q_c > 0, n \leq t < n + \tau, \\ 0, n + \tau \leq t < n + T, \end{cases} \quad (10)$$

em que  $n = 0, T, 2T, \dots$ , sendo  $T$  o ciclo (período entre o início das infusões),  $\tau$  o tempo de infusão e  $T - \tau$  o período de repouso (sem infusão).

## 3.2 Análise da estabilidade do modelo

Analisaremos aspectos importantes sobre a dinâmica do modelo e a estabilidade. Foi utilizado um *software* matemático para a construção dos retratos de fase, campos vetoriais e para cálculos dos pontos de equilíbrios, matrizes e autovalores, adotando os valores da Tabela 1 para os parâmetros.

### 3.2.1 Análise do modelo sem quimioterapia

Como se trata de um modelo biológico, num primeiro momento somos levados a pensar em descartar os pontos de equilíbrios com valores negativos. No entanto, mesmo com condições iniciais positivas, os valores podem estar caminhando para um ponto de equilíbrio negativo. Por esse motivo analisaremos os planos com  $N_1$ ,  $N_2$  e  $I$  igual a zero, com o objetivo de conseguir descartar pontos de equilíbrios com valores negativos no nosso modelo.

No plano  $N_2 = 0$  o sistema é reescrito da seguinte forma:

Tabela 1. Tabela de parâmetros.

Parâmetros	Valores	Unidades	Referências
$r_1$	$10^{-2}$	dia <sup>-1</sup>	Spratt <i>et al.</i> (1996)
$k_1$	$10^{12}$	células	Weinberg (2008)
$\alpha_{12}$	$9 \times 10^{-5}$	-	Rodrigues (2011)
$c_1$	$5 \times 10^{-11}$	células <sup>-1</sup> dia <sup>-1</sup>	Rodrigues & Mancera (2017)
$\mu$	8	dia <sup>-1</sup>	Rodrigues & Mancera (2017)
$a$	$2 \times 10^3$	mg	Rodrigues & Mancera (2017)
$r_2$	$10^7$	células dia <sup>-1</sup>	-
$\alpha_{21}$	$9 \times 10^{-16}$	células dia <sup>-1</sup>	-
$\nu$	8	dia <sup>-1</sup>	-
$b$	$5 \times 10^6$	mg	Rodrigues (2011)
$s$	$3 \times 10^5$	células dia <sup>-1</sup>	Rodrigues & Mancera (2017)
$m$	$10^{-3}$	dia <sup>-1</sup>	Rodrigues & Mancera (2017)
$\rho$	$10^{-12}$	dia <sup>-1</sup>	Rodrigues & Mancera (2017)
$\gamma$	$10^2$	células	Rodrigues & Mancera (2017)
$c_2$	$10^{-13}$	células <sup>-1</sup> dia <sup>-1</sup>	Rodrigues & Mancera (2017)
$\delta$	$10^4$	dia <sup>-1</sup>	Rodrigues & Mancera (2017)
$c$	$5 \times 10^6$	mg	Rodrigues & Mancera (2017)
$\lambda$	4, 16	dia <sup>-1</sup>	Rodrigues & Mancera (2017)

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1}\right) - c_1 I N_1 \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 \\ \frac{dI}{dt} = s - m I + \frac{\rho N_1 I}{\gamma + N_1} - c_2 N_1 I \end{array} \right. . \quad (11)$$

Como  $\frac{dN_2}{dt} = r_2 > 0$ , logo a quantidade de células normais é estrita-

mente crescente neste plano, ou seja, todas as trajetórias que cruzam o plano  $N_2 = 0$  serão no sentido de  $N_2 < 0$  para  $N_2 > 0$ , devido a  $r_2 > 0$ . Significa que para condições iniciais  $N_2 > 0$  os valores permanecerão positivos para esta população.

Como consequência, podemos descartar da análise de estabilidade os pontos de equilíbrios com  $N_2$  negativo e, ao contrário de modelos que usam o crescimento logístico para as células normais, não existe o equilíbrio no plano  $N_2 = 0$  (Fassoni, 2016). Um resultado realista, já que o câncer não acarretará na morte pela extinção das células do corpo humano, mas por interromper o bom funcionamento de um tecido ou órgão, devido a uma possível redução do número de células saudáveis.

No plano  $I = 0$  o sistema é dado por:

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

A análise é análoga com a do plano anterior, com  $\frac{dI}{dt} = s > 0$  representando um crescimento irrestrito das células imunes nesse plano. Ou seja, nenhuma trajetória cruzará este plano no sentido de  $I > 0$  para  $I < 0$ . Portanto, também podemos descartar os pontos de equilíbrio com coordenadas de  $I$  negativas.

Os campos vetoriais (Figura 1) explicitam os comportamentos nos planos  $N_2 = 0$  e  $I = 0$ . Quaisquer pontos que alcancem estes planos não permanecerão neles, tão pouco alcançarão valores negativos nas coordenadas  $N_2$  ou  $I$ ; ao contrário, irão em direção de valores positivos. Os vetores da figura mostram este fato, pois eles representam, no nosso modelo, as derivadas das populações em relação ao tempo, ou seja, o crescimento/decrescimento dessas populações. E, como vimos, a componente  $N_2$  de qualquer vetor do plano  $N_2 = 0$  é positiva independente da coordenada  $N_1$  e  $I$  (Figura 2). O mesmo acontece com a componente  $I$  dos vetores no plano  $I = 0$  (Figura 3).

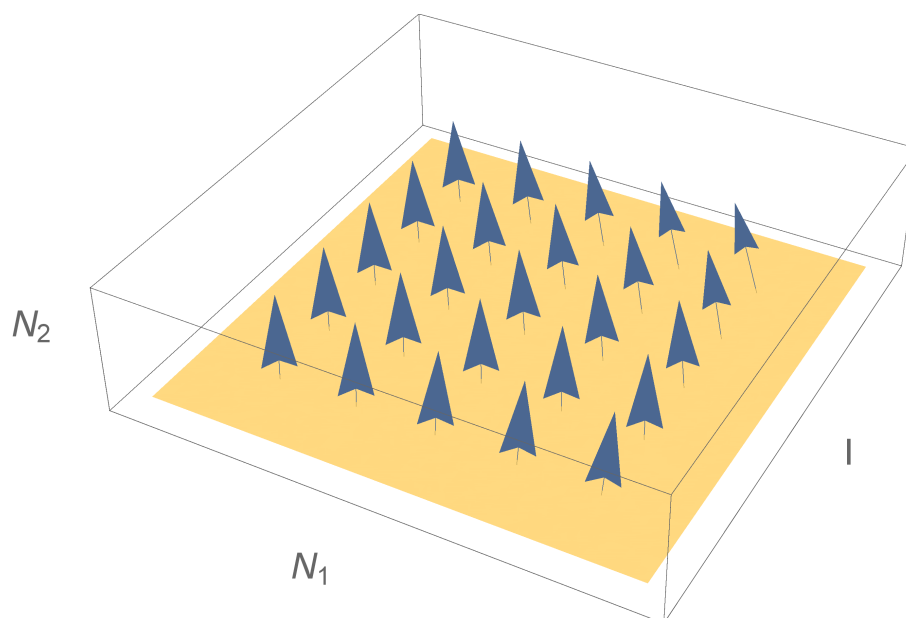


Figura 2: Campo vetorial no plano  $N_2 = 0$ .

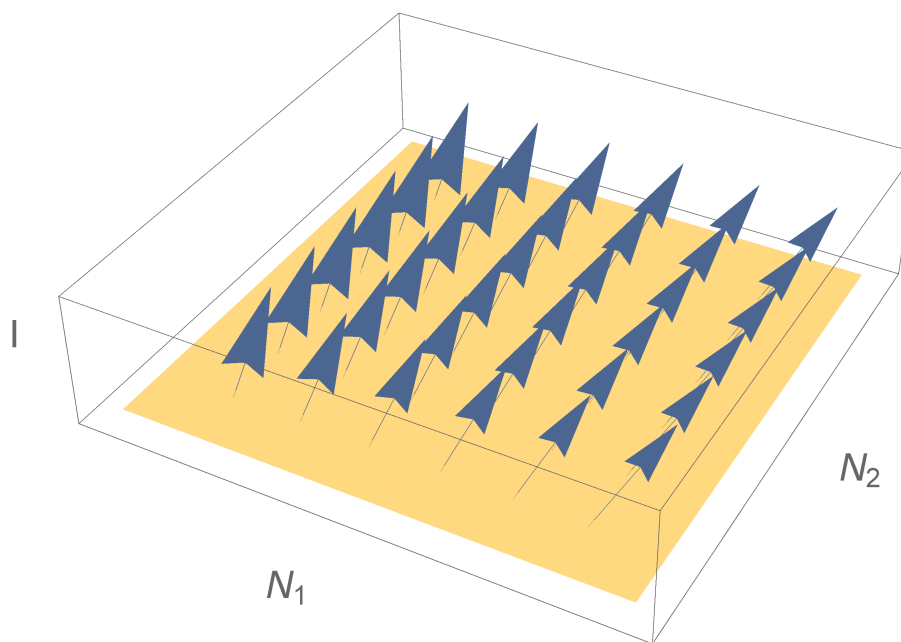


Figura 3: Campo vetorial no plano  $I = 0$ .

No plano  $N_1 = 0$  as equações tomam a seguinte forma:

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = 0 \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 \\ \frac{dI}{dt} = s - mI = f(I) \end{cases} . \quad (13)$$

Logo, este plano é um subespaço invariante, pois  $\frac{dN_1}{dt} = 0$ , ou seja, uma vez o número de células tumorais igual a zero, ele permanecerá nulo para  $t \rightarrow \infty$ . De fato, resolvendo as equações do modelo no plano, com condição  $(N_1, N_2, I) = (0, N_{2_0}, I_0)$  temos:

$$\begin{cases} N_1(t) = 0 \\ N_2(t) = r_2 t + N_{2_0} \\ I(t) = I_0 e^{-mt} + \frac{s}{m}(1 - e^{-mt}) \end{cases} . \quad (14)$$

Sejam  $Z(t) = (N_1(t), N_2(t), I(t))$  uma solução do sistema e  $W_1$  o plano com  $N_1 = 0$ . Logo, para uma condição inicial  $P = (0, N_2(0), I(0)) \in W_1$ , a solução é dada por  $Z(t) = (0, r_2 t + N_2(0), I(0)e^{-mt} + \frac{s}{m}(1 - e^{-mt})) \in W_1$ . Portanto, um ponto, uma vez neste plano, permanecerá no plano independentemente de  $t$ , logo  $W_1$  é um subespaço invariante. Por esta razão, as trajetórias não cruzam este plano. Podemos, então, descartar os pontos com coordenadas  $N_1$  negativas.

Na equação das células imunes (ver 13) podemos observar um equilíbrio estável em  $I = s/m$ , pois  $\frac{\partial f}{\partial I} = -m < 0$ , com  $f(I) = s - mI$ . Enquanto, para a equação das células normais, o valor diverge para o infinito. E, então, podemos notar um outro subespaço invariante contido neste plano, o da reta  $I = s/m$ , o qual tem um comportamento atrator, com as trajetórias levando o sistema ao equilíbrio, qualquer que seja o ponto neste plano (Figura 4). De fato, a reta é invariante, pois para uma condição inicial  $I = s/m$ , a equação das células imunes é dada por:

$$I(t) = \frac{s}{m}. \quad (15)$$

Sejam  $H(t) = (N_1(t), N_2(t), I(t))$  uma solução do sistema e  $W_2$  a reta  $I = s/m$  no plano  $N_1 = 0$ . Logo, para uma condição inicial  $P = (0, N_2(0), s/m) \in W_2$ , a solução é dada por  $H(t) = (0, r_2t + N_2(0), s/m) \in W_2$ . Portanto, reta  $W_2$  é um subespaço invariante.

Estes subespaços representam o nosso objetivo no tratamento modelado, que resultam na eliminação das células tumorais. A Figura 4 mostra o retrato de fase do plano  $N_1$ , onde qualquer ponto se aproxima por diferentes trajetórias da reta invariante estudada. A linha preta pontilhada representa a solução do nosso modelo com uma condição inicial  $I = s/m$  permanecendo na reta invariante  $I = s/m$  com o valor de  $N_2$  aumentando irrestritamente. Já as curvas vermelhas representam soluções, com condições iniciais diferentes de  $I \neq s/m$ , aproximando-se da reta invariante.

### 3.2.2 Análise geométrica do modelo com quimioterapia

Analisamos agora o sistema (8) com a equação da droga quimioterápica. Os estudos do comportamento nos subespaços  $N_2 = 0$  e  $I = 0$  são análogos aos dos planos  $N_2 = 0$  e  $I = 0$  sem quimioterapia, ou seja, apresenta um crescimento irrestrito de  $N_2$  e  $I$  quando  $N_2 = 0$  e  $I = 0$ , respectivamente, não existindo trajetórias cruzando-os no sentido positivo para negativo. Agora, analisaremos o comportamento do subespaço  $N_1 = 0$  e com infusão de quimioterápico constante,  $q(t) = q_c$ . Há uma mudança de comportamento em relação ao plano  $N_1 = 0$  anteriormente estudado.

Com a quimioterapia,  $Q$ , o sistema de equação com  $N_1 = 0$  é dado por:

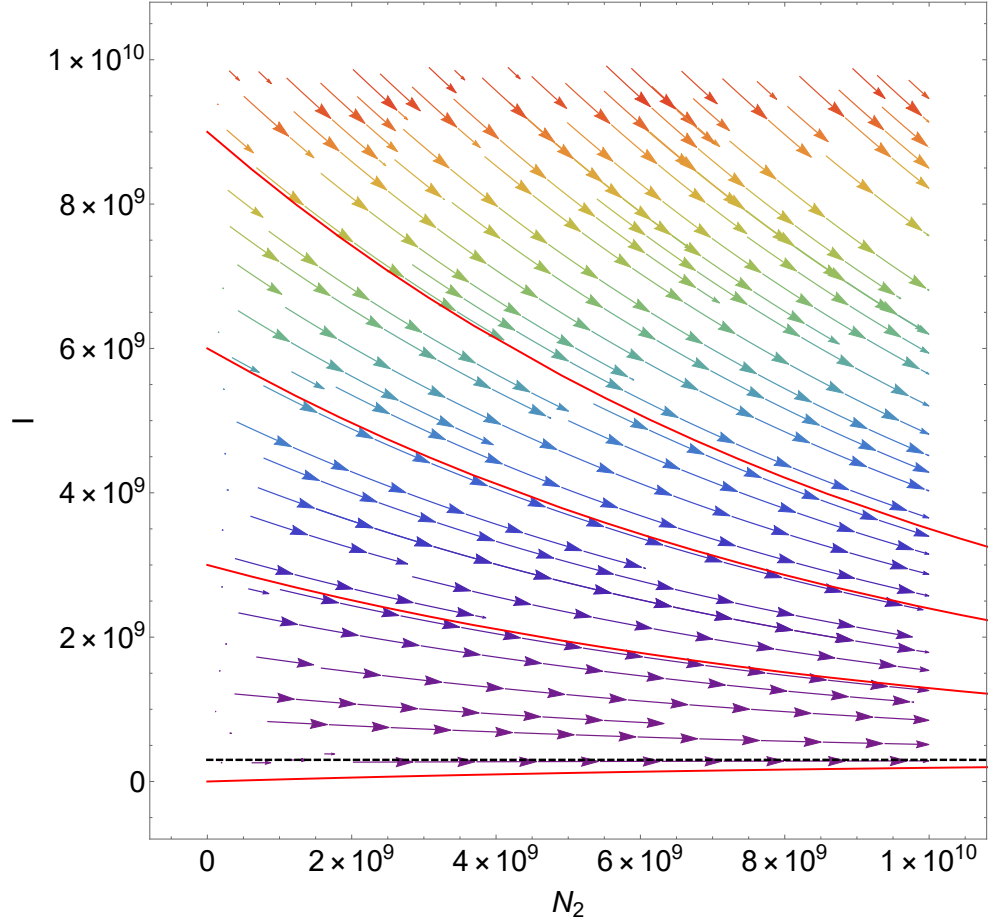


Figura 4: Retrato de fase no plano  $N_1 = 0$ .

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dN_1}{dt} = 0 \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 - \frac{\nu N_2 Q}{b + Q} \\ \frac{dI}{dt} = s - mI - \frac{\delta I Q}{c + Q} \\ \frac{dQ}{dt} = q_c - \lambda Q = h(Q) \end{array} \right. \quad (16)$$

O subespaço continua apresentando um comportamento invariante, pois, resolvendo a equação do quimioterápico, com condições iniciais  $(N_1, N_2, I, Q) = (0, N_{2_0}, I_0, Q_0)$ , temos:

$$Q(t) = Q_0 e^{-\lambda t} + \frac{q_c}{\lambda} (1 - e^{-\lambda t}). \quad (17)$$

Note que  $N_1 = 0$  é a solução da equação das células tumorais e, então, sejam  $g(t)$  e  $f(t)$  as soluções das equações das células normais e imunes, respectivamente. Sejam  $Y(t) = (N_1(t), N_2(t), I(t), Q(t))$  a solução do sistema e  $W$  o subespaço com  $N_1 = 0$ . Logo, para uma condição inicial  $P = (0, N_2(0), I(0), Q(0)) \in W$ , a solução é dada por  $Y(t) = \left(0, g(t), f(t), Q(0)e^{-\lambda t} + \frac{q_c}{\lambda}(1 - e^{-\lambda t})\right) \in W$ . Logo, uma solução, uma vez neste subespaço, permanecerá nele independente de  $t$ , e portanto  $W$  é invariante. Podemos, então, descartar os pontos com  $N_1$  negativo, já que as soluções não passam de  $N_1 > 0$  para  $N_1 < 0$ .

Como a equação da quantidade de droga quimioterápica é desacoplada, temos um equilíbrio  $Q(t) = q/\lambda$  estável, pois  $\frac{\partial h}{\partial Q} = -\lambda$ , com  $h(Q) = q - \lambda Q$ . Logo, encontramos um novo subespaço invariante  $W_3$ , o plano com  $N_1 = 0$  e  $Q = q/\lambda$ , pois para  $P = (0, N_2(0), I(0), q/\lambda) \in W_3$  a solução é dada por  $Y(t) = (0, g(t), f(t), q/\lambda) \in W_3$ . Quando  $q = 0$ , temos este plano  $W_3$ , com o  $Q = 0$ , apresentando um comportamento semelhante ao plano invariante analisado sem quimioterapia, com as soluções aproximando da reta invariante  $I = s/m$  e com  $N_2 \rightarrow \infty$ . Já com o aumento de  $q$ , obtendo  $q > 0$ , temos o aparecimento de um ponto de equilíbrio no infinito da coordenada  $(N_2, I, Q) = (\infty, s/m, 0)$  pertencente à reta invariante com aumento de  $q$ . Este ponto está localizado no plano  $W_3$ , com  $Q = \frac{q}{\lambda} > 0$  e tem coordenadas  $P_{\text{infusão}} = (N_2, I, Q) = \left(\frac{(b\lambda + q)r_2}{q\nu}, \frac{s(q + c\lambda)}{mq + q\delta + cm\lambda}, \frac{q}{\lambda}\right)$  no subespaço com  $N_1 = 0$ . Como  $N_1$  não varia neste subespaço invariante  $W$  de três dimensões, analisamos a estabilidade neste subespaço. A matriz jacobiana do sistema com as três equações é dada por:



$$J_1 = \begin{bmatrix} -\frac{\nu Q}{b+Q} & 0 & \frac{\nu N_2 Q}{(b+Q)^2} - \frac{\nu N_2}{b+Q} \\ 0 & -m - \frac{\delta Q}{c+Q} & \frac{\delta I Q}{(c+Q)^2} - \frac{\delta I}{c+Q} \\ 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix}. \quad (18)$$

Avaliando no ponto  $P_{\text{infusão}}$  temos:

$$J_{1(P_{\text{infusão}})} = \begin{bmatrix} -\frac{\nu q}{b\lambda + q} & 0 & -\frac{br_2\lambda^2}{q^2 + bq\lambda} \\ 0 & -m - \frac{\delta q}{c\lambda + q} & -\frac{cs\delta\lambda^2}{(q+c\lambda)(q(m+\delta) + cm\lambda)} \\ 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix}. \quad (19)$$

Calculando os autovalores a partir da matriz jacobiana avaliada no ponto, temos:  $\xi_1 = -\lambda$ ,  $\xi_2 = -\left(\frac{q\nu}{b\lambda + q}\right)$  e  $\xi_3 = -\left(\frac{mc\lambda + mq + q\delta}{c\lambda + q}\right)$ . Todos são negativos, devido a todos os parâmetros serem positivos. Logo, concluímos que trata-se de um ponto estável neste subespaço estudado.

A aparição deste ponto,  $P_{\text{infusão}}$ , ocorre devido a destruição das células normais causada pela quimioterapia. Não é o objetivo deste trabalho alcançar tal ponto no modelo, pois ele pode representar uma queda significativa no número de células normais, no entanto é importante o sistema caminhar em direção a esse. Quando  $q = 0$ , a coordenada  $N_2$  volta a tender ao infinito e  $I \rightarrow \frac{s}{m}$  no plano  $Q = 0$ .

Podemos observar esses comportamentos nos retratos de fases da Figura 5. Quando a droga está sendo infundida no nosso modelo,  $q > 0$  (Figura 5(a)), as soluções, independente das condições iniciais, caminham em direção do ponto  $P_{\text{infusão}}$ . Já quando o quimioterápico deixa de ser infundido,  $q = 0$  (Figura 5(b)) a quantidade de droga decai para zero e as soluções, independente da condição inicial, se aproximam da reta  $I = s/d$  com  $N_2$  crescendo irrestritamente.

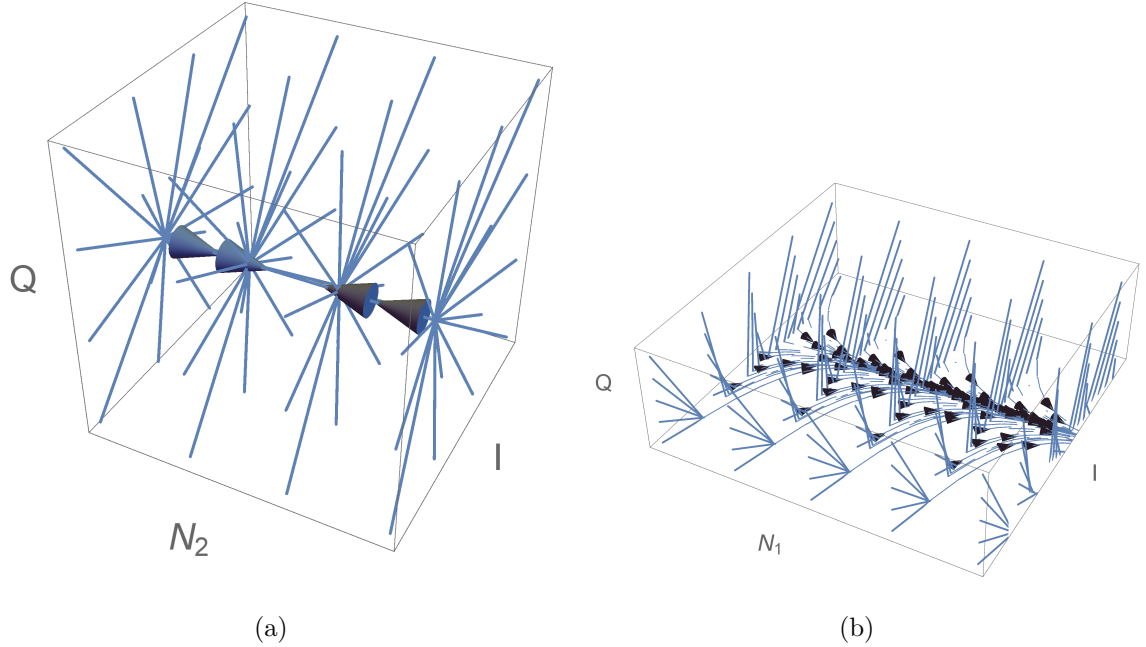


Figura 5: Retrato de fase para: (a)  $q = 8400$ ; (b)  $q = 0$ .

### 3.2.3 Análise do modelo completo

Agora, consideramos a variação da população de células tumorais, estudando também fora do subespaço invariante  $W$ . Ao calcular os pontos de equilíbrio, encontramos cinco pontos, para  $q > 0$ , sendo que quatro deles da forma  $P^* = \left( N_1^*, N_2^*, I^*, \frac{q}{\lambda} \right)$  e o quinto  $P_{\text{infusão}} = \left( 0, \frac{r_2(q + b\lambda)}{q\nu}, \frac{qs + cs\lambda}{mq + q\delta + cm\lambda}, \frac{q}{\lambda} \right)$ . Este último é o ponto de extinção das células tumorais, já analisado anteriormente no subespaço  $W$ , com  $Q = \frac{q}{\lambda} > 0$ . A matriz jacobiana é dada por:

$$J_2 = \begin{bmatrix} \bar{A} & -\frac{\alpha_{12} N_1 r_1}{k_1} & -c_1 N_1 & \frac{\mu N_1 Q}{(a + Q)^2} - \frac{\mu N_1}{a + Q} \\ -\alpha_{21} N_2 & -\alpha_{21} N_1 - \frac{\nu Q}{b + Q} & 0 & \frac{\nu N_2 Q}{(b + Q)^2} - \frac{\nu N_2}{b + Q} \\ \bar{B} & 0 & \bar{C} & \frac{\delta I Q}{(c + Q)^2} - \frac{\delta I}{c + Q} \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix}, \quad (20)$$

$$\text{com } \bar{A} = -c_1 I - \frac{N_1 r_1}{k_1} + r_1 \left( 1 - \frac{N_1}{k_1} - \frac{\alpha_{12} N_2}{k_1} \right) - \frac{\mu Q}{a + Q}, \bar{B} = -c_2 I - \frac{I N_1 \rho}{(N_1 + \gamma)^2} + \frac{I \rho}{(N_1 + \gamma)} \text{ e } \bar{C} = -m - c_2 N_1 - \frac{\delta Q}{c + Q} + \frac{N_1 \rho}{(N_1 + \gamma)}.$$

Avaliando a matriz jacobiana no ponto  $P_{\text{infusão}}$ :

$$J_{2(P_{\text{infusão}})} = \begin{bmatrix} \bar{D} & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{\alpha_{21} r_2 (q + b\lambda)}{q\nu} & -\frac{\nu q}{b + b\lambda} & 0 & -\frac{br_2 \lambda^2}{q^2 + bq\lambda} \\ -\frac{s(q + c\lambda)(c_2 \gamma - \rho)}{\gamma(q\delta + m)(q + c\lambda)} & 0 & -\frac{mq + q\delta + cm\lambda}{q + c\lambda} & \bar{E} \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix}, \quad (21)$$

$$\text{com } \bar{D} = -\frac{c_1 s(q + c\lambda)}{q\delta + m(q + c\lambda)} - \frac{q\mu}{q + a\lambda} + r_1 - \frac{r_1 \alpha_{12} r_2 (q + b\lambda)}{k_1 q \nu} \text{ e } \bar{E} = -\frac{cs\delta\lambda^2}{(q + c\lambda)(q\delta + m(q + c\lambda))}.$$

Calculamos os autovalores da matriz jacobiana do modelo avaliada neste ponto:

$$\xi_1 = -\lambda; \quad (22)$$

$$\xi_2 = -\left( \frac{q\nu}{q + b\lambda} \right); \quad (23)$$

$$\xi_3 = -\left( \frac{mq + q\delta + cm\lambda}{q + c\lambda} \right); \quad (24)$$

$$\xi_4 = r_1 - \frac{c_1 s(c\lambda + q)}{mc\lambda + mq + \delta q} - \frac{\mu q}{a\lambda + q} - \frac{\alpha r_2 (b + q)}{\nu q}. \quad (25)$$

Podemos notar que os três primeiros autovalores são negativos, pois os parâmetros são positivos. O quarto será negativo quando:

$$r_1 < \frac{c_1 s(c\lambda + q)}{mc\lambda + mq + \delta q} + \frac{\mu q}{a\lambda + q} + \frac{\alpha r_2 (b + q)}{\nu q}$$

Quando  $q = 0$ , encontramos quatro pontos de equilíbrio, nenhum com a possibilidade de ser estudado analiticamente, com a forma  $\bar{P} = (\bar{N}_1, \bar{N}_2, \bar{I}, 0)$ . No entanto, sabemos que há um subespaço invariante, a reta  $I = \frac{s}{m}$ , contido no plano com  $N_1 = 0$  e  $Q = 0$  também invariante, como provado anteriormente. Sabemos também que o ponto  $P_{\text{infusão}}$  aparece a partir das coordenadas  $N_2 = \infty$  e  $Q = 0$ , contida neste subespaço, a partir do aumento de  $q$ .

### 3.2.4 Análise de estabilidade

Com os parâmetros da Tabela 1, iremos analisar o comportamento do modelo, para  $q = 8400$  e  $q = 0$ . Adotamos  $q = 8400$ , pois consideramos uma pessoa que pesa 65 kg e com 1,70 m de altura, podemos estimar, pela fórmula de Mosteller (Mosteller, 1987), uma superfície corporal de 1,75 m<sup>2</sup> aproximadamente e o tratamento escolhido consiste na aplicação da droga na proporção de 600mg para cada metro quadrado de superfície corporal do paciente, o que implica numa dose de 1050 mg. Consideramos um período de infusão de 3 horas (Baxter, 2005), ou seja, 1/8 do dia, com isso temos uma velocidade de infusão  $q = 1050 \div \frac{1}{8} = 8400$  mg/dia.

Para  $q = 8400$ , o único ponto de equilíbrio  $P = (N_1, N_2, I, Q)$  a ser analisado é o ponto:

$$P_{\text{infusão}} = (0; 3,10 \times 10^{10}; 7,43 \times 10^4; 2,02 \times 10^3). \quad (26)$$

Calculando a matriz jacobiana do sistema e avaliando-a neste ponto, obtivemos a matriz:

$$J_{3(P_{\text{infusão}})} = \begin{bmatrix} 1,00 \times 10^{-12} & 9 \times 10^{-17} & 5 \times 10^{-9} & 9,9 \times 10^{-2} \\ -2,79 \times 10^{-5} & 3,23 \times 10^{-4} & 0 & -4,96 \times 10^3 \\ -1,31 \times 10^{22} & 0 & -6,12 \times 10^{-4} & 1,60 \times 10^8 \\ 0 & 0 & 0 & -4,16 \end{bmatrix}, \quad (27)$$

Os autovalores de (27) são dados por:

$$\iota_1 = -4,16; \iota_2 = -4,04; \iota_3 = -4,01; \iota_4 = -3,23 \times 10^{-4}. \quad (28)$$

Logo  $P_{\text{infusão}}$  é um ponto estável localmente, pois os autovalores são todos negativos.

Sem infusão encontramos quatro pontos de equilíbrios, mas apenas dois são viáveis. Para

$$P_1 = (1,43 \times 10^7; 7,78 \times 10^{15}; 2,99 \times 10^8; 2,02 \times 10^3), \quad (29)$$

a matriz jacobiana avaliada neste ponto é dada por:

$$J_{4(P_1)} = \begin{bmatrix} -5,11 \times 10^{-5} & -4,60 \times 10^{-9} & -2,55 \times 10^{-1} & -2,04 \times 10^7 \\ -1,96 \times 10^{-3} & -4,60 \times 10^{-7} & 0 & -3,48 \times 10^6 \\ -1,99 \times 10^{-5} & 0 & -1,51 \times 10^{-3} & -3,97 \times 10^5 \\ 0 & 0 & 0 & -4,16 \end{bmatrix}. \quad (30)$$

Os autovalores são:

$$\zeta_1 = -4,16; \zeta_2 = -3,15 \times 10^{-3}; \zeta_3 = 1,59 \times 10^{-3}; \zeta_4 = -4,62 \times 10^{-7}. \quad (31)$$

Como o autovalor  $\zeta_3$  é positivo, portanto  $P_1$  é um ponto instável. O segundo ponto viável é o

$$P_2 = (9,97 \times 10^{11}; 1,11 \times 10^{11}; 2,98 \times 10^6; 2,02 \times 10^3) \quad (32)$$

e a matriz jacobiana avaliada neste ponto é dada por:

$$J_{5(P_2)} = \begin{bmatrix} -9,85 \times 10^{-3} & -8,86 \times 10^{-7} & -4,92 \times 10^1 & -3,94 \times 10^9 \\ -1,01 \times 10^{-5} & -8,86 \times -5 & 0 & -1,81 \times 10^4 \\ -3,02 \times 10^{-7} & 0 & -9,95 \times 10^{-2} & -6,03 \times 10^3 \\ 0 & 0 & 0 & -4,16 \end{bmatrix}, \quad (33)$$

O autovalores são:

$$\eta_1 = -4,16; \eta_2 = -9,97 \times 10^{-2}; \eta_3 = -9,68 \times 10^{-3}; \eta_4 = -8,86 \times 10^{-5}. \quad (34)$$

Logo,  $P_2$  é um ponto localmente estável.

No entanto também há um subespaço invariante, que representa a eliminação das células tumorais, como visto anteriormente, que é o subespaço com  $N_1 = 0$  e  $Q = 0$ , onde as células imunes convergem para o valor de  $3 \times 10^8$ , ou seja, convergindo para outro subespaço invariante  $W = (N_1, N_2, I, Q) = (0, N_2, 3 \times 10^8, 0)$  com a  $N_2$  tendendo ao infinito.

Aumentando o fluxo de células imunes, por exemplo, para  $s = 7 \times 10^5$  a dinâmica continua semelhante, apenas com mudanças nos valores dos pontos de equilíbrio:

$$P_{\text{infusão}}(q = 8400) = (0; 3,10 \times 10^{10}; 1,73 \times 10^5; 0); \quad (35)$$

$$P_1 = (3,31 \times 10^7; 3,36 \times 10^{15}; 6,98 \times 10^8; 0); \quad (36)$$

$$P_2 = (9,93 \times 10^{11}; 1,12 \times 10^{11}; 6,98 \times 10^8; 0) \quad (37)$$

Sendo que o subespaço invariante é o  $W = (N_1, N_2, I, Q) = (0, N_2, 7 \times 10^8, 0)$ .

Podemos concluir que, durante o período de infusão,  $q = 8400$ , há apenas um ponto de equilíbrio no qual o sistema se estabiliza,  $P_{\text{infusão}}$ . No entanto há uma queda no número de células normais ao se aproximar deste ponto. Quando  $q = 0$ , há dois pontos de equilíbrio, sendo que o estável,  $P_2$ , onde o número de células tumorais se aproxima da sua capacidade de suporte. Porém, existe, também, o subespaço invariante, o qual tem a possibilidade de apresentar um comportamento atrator, assim como o ponto de equilíbrio provindo dele quando  $q$  aumenta.

### 3.3 Simulações numéricas: quimioterapia em ciclos

Os resultados das simulações foram obtidos utilizando o método Runge-Kutta de quarta ordem através da linguagem C. Foi considerado um modelo de protocolo simples de utilização de quimioterápico, conhecido como PCR, utilizado para tratamento de Leucemia Linfóide Crônica, para a droga ciclofosfamida

(Kay *et al.*, 2007). O tratamento consiste na aplicação da droga na proporção de 600mg para cada metro quadrado de superfície corporal do paciente, a cada 21 dias. Considerando uma pessoa que pesa 65 kg e com 1,70 m de altura, podemos estimar, pela fórmula de Mosteller (Mosteller, 1987), uma superfície corporal de, aproximadamente,  $1,75 \text{ m}^2$ , o que implica numa dose de 1050 mg por ciclo. Consideramos um período de infusão de 3 horas (Baxter, 2005), ou seja,  $1/8$  do dia, com isso temos uma velocidade de infusão  $q = 1050 \div \frac{1}{8} = 8400 \text{ mg/dia}$ . Logo, definimos o ciclo do tratamento quimioterápico da seguinte forma:

$$q(t) = \begin{cases} 8400, n \leq t < n + \frac{1}{8}, \\ 0, n + \frac{1}{8} \leq t < n + 21, \end{cases} \quad (38)$$

em que  $n = 0, 21, 42, 63, 84, 105$  para 6 infusões ou  $n = 0, 21, 42, 63, 84$  para 5 infusões.

Simulamos dois cenários (Figura 3), um com o fluxo de células imunes de  $s = 3 \times 10^5$ , representando no nosso modelo uma imunidade típica, e outro com um fluxo muito elevado com  $s = 7 \times 10^5$  (Rodrigues & Mancera, 2017). Trata-se de uma simplificação, a qual consideramos que esse aumento do fluxo de células imunes em  $4 \times 10^5$  para modelar uma imunoterapia constante.

Ao analisar as simulações, notamos que durante a infusão da droga quimioterápica o sistema se aproxima dos valores das coordenadas do ponto de equilíbrio estável calculado anteriormente ( $P_{\text{infusão}}$ ) nos dois casos: com ausência e presença de imunoterapia. Durante o período sem infusão, em ambos os casos, observamos que o sistema começa a se aproximar do equilíbrio estável  $P_2$ . Após a sexta e última infusão, o número de células tumorais continua a crescer, porém decorrido um certo tempo, o sistema com o fluxo de células imunes  $s = 7 \times 10^5$  passa a se aproximar dos respectivos valores subespaço invariante,  $W$ , que representa a extinção das células tumorais. Essa mudança de comportamento do sistema ocorre depois da recuperação no número de células imunes. Enquanto, na situação com o fluxo  $s = 3 \times 10^5$ , o sistema volta a se aproximar do ponto estável  $P_2$ .

As simulações ilustram duas tendências na oncologia atualmente: uti-

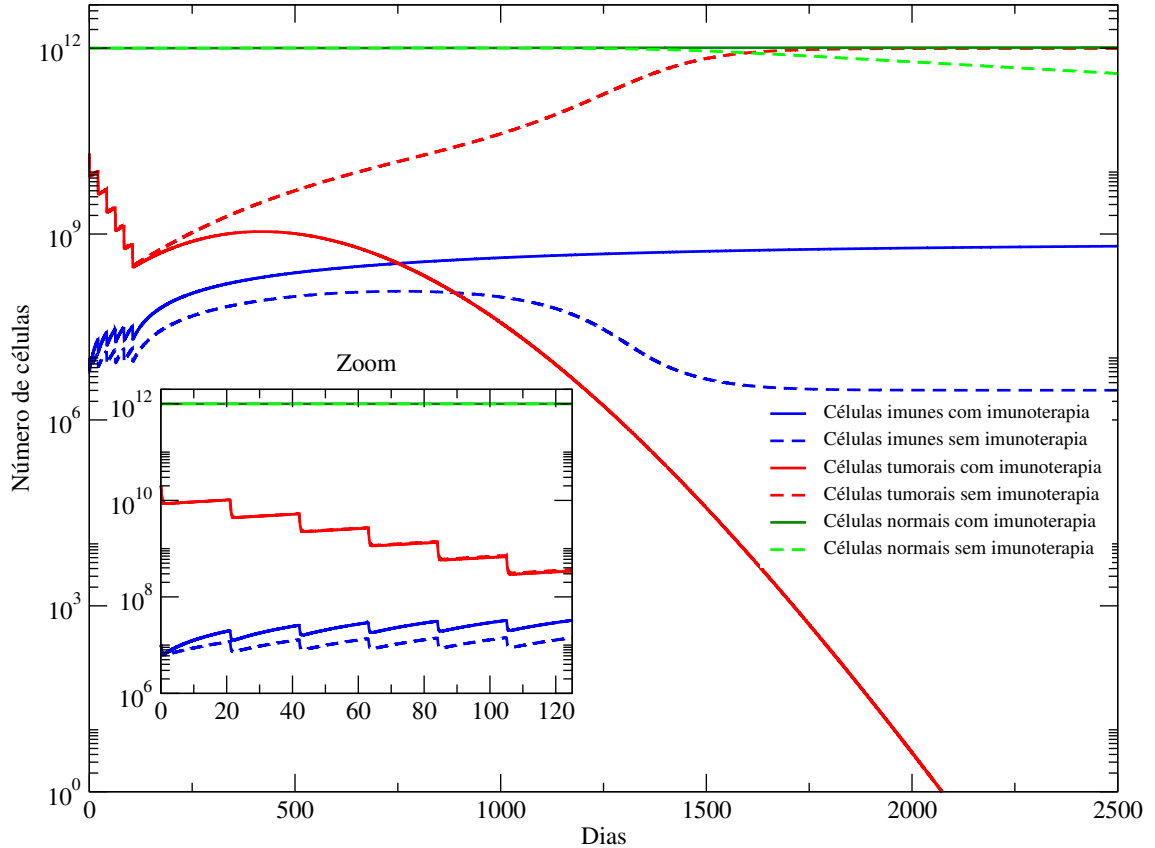


Figura 6: Dinâmica tumoral sem e com uma imunoterapia constante, com condição inicial  $N_1(0) = 2 \times 10^{10}$ ,  $N_2(0) = 10^{12}$ ,  $I(0) = 10^7$  e  $Q = 0$ .

lização de diferentes formas de tratamento e utilização do sistema imunológico para o combate ao câncer. Este é um resultado que mostra o avanço que a imunoterapia vem apresentando no combate ao câncer como observado em testes de fase 1 no artigo Fry *et al.* (2017), em que foi observada a remissão completa da atividade antileucêmica em 73% dos pacientes que se submeteram a uma imunoterapia que consiste em administrar e modificar célula T visando o *cluster* CD22.

Nas nossas simulações, com o aumento do fluxo de células imunes, ocorre a extinção das células cancerosas após a ação da quimioterapia. Isto ocorre, devido ao quimioterápico reduzir as células tumorais a um número que as células imunes sejam capaz de eliminá-las.

Também consideramos um aumento do fluxo de  $10^5$  causada por uma



imunoterapia constante, totalizando um fluxo  $s = 4 \times 10^5$ . Comparamos duas situações: uma com 6 infusões da droga quimioterápica e outra com 5 infusões (Figura 7), a fim de entender o papel que o protocolo quimioterápico pode desempenhar no tratamento do câncer no nosso modelo.

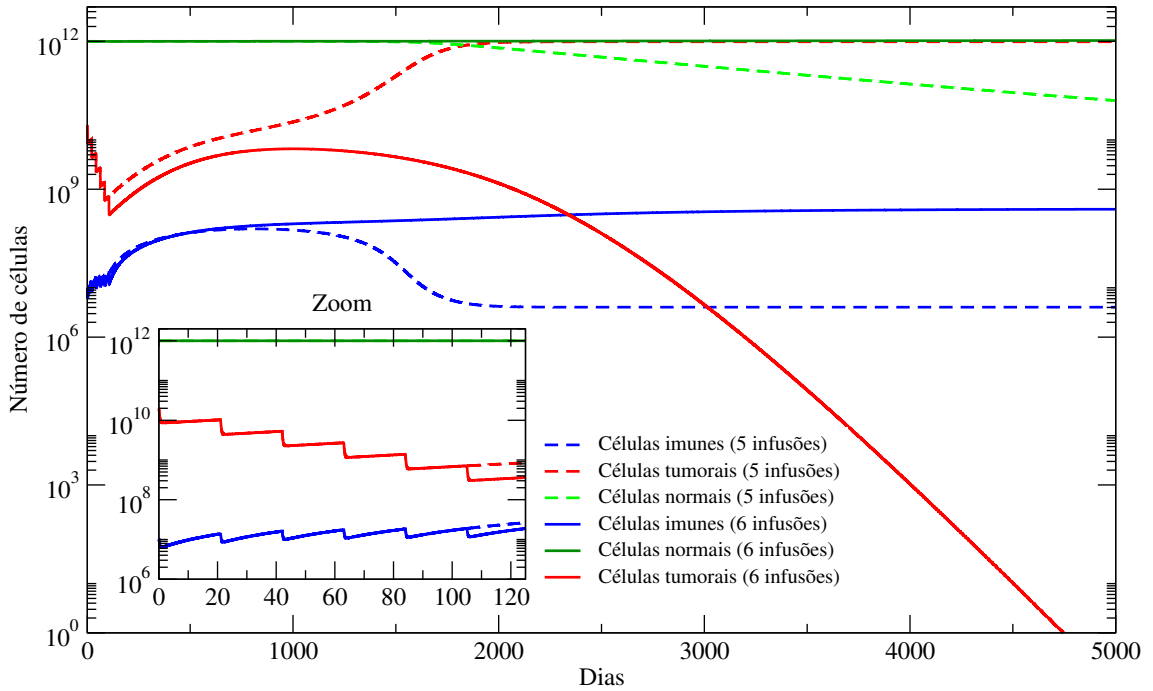


Figura 7: Dinâmica tumoral com uma imunoterapia constante com 5 ou 6 infusões de droga quimioterápica, com condição inicial  $N_1(0) = 2 \times 10^{10}$ ,  $N_2(0) = 10^{12}$ ,  $I(0) = 10^7$  e  $Q = 0$ .

O resultados mostram que uma infusão a mais da droga altera o comportamento do sistema, fazendo com que ele deixe de se aproximar do equilíbrio que representa uma possível morte ( $P_2$ ) e comece a se aproximar do subespaço invariante estudado anteriormente, que representa a extinção das células tumorais. Essa mudança ocorre devido a essa última infusão diminuir o número de células cancerosas a ponto do sistema imunológico ser capaz eliminá-las completamente no nosso modelo.

A análise dos efeitos citotóxicos da quimioterapia sobre as células imunes e normais é indispensável. Para tal fim, variamos a taxa de mortalidade dessas células para  $\delta = 10^6$  e  $\nu = 10^3$ , respectivamente. Observamos na Figura 8 que essa

alteração impede a eliminação completa das células tumorais, além de provocar uma diminuição das células saudáveis, podendo representar problemas a saúde do paciente. Logo para o sucesso da associação desses dois tratamento é fundamental uma baixa citotoxicidade da quimioterapia sobre essas células, ou seja, que os efeitos da droga quimioterápica sobre as células imunes e normais o menor possível.

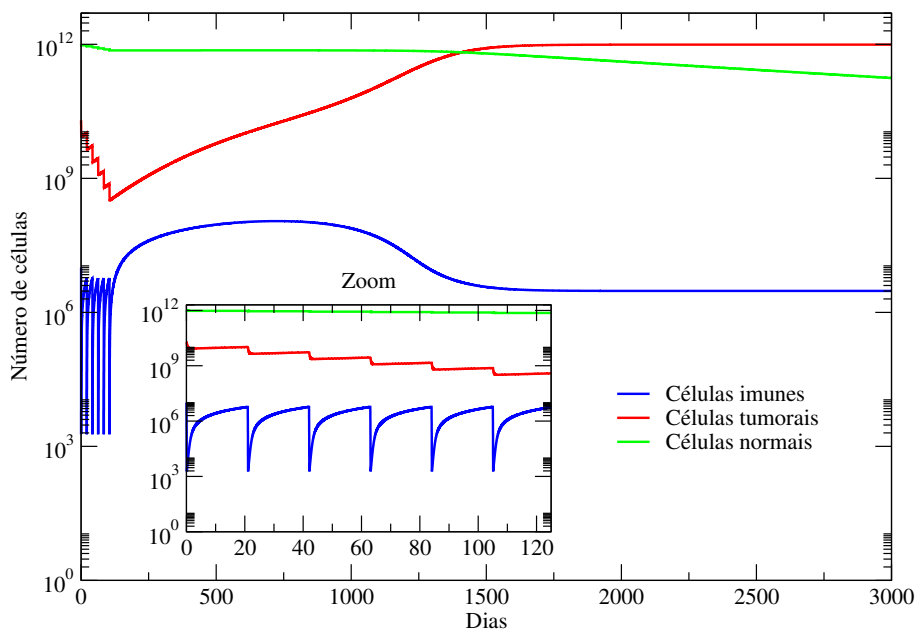


Figura 8: Dinâmica tumoral com uma imunoterapia constante e com uma elevada taxa de mortalidade das células saudáveis causada pela droga quimioterápica ( $\delta = 10^6$  e  $\nu = 10^3$ ), com condição inicial  $N_1(0) = 2 \times 10^{10}$ ,  $N_2(0) = 10^{12}$ ,  $I(0) = 10^7$  e  $Q = 0$ .

Existem outras imunoterapias como as que utilizam-se de anticorpos monoclonais (Chapman *et al.*, 2009) e inibidores de ponto de controle. Em estudo clínico realizado em Czuczman *et al.* (2004), é mostrado a utilização de um anticorpo monoclonal, rituximab, com a quimioterapia para o tratamento de Linfoma não-Hodgkin (neoplasias malignas originárias dos linfonodos). Esses tipos de imunoterapias tem como um dos objetivos de tornar mais eficiente o sistema imunológico no combate ao câncer, ou seja, não permitir que as células cancerosas evadam do sistema imune, aumentando a resposta imunológica ao câncer.

Simulamos um aumento do valor do parâmetro  $\rho$ , que representa um aumento da resposta imunológica que é provocada pela presença das células tumorais.

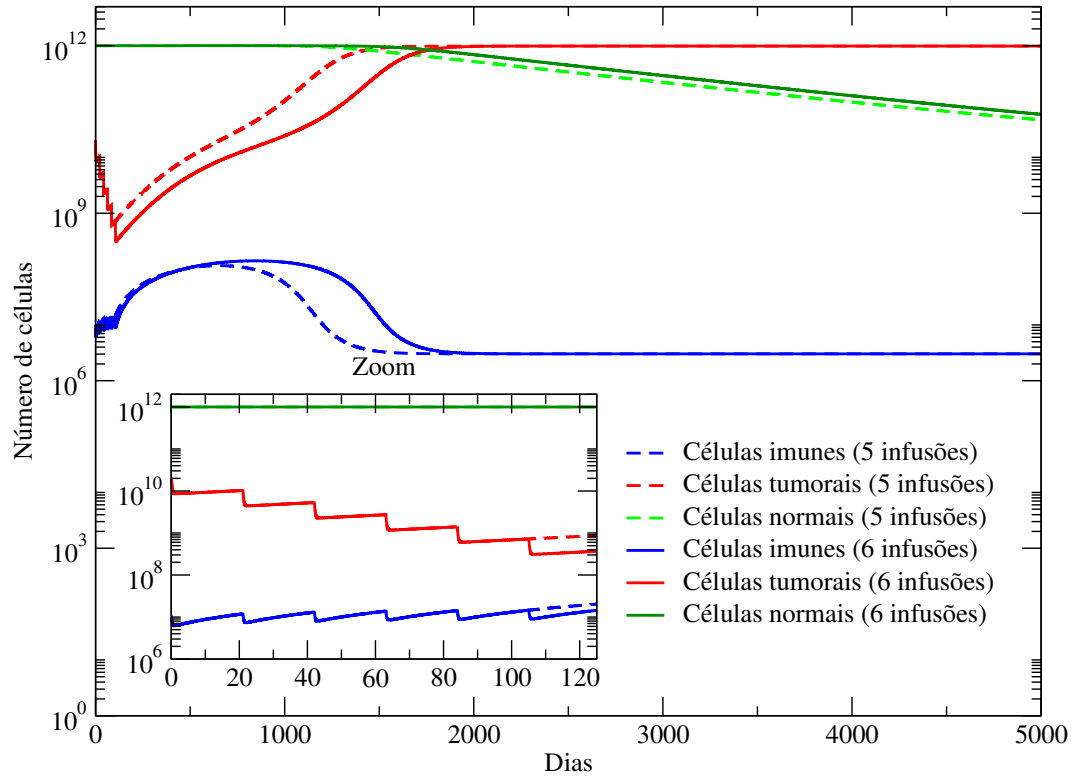


Figura 9: Dinâmica tumoral com o aumento da resposta imunológica pela presença do tumor,  $\rho = 4 \times 10^4$ , em dois cenários: com 5 ou 6 infusões de droga quimioterápica. Com condição inicial  $N_1(0) = 2 \times 10^{10}$ ,  $N_2(0) = 10^{12}$ ,  $I(0) = 10^7$  e  $Q = 0$ .

A Figura 9 mostra que para o modelo proposto, tanto com 5 ou 6 infusões de quimioterápico, com aumento do parâmetro  $\rho$  não ocorre a eliminação completa das células tumorais, embora ocorra um atraso no crescimento das células tumorais com um número maior de infusões. Já a Figura 10 apresenta um cenário de como o aumento do valor desse parâmetro  $\rho$  interfere no crescimento das células cancerosas: provoca um retardo no crescimento. Isso pode representar uma maior qualidade de vida do paciente, além de um prolongamento da vida.

Simulamos um cenário com o aumento da resposta imunológica que é provocada pela presença do tumor, representado por  $\rho = 4 \times 10^4$ , e uma imunoterapia

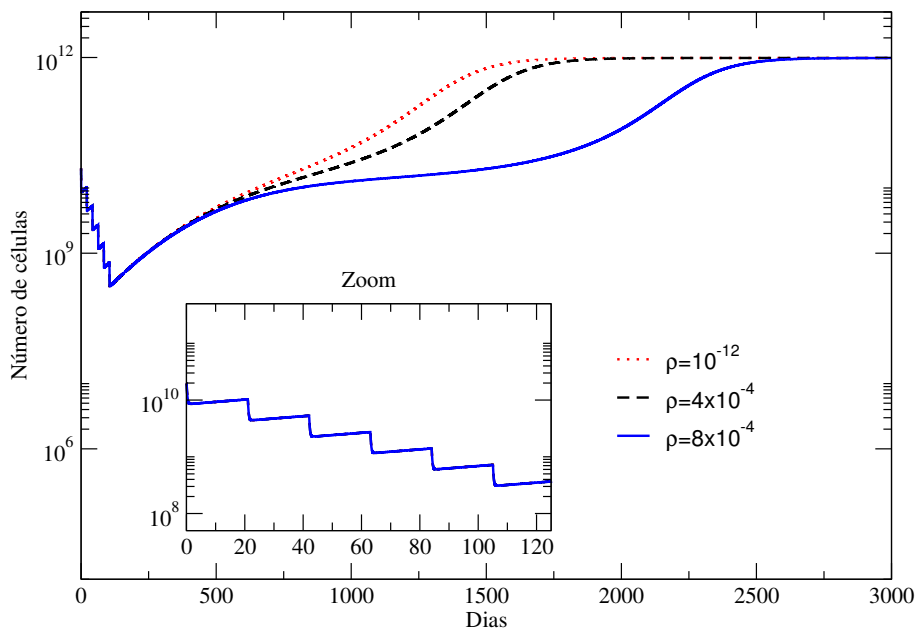


Figura 10: Dinâmica tumoral variando o parâmetro  $\rho$ . Com condição inicial  $N_1(0) = 2 \times 10^{10}$ ,  $N_2(0) = 10^{12}$ ,  $I(0) = 10^7$  e  $Q = 0$ .

constante que aumenta o fluxo de células imunes, com  $s = 4 \times 10^5$ . Além disso, consideramos um tratamento quimioterápico com 5 infusões.

A Figura 11 mostra que, nas nossas simulações, ocorre a extinção das células tumorais diminuindo o número de infusões da droga quimioterápica e com o aumento de  $\rho$ . A vantagem seria a menor utilização de droga quimioterápica.

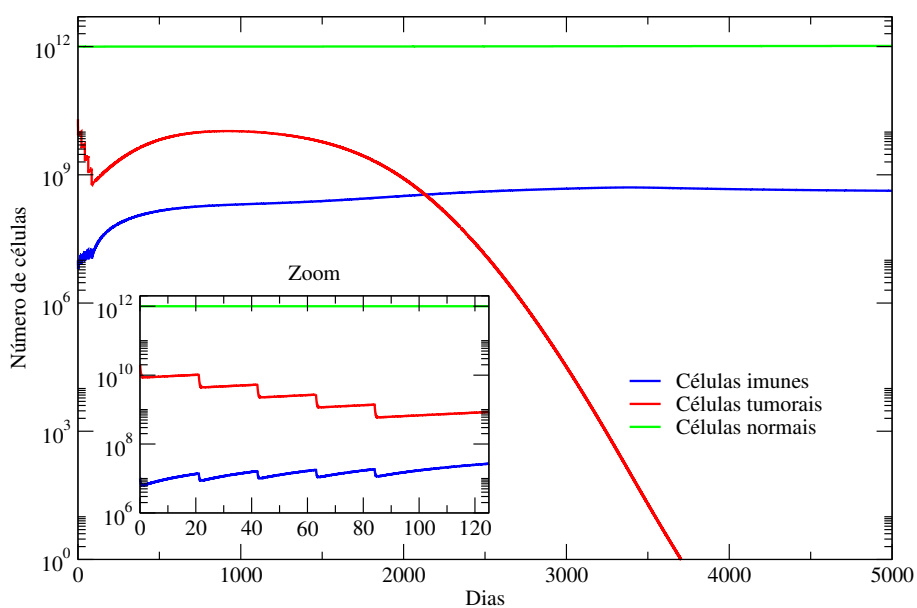


Figura 11: Dinâmica tumoral com aumento de  $\rho$  e com uma imunoterapia constante,  $\rho = 4 \times 10^4$  e  $s = 4 \times 10^5$ . Com condição inicial  $N_1(0) = 2 \times 10^{10}$ ,  $N_2(0) = 10^{12}$ ,  $I(0) = 10^7$  e  $Q = 0$ .

## 4 CONCLUSÃO

Com o objetivo de entender a dinâmica do crescimento tumoral sob a ação simultânea de quimioterapia e imunoterapia, utilizamos um modelo matemático com quatro equações diferenciais ordinárias. Observamos através do modelo proposto que não ocorreu a completa eliminação das células tumorais quando simulamos apenas o tratamento quimioterápico. Após uma diminuição do número de células tumorais provocada pelas infusões de quimioterápico, ele volta a crescer devido ao número de células imunes não ser suficiente a ponto de eliminar totalmente as células tumorais.

De acordo com o nosso modelo, a imunoterapia exerce um papel importante para o tratamento do câncer, seja para promover a extinção das células tumorais, como mostrado nas nossas simulações considerando uma imunoterapia constante. O sistema imunológico, com auxílio do tratamento imunoterápico, se torna capaz de atuar sobre uma população de células cancerosas menor, após a quimioterapia.

No entanto essa combinação de tratamentos deve ser cuidadosamente analisada, já que os efeitos citotóxicos sob o sistema imunológico determina a eficácia do combate ao câncer. Outro fator para o sucesso é a programação da quimioterapia (número de infusões da droga), já que ela deve reduzir o número de células cancerosas a ponto de que sistema imunológico seja capaz de destruí-las.

Por fim aumentamos o valor do parâmetro  $\rho$ , que resulta num retardamento no crescimento das células cancerosas. Combinando o aumento do parâmetro  $\rho$ , com a quimioterapia e imunoterapia estudada, ocorre a extinção das células tumorais mesmo quando considera um número de infusões de quimioterápico menor.

## REFERÊNCIAS

ADAM, J.; BELLOMO, N. **A survey of models for tumor-immune system dynamics**. Boston: Birkhäuser, 1996. 344p.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer treatment & survivorship facts & figures 2016-2017. **Atlanta: American Cancer Society**, 2016.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer Immunotherapy. Disponível em: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy.html>, 2017. Acessado em 12/03/2017.

DE ANGELIS, E.; MESIN, L. Modelling of the immune response: Conceptual frameworks and applications. **Mathematical Models and Methods in Applied Sciences**, v.11, n.09, p.1609–1630, 2001.

BARREIRA, L.; VALLS, C. **Equações diferenciais ordinárias: teoria qualitativa**. São Paulo: Livraria da Física, 2012.

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

BELLOMO, N.; BELLOUQUID, A.; DELITALA, M. Mathematical topics on the modelling complex multicellular systems and tumor immune cells competition. **Mathematical Models and Methods in Applied Sciences**, v.14, n.11, p.1683–1733, 2004.

BELLOMO, N.; PREZIOSI, L. Modelling and mathematical problems related to tumor evolution and its interaction with the immune system. **Mathematical and Computer Modelling**, v.32, n.3-4, p.413–452, 2000.

BOGLIOLO, L. **Bogliolo Patologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

BRASIL. **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração de ensino**. INCA, 2008. 57;414;449p.

CEREZO-WALLIS, D.; SOENGAS, M. S. Understanding tumor-antigen presentation in the new era of cancer immunotherapy. **Current Pharmaceutical Design**, v.22, n.41, p.6234–6250, 2016.

CHANDAWARKAR, R. Y.; GUYTON, D. P. Oncologic mathematics: evolution of a new specialty. **Archives of Surgery**, v.137, n.12, p.1428–1434, 2002.

CHAPMAN, K.; PULLEN, N.; CONEY, L.; DEMPSTER, M.; ANDREWS, L.; BAJRAMOVIC, J.; BALDRICK, P.; BUCKLEY, L.; JACOBS, A.; HALE, G.; GREEN, C.; RAGAN, I.; ROBINSON, V. Preclinical development of monoclonal antibodies. **mAbs**, v.1, n.5, p.505–516, 2009.

CHESTER, K. A.; MAYER, A.; BHATIA, J.; ROBSON, L.; SPENCER, D. I.; COOKE, S. P.; FLYNN, A. A.; SHARMA, S. K.; BOXER, G.; PEDLEY, R. B.; *ET AL*. Recombinant anti-carcinoembryonic antigen antibodies for targeting cancer. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v.46, n.7, p.S8–S12, 2000.

CUI, S. Analysis of a mathematical model for the growth of tumors under the action of external inhibitors. **Journal of Mathematical Biology**, v.44, n.5, p.395–426, 2002.

CZUCZMAN, M. S.; WEAVER, R.; ALKUZWENY, B.; BERLFEIN, J.; GRILLO-LÓPEZ, A. J. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-Year Follow-Up. **Journal of Clinical Oncology**, v.22, n.23, p.4711–4716, 2004.



DALGLEISH, A. The relevance of non-linear mathematics (chaos theory) to the treatment of cancer, the role of the immune response and the potential for vaccines.

**QJM: An International Journal of Medicine**, v.92, n.6, p.347–359, 1999.

DE ANGELIS, E.; JABIN, P.-E. Qualitative analysis of a mean field model of tumor-immune system competition. **Mathematical Models and Methods in Applied Sciences**, v.13, n.02, p.187–206, 2003.

DEL DEBBIO, C. B.; TONON, L. M.; SECOLI, S. R. Terapia com anticorpos monoclonais: uma revisão de literatura. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v.28, n.1, p.133, 2007.

DELITALA, M. Critical analysis and perspectives on kinetic (cellular) theory of immune competition. **Mathematical and Computer Modelling**, v.35, n.1-2, p.63–75, 2002.

DERBEL, L. Analysis of a new model for tumor-immune system competition including long-time scale effects. **Mathematical Models and Methods in Applied Sciences**, v.14, n.11, p.1657–1681, 2004.

DIEFENBACH, A.; JENSEN, E. R.; JAMIESON, A. M.; RAULET, D. H. Rae1 and H60 ligands of the NKG2D receptor stimulate tumour immunity. **Nature**, v.413, n.6852, p.165–171, 2001.

DUDLEY, M. E.; WUNDERLICH, J. R.; ROBBINS, P. F.; YANG, J. C.; HWU, P.; SCHWARTZENTRUBER, D. J.; TOPALIAN, S. L.; SHERRY, R.; RESTIFO, N. P.; HUBICKI, A. M.; ROBINSON, M. R.; RAFFELD, M.; DURAY, P.; SEIPP, C. A.; ROGERS-FREEZER, L.; MORTON, K. E.; MAVROUKAKIS, S. A.; WHITE, D. E.; ROSENBERG, S. A. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. **Science**, v.298, n.5594, p.850–854, 2002.

ESTADÃO/DATASUS. Câncer já é a principal causa de morte em 476 das 5.570 cidades brasileiras. Disponível em: <http://saude.estadao.com.br/noticias/geral,cancer-ja-e-a-principal-causa-de-morte-em-476-das-5570-cidades-brasileiras,10000073577>, 2016. Acessado em 12/03/2017.

FASSONI, A. C. Modelos matemáticos em câncer abordando fase inicial e tratamento de tumor avascular. Campinas, 2016. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas.

FERREIRA JR, S.; MARTINS, M.; VILELA, M. Reaction-diffusion model for the growth of avascular tumor. **Physical Review E**, v.65, n.2, p.021907, 2002.

FRIEDRICH, S. W.; LINZ, S. C.; STOLL, B. R.; BAXTER, L. T.; MUNN, L. L.; JAIN, R. K. Antibody-directed effector cell therapy of tumors: analysis and optimization using a physiologically based pharmacokinetic model. **Neoplasia (New York, N.Y.)**, v.4, n.5, p.449–463, 2002.

FRY, T. J.; SHAH, N. N.; ORENTAS, R. J.; STETLER-STEVENSON, M.; YUAN, C. M.; RAMAKRISHNA, S.; WOLTERS, P.; MARTIN, S.; DELBROOK, C.; YATES, B.; *ET AL.* CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. **Nature Medicine**, v.24, p.20–28, 2017.

GALINDO, M. C. Comportamento caótico de sistemas dinâmicos e aplicação no estudo da evolução de tumores de câncer. Presidente Prudente, 2012. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

GARCIA-PEÑARRUBIA, P.; LORENZO, N.; GALVEZ, J.; CAMPOS, A.; FEREZ, X.; RUBIO, G. Study of the physical meaning of the binding parameters involved in effector–target conjugation using monoclonal antibodies against adhesion molecules and cholera toxin. **Cellular Immunology**, v.215, n.2, p.141–150, 2002.

GATENBY, R. A.; GAWLINSKI, E. T. The glycolytic phenotype in carcinogenesis and tumor invasion. **Cancer Research**, v.63, n.14, p.3847–3854, 2003.

GATENBY, R. A.; MAINI, P. Modelling a new angle on understanding cancer. **Nature**, v.420, n.6915, p.462–462, 2002.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v.100, n.1, p.57–70, 2000.

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

HARDY, K.; STARK, J. Mathematical models of the balance between apoptosis and proliferation. **Apoptosis**, v.7, n.4, p.373–381, 2002.

IBGE. Contagem da população 1996. **IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia**, 1997.

IBGE. Estimativas da população residente nos municípios e para as unidades da federação brasileiros com data de referência em 1º de julho de 2016. Disponível em: [ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas\\_de\\_Populacao/Estimativas\\_2016/estimativa\\_TCU\\_2016.20170614.pdf](ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2016/estimativa_TCU_2016.20170614.pdf), 2016. Acessado em 20/12/2017.

INCA. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/>, 2018. Acessado em 28/02/2018.

KAY, N. E.; GEYER, S. M.; CALL, T. G.; SHANAFELT, T. D.; ZENT, C. S.; JELINEK, D. F.; TSCHUMPER, R.; BONE, N. D.; DEWALD, G. W.; LIN, T. S.; *ET AL.* Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. **Blood**, v.109, n.2, p.405–411, 2007.

KEIL, D.; LUEBKE, R. W.; PRUETT, S. B. Quantifying the relationship between multiple immunological parameters and host resistance: probing the limits of reductionism. **The Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)**, v.167, n.8, p.4543–4552, 2001.

KIRSCHNER, D.; PANETTA, J. C. Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction. **Journal of Mathematical Biology**, v.37, n.3, p.235–252, 1998.

KOLEV, M. Mathematical modelling of the competition between tumors and immune system considering the role of the antibodies. **Mathematical and Computer Modelling**, v.37, n.11, p.1143–1152, 2003.

KUZNETSOV, V. A.; KNOTT, G. D. Modeling tumor regrowth and immunotherapy. **Mathematical and Computer Modelling**, v.33, n.12-13, p.1275–1287, 2001.

LUCIA, U.; MAINO, G. Thermodynamical analysis of the dynamics of tumor interaction with the host immune system. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, v.313, n.3, p.569–577, 2002.

MARINCOLA, F. M.; WANG, E.; HERLYN, M.; SELIGER, B.; FERRONE, S. Tumors as elusive targets of T-cell-based active immunotherapy. **Trends in Immunology**, v.24, n.6, p.334–341, 2003.

MARTIN, N. A. Crescimento tumoral, quimioterapia e sistema imunológico: um modelo matemático. Botucatu, 2013. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

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

MICHELSON, S.; GLICKSMAN, A.; LEITH, J. Growth in solid heterogeneous human colon adenocarcinomas: comparison of simple logistical models. **Cell Proliferation**, v.20, n.3, p.343–355, 1987.

- MONTEIRO, L. H. A. **Sistemas Dinâmicos**. Editora Livraria da Física, 2006.
- MOSTELLER, R. Simplified calculation of body surface area. **The New England journal of medicine**, v.317, n.17, p.1098, 1987.
- MUKHERJEE, S. **O Imperador de Todos os Males**. São Paulo: Tradução de Berilo Vargas. Companhia das Letras, 2012.
- NANI, F.; FREEDMAN, H. I. A mathematical model of cancer treatment by immunotherapy. **Mathematical Biosciences**, v.163, n.2, p.159–199, 2000.
- OWEN, M. R.; SHERRATT, J. A. Mathematical modelling of macrophage dynamics in tumours. **Mathematical Models and Methods in Applied Sciences**, v.9, n.04, p.513–539, 1999.
- PARISH, C. R. Cancer immunotherapy: the past, the present and the future. **Immunology and Cell Biology**, v.81, n.2, p.106–113, 2003.
- PERCUS, J. K. **Mathematical Methods in Immunology**. American Mathematical Soc., 2012. 23v.
- DE PILLIS, L.; RADUNSKAYA, A. The dynamics of an optimally controlled tumor model: a case study. **Mathematical and Computer Modelling**, v.37, n.11, p.1221–1244, 2003a.
- DE PILLIS, L.; RADUNSKAYA, A. A mathematical model of immune response to tumor invasion. In: CONFERENCE ON COMPUTATIONAL FLUID DYNAMICS AND SOLID MECHANICS, Second M.I.T, 2003b. **Computational Fluid and Solid Mechanics**; resumos. Elsevier, 2003b. 1661–1668.
- DE PILLIS, L.; RADUNSKAYA, A. Modeling tumor–immune dynamics. In: ELADDADI, A.; KIM, P.; MALLET, D. (Ed.). **Mathematical models of tumor-immune system dynamics**. New York: Springer, 2014a. p.59–108.

DE PILLIS, L.; RADUNSKAYA, A. Modeling Immune-Mediated Tumor Growth and Treatment. In: D'ONOFRIO, A.; GANDOLFI, A. (Ed.). **Mathematical Oncology**. New York: Springer, 2014b. p.199–235.

DE PILLIS, L.; RENEE FISTER, K.; GU, W.; COLLINS, C.; DAUB, M.; GROSS, D.; MOORE, J.; PRESKILL, B. Mathematical model creation for cancer chemo-immunotherapy. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, v.10, n.3, p.165–184, 2009.

DE PILLIS, L. G.; GU, W.; RADUNSKAYA, A. E. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. **Journal of Theoretical Biology**, v.238, n.4, p.841–862, 2006.

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, n.2, p.79–100, 2001.

RETSKY, M. Letter to the editor. **Journal of Theoretical Biology**, v.229, n.3, p.289, 2004.

RIBEIRO, A. C. D. O. Dormência do câncer: modelos matemáticos e simulações numéricas. Botucatu, 2017. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

ROCHA, A. M. A.; COSTA, M. F. P.; FERNANDES, E. M. On a multiobjective optimal control of a tumor growth model with immune response and drug therapies. **International Transactions in Operational Research**, 2016.

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

RODRIGUES, D. S.; MANCERA, P. F. A. A mathematical model for chemoimmunotherapy of chronic lymphocytic leukemia. **Preprint**, 2017.

ROSENBERG, S. A.; RESTIFO, N. P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. **Science**, v.348, n.6230, p.62–68, 2015.

DE SANTANA ALVES, V. S.; GUEDES, V. R. ANTI-PD-1 E ANTI-PD-L1: Novas perspectivas para o tratamento de diversos tipos de câncer. **Revista de Patologia do Tocantins**, v.3, n.1, p.24–43, 2016.

SHARMA, S.; SAMANTA, G. Dynamical behaviour of a tumor-immune system with chemotherapy and optimal control. **Journal of Nonlinear Dynamics**, v.2013, 2013.

SOTOLONGO-COSTA, O.; MOLINA, L. M.; PÉREZ, D. R.; ANTORANZ, J. C.; REYES, M. C. Behavior of tumors under nonstationary therapy. **Physica D: Nonlinear Phenomena**, v.178, n.3, 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.2, p.68–73, 1996.

STENGEL, R. F.; GHIGLIAZZA, R.; KULKARNI, N.; LAPLACE, O. Optimal control of innate immune response. **Optimal Control Applications and Methods**, v.23, n.2, p.91–104, 2002.

STROGATZ, S. H. **Nonlinear Dynamics and Chaos**. Cambridge: Westview Press, 2000. 123/168p.

TAKAYANAGI, T.; OHUCHI, A. A mathematical analysis of the interactions between immunogenic tumor cells and cytotoxic T lymphocytes. **Microbiology and Immunology**, v.45, n.10, p.709–715, 2001.

VAIDYA, V. G.; ALEXANDRO, F. J. Evaluation of some mathematical models for tumor growth. **International Journal of Bio-Medical Computing**, v.13, n.1, p.19–35, 1982.

WALLACE, R.; WALLACE, D.; WALLACE, R. G. Toward cultural oncology: The evolutionary information dynamics of cancer. **Open Systems & Information Dynamics**, v.10, n.2, p.159–181, 2003.

WEBB, S. D.; SHERRATT, J. A.; FISH, R. G. Cells behaving badly: a theoretical model for the Fas/FasL system in tumour immunology. **Mathematical Biosciences**, v.179, n.2, p.113–129, 2002.

WEIN, L. M.; WU, J. T.; KIRN, D. H. Validation and analysis of a mathematical model of a replication-competent oncolytic virus for cancer treatment. **Cancer Research**, v.63, n.6, p.1317–1324, 2003.

WEINBERG, R. A. **A Biologia do Câncer**. Porto Alegre: Tradução de Bruna Selbach, 2008. 864p.

WODARZ, D. Viruses as antitumor weapons: defining conditions for tumor remission. **Cancer Research**, v.61, n.8, p.3501–3507, 2001.

WODARZ, D.; JANSEN, V. A. A dynamical perspective of CTL cross-priming and regulation: implications for cancer immunology. **Immunology Letters**, v.86, n.3, p.213–227, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Cancer. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>, 2017. Acessado em 12/03/2017.



## APÊNDICES

As definições e conceitos matemáticos referente a teoria qualitativa das equações diferenciais ordinárias foram retiradas de Strogatz (2000).

Sistema dinâmico de equações diferenciais ordinárias: descreve a evolução no tempo contínuo e pode ser dado por:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_1}{dt} = f_1(x_1, \dots, x_n) \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \frac{dx_n}{dt} = f_n(x_1, \dots, x_n) \end{array} \right. .$$

Pontos de equilíbrios: um ponto  $P$  é dito de equilíbrio se  $\frac{dx_i}{dt} = 0$ , para todo  $0 \leq i \leq n$ . O ponto de equilíbrio pode ser: estável, quando para perturbações suficientemente pequenas a solução volta para o ponto de equilíbrio, ou instável, quando para qualquer perturbação a solução afasta do ponto de equilíbrio. Em um sistema de uma dimensão o ponto de equilíbrio é estável se  $f'_1(x_1) < 0$ , e instável se  $f'_1(x_1) > 0$ .

Em um sistema dinâmico linear homogêneo com coeficientes constantes,  $X'(t) = AX(t)$ , em que  $A$  é uma matriz  $n \times n$ , um ponto de equilíbrio é:

- estável, se todos os autovalores reais da matriz  $A$  são negativos e todo autovalor complexo de  $A$  tem parte real negativa;

- instável: se um autovalor real da matriz  $A$  é positivo ou um autovalor complexo com parte real positiva.

Linearização de um sistema não linear:

Considere o seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = f_1(x_1, x_2) \\ \frac{dx_2}{dt} = f_2(x_1, x_2) \end{cases},$$

com um ponto de equilíbrio  $P = (\bar{x}_1, \bar{x}_2)$ , ou seja,  $f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2) = 0$  e  $f_2(\bar{x}_1, \bar{x}_2) = 0$ .

Denotamos  $u$  e  $v$  como componentes de pequenas perturbações no ponto de equilíbrio:

$$\begin{aligned} u &= x_1 - \bar{x}_1 \\ v &= x_2 - \bar{x}_2 \end{aligned}.$$

Para descobrir se a perturbação cresce ou decresce, precisamos obter as equações diferenciais de  $u$  e  $v$ , para  $u$  temos:

$$\frac{du}{dt} = \frac{dx_1}{dt} = f_1(\bar{x}_1 + u, \bar{x}_2 + v).$$

Por série de Taylor e como  $f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2) = 0$ , temos:

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2) + u \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2) + v \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2) + O(v^2, u^2, uv) \\ &= u \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2) + v \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2) + O(v^2, u^2, uv). \end{aligned}$$

As notações  $\frac{\partial f_1}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2)$  e  $\frac{\partial f_1}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2)$  representam as derivadas parciais calculadas no ponto  $P$ . A notação  $O(v^2, u^2, uv)$  representa os termos quadráticos da série de Taylor em  $u$  e  $v$ , respectivamente, e são muito pequenos devido a  $u$  e  $v$  já serem pequenos. Analogamente para  $v$  temos:

$$\frac{dv}{dt} = u \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2) + v \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2) + O(v^2, u^2, uv).$$

Logo, a perturbação  $(u, v)$  evolui de acordo:

$$\begin{bmatrix} \frac{du}{dt} \\ \frac{dv}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2) & \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2) \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2) & \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u \\ v \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} O(v^2, u^2, uv) \\ O(v^2, u^2, uv) \end{bmatrix}.$$

Como os termos quadráticos são muito pequenos, o sistema linearizado é dado por:

$$\begin{bmatrix} \frac{du}{dt} \\ \frac{dv}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2) & \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2) \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2) & \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u \\ v \end{bmatrix}.$$

A matriz

$$\begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2) & \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2) \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2) & \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2) \end{bmatrix}_{P=(\bar{x}_1, \bar{x}_2)}$$

é chamada de matriz jacobiana avaliada no ponto P.

A linearização pode ser estendida para um sistema dinâmico de  $n$  equações. O sistema linearizado de um sistema não linear permite analisar a estabilidade local, conforme os teoremas que seguem (Barreira & Valls, 2012):

**Teorema 1** (*Teorema de Hartman-Grobman*). *Seja  $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  uma função de classe  $C^1$  e seja  $\bar{x} \in \mathbb{R}$  um ponto de equilíbrio de  $x' = f(x)$  e  $\phi(t)$  o fluxo do sistema não linear. Suponha  $f(0) = 0$  e que a matriz  $A = Df(0)$  não possua nenhum autovalor com parte real nula. Então, existe um homeomorfismo  $H$  de um aberto  $U$  contendo a origem, em um aberto  $V$  contendo a origem, tal que para cada  $\bar{x} \in U$ , existe um intervalo aberto  $I_0 \in \mathbb{R}^n$  contendo 0 tal que para todo  $t \in I_0$*

$$H(\phi_t(\bar{x}))e^{At}H(\bar{x}),$$

*isto é, as trajetórias de  $x' = f(x)$  próximas a origem são levadas em  $x' = Ax$  próximas a origem e o tempo é preservado.*

**Teorema 2** *Seja uma  $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  função de classe  $C^1$  e seja  $\bar{x} \in \mathbb{R}$  um ponto de equilíbrio de  $x' = f(x)$ . Consideramos uma equação linearizada em torno do ponto  $\bar{x}$  obtido pela expansão de Taylor, ou seja,  $x' = Ax$ .*

*1. Se a matriz  $A$  possui apenas autovalores com parte real negativa, então o ponto de equilíbrio  $\bar{x}$  da equação  $x' = f(x)$  é estável.*

2. Se a matriz  $A$  possui pelo menos um autovalor com parte real positiva, então o ponto de equilíbrio  $\bar{x}$  da equação  $x' = f(x)$  é instável.

Definições de variedades (Monteiro, 2006):

- Variedade diferenciável: é um conjunto que, localmente, tem a estrutura do espaço euclidiano, ou seja, cada ponto pode ser rotulado por um número (suas coordenadas) e esse rótulo varia continuamente e suavemente quando se passa por este conjunto. Um pequeno pedaço de uma variedade de dimensão  $n$  se assemelha a um pequeno pedaço do espaço  $\mathbb{R}^n$ .

- Variedade invariante: Seja um sistema autônomo com  $n$  equações. Um conjunto  $S$  de pontos do espaço de fase  $n$ -dimensional é uma variedade invariante local, se para todo  $x_0$  pertencente a  $S$ , a solução  $x(t)$  com condição inicial  $x_0$  está em  $S$  para  $|t| < T$ ,  $T > 0$ . Se isto é válido para  $T \rightarrow \infty$ , então  $S$  é variedade invariante. Os sub-espacos estáveis, instáveis e central de um sistema linear são variedades invariantes. Para sistemas autônomos cada trajetória no espaço de fase é um conjunto invariante. Um ponto de equilíbrio é uma variedade invariante de dimensão nula.