

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
Instituto de Biociências, Campus de Botucatu  
Física Médica

# **Modelos Matemáticos de Câncer e Imunoterapia**

Fernanda Valim Pereira

Botucatu  
2019

Fernanda Valim Pereira

# Modelos Matemáticos de Câncer e Imunoterapia

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Física Médica da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Bacharel em Física Médica.

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

Botucatu  
2019

FERNANDA VALIM PEREIRA

## **MODELOS MATEMÁTICOS DE CÂNCER E IMUNOTERAPIA**

Trabalho de conclusão de curso defendido e aprovado em Botucatu, 2019 , pela banca examinadora constituída por:

---

Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera  
UNESP - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
Orientador

---

Dr. André Gonçalves Próspero  
UNESP - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
Examinador

---

Prof. Dr. Roberto Morato Fernandez  
UNESP - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
Examinador

*Este trabalho é dedicado a todos que contribuíram para meu crescimento durante minha caminhada, principalmente a Deus e a minha família.*

# Agradecimentos

Agradeço majoritariamente a meu professor, Paulo Fernando de Arruda Mancera, docente da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, por toda ajuda e por tudo o que me foi ensinado durante esses anos de graduação, no âmbito profissional e pessoal. Agradeço também a meu pai, César Edson Pereira, por todo apoio e por sempre acreditar em mim.

*Seja menos curioso sobre as pessoas e mais curioso sobre as ideias.*

*Marie Curie.*

# Resumo

A incidência de doenças neoplásicas mostra que a busca por tratamentos mais efetivos para o câncer ainda é necessária. Além dos tratamentos convencionais, como quimioterapia e radioterapia, tem sido estudada uma modalidade alternativa de tratamento denominada imunoterapia. Apresentamos um modelo matemático simples de equações diferenciais ordinárias, que inclui o crescimento de tumores vascularizados sob a influência da administração de doses mais frequentes e menores de quimioterápicos e de células do sistema imune. Muitos cenários são simulados, mostrando que a população do tumor pode ser mantida em baixo nível, demonstrado pelo o fluxo constante de células do sistema imunológico em sinergia com a quimioterapia.

**Palavras-chave:** Angiogênese, Sistema imunológico, Modelagem matemática, Dose máxima tolerada, Metronômico, Tumor.

# Abstract

The incidence of neoplastic diseases shows that the search for more effective cancer treatments is still necessary. In addition to conventional treatments such as chemotherapy and radiotherapy, has been studied an alternative treatment modality called immunotherapy. We present a simple mathematical model of ordinary differential equations which includes the vascularized tumour growth under the influence of a more frequent administration with lower doses of drugs and cells of the immune system. Many scenarios are simulated with the immune system and chemotherapy showing that the tumor population can be kept at low level, but the most effective treatment is the constant immunotherapy at the same time with chemotherapy.

**Keywords:** Angiogenesis, Immune system, Mathematical Modelling, Maximum Tolerated Dose, Metronomic, Tumour.



# Lista de figuras

Figura 1 – As “hallmarks” do câncer (HANAHAN; WEINBERG, 2011). . . . .	2
Figura 2 – Fase primária e secundária da resposta imune adaptativa humoral (JÚNIOR et al., 2010). . . . .	6
Figura 3 – William B. Coley, considerado o pai da imunoterapia (O’DONNELL-TORMEY; TONTONOZ, 2016). . . . .	7
Figura 4 – Base de dados e artigos coletados na revisão. . . . .	8
Figura 5 – Esquema do modelo de duas equações (EFTIMIE; BRAMSON; EARN, 2011). . . . .	14
Figura 6 – Esquema do modelo estudado. . . . .	15
Figura 7 – Dinâmica populacional das células cancerosas ( $N_1$ ) e imunes ( $I$ ). O período das oscilações é de cerca de 400 dias, com $\rho = 0.3, \gamma = 0.01, d_1 = 0.25$ , sendo ( $t$ ) em dias. . . . .	28
Figura 8 – No diagrama de fases, as soluções tendem a (sem atingir) $P(N_1^*, I^*) \approx \left( \frac{-d_1\gamma}{\rho/\gamma - \rho + d_1}, \frac{r_1}{c_1} \right) = (500, 10^9)$ . . . . .	28
Figura 9 – Dinâmica populacional das células cancerosas ( $N_1$ ) e imunes ( $I$ ). O período diminui para aproximadamente 2000 dias. Parâmetros: $\rho = 0.51, \gamma = 0.01, d_1 = 0.25$ , sendo ( $t$ ) em dias. . . . .	29
Figura 10 – Para $\rho = 0.21, \gamma = 0.01, d_1 = 0.25$ , sendo ( $t$ ) em dias, os números de células atingem o ponto $P(N_1^{\alpha}, I^{\alpha})$ . . . . .	29
Figura 11 – Para $\rho = 0.21, \gamma = 0.01, d_1 = 0.25, s = 1000000$ , sendo ( $t$ ) em dias, o número de células atinge $P(N_1'', I'')$ , em que $N_1'' \neq 0$ , desde $c_1 < 1$ . . . . .	30
Figura 12 – As mesmas condições da Figura, e para células endoteliais $\sigma = 10^{-3}, \phi = 2.0 \times 10^{-15}$ , sendo ( $t$ ) em dias. . . . .	30
Figura 13 – Apenas aplicação de células imune, com $s = 10^9$ células. . . . .	32
Figura 14 – Dinâmica tumoral para $s = 10^9$ células. Legenda: sem símbolos: apenas quimioterapia (protocolo metronômico); linha tracejada: somente aplicação de células imune; quadrados: primeiro quimioterapia, depois aplicação de células imune; círculos: primeiro aplicação de células imune, depois quimioterapia; triângulos: quimioterapia e aplicação de células imune simultaneamente, $s = 10^{10}$ células aplicadas ao mesmo tempo que a quimioterapia, depois $s = 0$ ; diamantes: quimioterapia e aplicação de células imune simultaneamente, $s = 10^9$ células, constantes por 84 dias durante a quimioterapia. . . . .	33

Figura 15 – Dinâmica tumoral para  $s = 10^8$  células. Legenda: sem símbolos: apenas quimioterapia (protocolo metronômico); linha tracejada: somente aplicação de células imune; quadrados: primeiro quimio-, depois aplicação de células imune; círculos: primeiro aplicação de células imune, depois quimioterapia; triângulos: quimioterapia e aplicação de células imune simultaneamente,  $s = 10^{10}$  células aplicadas ao mesmo tempo que a quimioterapia, depois  $s = 0$ ; diamantes: quimioterapia e aplicação de células imune simultaneamente,  $s = 10^8$  células, constantes por 84 dias durante a quimioterapia. . . . . 33

# Lista de tabelas

Tabela 1 – Classificação dos pontos de equilíbrios. . . . .	19
Tabela 2 – Valor dos parâmetros. . . . .	27
Tabela 3 – Valores dos parâmetros. (Somente os alterados e adicionais, para os demais, consulte a tabela 2) . . . . .	31

# Lista de abreviaturas e siglas

Ac	Anticorpo
Ag	Antígeno
APC	Apresentadora de Antígeno, Célula
ATP	<i>Adenosine Triphosphate</i> (Trifosfato de Adenosina)
BGC	Bacillus Calmette-Guérin, Bactéria
CD28	Molécula co-estimulatória de Linfócitos T
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> (Ácido Desoxirribonucleico)
GM-CSF	<i>Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor</i> (Fator Estimulador de Colônias de Macrófagos e Granulócitos)
IFN $\alpha$	Interferon tipo I forma Alfa
Ig	Imunoglobina
IL	Interleucina
LB	Linfócito B
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i> (Complexo Principal de Histocompatibilidade)
MTD	<i>Maximum Tolerated Dose</i> (Dose Máxima Tolerada)
NK	<i>Natural Killer</i> (Célula Matadora Natural)
PAMPs	<i>Pathogen-Associated Molecular Pattern</i> (Padrões de Moléculas reconhecidas pelas Células do Sistema Imune)
TAFs	<i>Tumor Angiogenesis Factor</i> (Fator de Angiogênese Tumoral)
TCC	Trabalho de Conclusão de Curso
T CD4+	Linfócito T Auxiliador
T CD8+	Linfócito T Citotóxico
TCR	<i>T-Cells Receptors</i> (Receptores de células T)
TLR	<i>Toll-Like Receptors</i> (Receptores do Tipo Toll)

TNF $\alpha$	<i>Tumor Necrose Factor</i> (Fator de Necrose Tumoral Alfa)
TSP-1	Trombospondina 1, Proteína de Secreção
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth factor</i> (Fator de Crescimento Endotelial Vascular)

# Sumário

	<b>1 INTRODUÇÃO</b> . . . . .	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>As “hallmarks” do câncer</b> . . . . .	<b>2</b>
<b>1.2</b>	<b>Células endoteliais e angiogênese</b> . . . . .	<b>4</b>
<b>1.3</b>	<b>Quimioterapia</b> . . . . .	<b>4</b>
<b>1.4</b>	<b>Imunoterapia</b> . . . . .	<b>4</b>
<b>1.4.1</b>	<b>Elo do sistema imune inato e adaptativo</b> . . . . .	<b>5</b>
<b>1.5</b>	<b>Imunoterapia e câncer: origem, história e evolução</b> . . . . .	<b>7</b>
<b>1.6</b>	<b>Modelagem matemática: revisão e conceitos</b> . . . . .	<b>8</b>
<b>1.6.1</b>	<b>Revisão</b> . . . . .	<b>8</b>
<b>1.6.2</b>	<b>Conceitos</b> . . . . .	<b>13</b>
<b>1.7</b>	<b>Objetivos</b> . . . . .	<b>15</b>
	<b>2 ESTABILIDADE</b> . . . . .	<b>16</b>
	<b>3 MODELAGEM MATEMÁTICA</b> . . . . .	<b>22</b>
<b>3.1</b>	<b>Resultados e discussões</b> . . . . .	<b>24</b>
<b>3.1.1</b>	<b>Sem terapia</b> . . . . .	<b>24</b>
<b>3.1.2</b>	<b>Terapia aplicada</b> . . . . .	<b>30</b>
	<b>4 CONCLUSÃO</b> . . . . .	<b>34</b>
	<b>Referências</b> . . . . .	<b>35</b>

# 1 Introdução

Câncer é o conjunto de mais de 200 doenças cuja característica em comum é um crescimento neoplásico de células pouco diferenciadas que invadem órgãos e tecidos e que, eventualmente, evolui à distância (metástase). Esse conjunto de doenças é classificado de acordo com o local em que ocorre e o tipo de célula que a deu origem, por exemplo, as células originadas do epitélio (camada de células que reveste tecidos) são chamadas de carcinomas e podem se formar em diversos órgãos como mama e estômago. Outros exemplos de tipos de cânceres são o sarcoma, o câncer dos tecidos de apoio como músculos, e a leucemia, o câncer dos glóbulos brancos e das células linfáticas (O'DONNELL-TORMEY; TONTONNOZ, 2016).

O corpo humano está em constante divisão celular e sua velocidade varia de acordo com a região analisada. Em média, são produzidas e eliminadas 60 bilhões de células por dia. Como discute, a característica em comum dos cânceres é o crescimento neoplásico, e devido a essa enorme divisão que o corpo humano é submetido dia-a-dia, o câncer se torna uma patologia muito comum, pois a cada divisão há a chance de um erro de duplicação.

Na duplicação do material genético, todas as informações devem ser copiadas da célula mãe para as filhas a fim de que haja o funcionamento perfeito da função que desempenha. Erros na cópia, no entanto, ocorrem, e eles são chamados de mutações, as quais serão cancerosas quando alterarem a velocidade da divisão celular. Há dois genes nos quais a mutação é importante para o câncer: os proto-oncogenes, genes que produzem sinal para a divisão celular, e os genes supressores de tumores, os quais têm papel oposto dos primeiros, ditando a parada da divisão celular.

As mutações têm diversas causas, além do erro ao acaso da duplicação, com mutação nos dois genes citados, certos produtos químicos, luz ultravioleta, fumaça de cigarro, causa viral (vírus invade a célula e interrompe seu mecanismo), hereditariedade, radicais livres, dentre outros também são agentes causadores de câncer. Uma única mutação, no entanto, na maioria dos casos, não é suficiente para que exista um câncer, esse é um processo que leva tempo e anos de exposição (TOMASETTI; LI; VOGELSTEIN, 2017).

## 1.1 As “hallmarks” do câncer

As “hallmarks” do câncer fornecem a base da compreensão biológica do câncer, elas são 10, como se pode observar na Figura 1 (HANAHAN; WEINBERG, 2011).

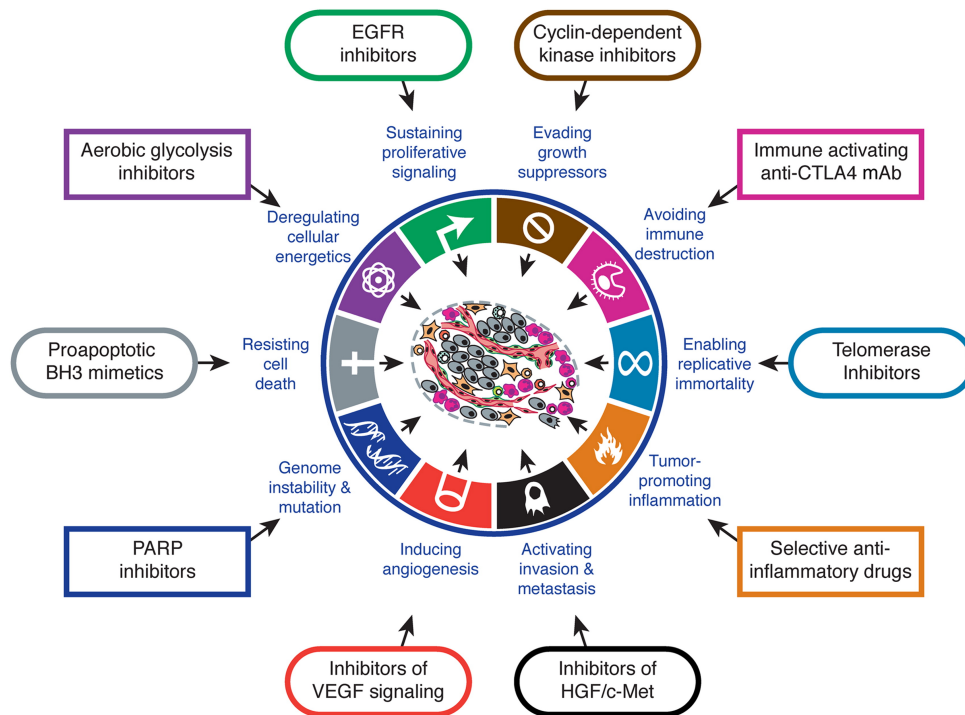


Figura 1 – As “hallmarks” do câncer (HANAHAN; WEINBERG, 2011).

- **Autossuficiência em sinais de crescimento**

Células cancerosas não precisam de estímulos nem de sinalizadores (como hormônios) para crescerem, geram sinais sozinhas para um crescimento desordenado.

- **Insensibilidade a sinais anticrescimento**

As proteínas supressoras do tumor, que fariam o tumor parar de crescer, são modificadas para que não cessem seu crescimento, e, da mesma forma, não há a sinalização para a inibição de contato, ou seja, continuam a se dividir e invadirão tecidos adjacentes.

- **Evitando a apoptose**

Apoptose é a morte celular programada quando há alguma alteração que prejudique sua função. Ela não acontece nas células tumorais, pois há alteração nos mecanismos que detectam anormalidades.

- **Potencial replicativo ilimitado**

Células saudáveis têm um número certo de divisões até sua morte programada, já as células cancerosas não, elas manipulam enzimas que aumentam o comprimento de seus telômeros,



a fim de que eles nunca se encurtem a ponto de indicar que não deve haver mais divisão celular.

- **Angiogênese sustentada**

Angiogênese é o processo no qual acontece a vascularização. As células cancerosas são capazes de ativar fatores que estimulam a produção de capilares pelo endotélio a fim de que não se esgotem os nutrientes e o crescimento do tumor seja contínuo.

- **Invasão tecidual e metástase**

A metástase é quando um tumor se separa do local de origem e se espalha em diferentes partes do corpo. Como já fora dito na segunda “hallmark”, a invasão de tecidos vizinhos é uma característica tumoral, e a metástase começa com essa invasão (para que haja a angiogênese e posterior transporte pelo sistema circulatório) até alcançar um novo tecido.

- **Metabolismo desregulado**

O metabolismo energético de células cancerosas é diferente das sadias, ao invés de produzir ATP pela oxidação da glicose, elas convertem piruvato em energia. Também apresentam o efeito Warburg, o qual faz com que a respiração celular aconteça no citosol e não nas mitocôndrias.

- **Evitando o sistema imunológico**

Mesmo que haja maior inflamação no corpo, as células cancerosas são capazes de evitar a interação pela perda da IL-33<sup>1</sup>, deixando o sistema defeituoso.

- **Instabilidade do genoma**

Como já fora dito no item anterior, células cancerosas são resultados de mutações: um proto-oncogene torna-se um oncogene sem reparação do DNA. Posteriores gerações, portanto, herdarão a características que podem conferir essa mutação. Por mutações cancerosas entende-se reações químicas desencadeadas por agentes cancerígenos na cadeia principal de açúcar-fosfato; bases nitrogenadas alteradas com algum gene disfuncional; e todos os outros fatores que conferem as peculiaridades descritas do câncer, como, por exemplo, seu poder em não sofrer alterações por sinais externos.

- **Inflamação**

A inflamação, produzida pelo sistema imune, produz substâncias oxigenadas e substâncias bioativas que irão nutrir as células cancerosas e facilitar a angiogênese.

---

<sup>1</sup> IL-33 é um tipo de interleucina, com sua abreviatura IL (ver lista de abreviaturas e siglas).

## 1.2 Células endoteliais e angiogênese

Após ter acontecido a mutação cancerosa, divisões neoplásicas e desordenadas começam a ocorrer e essas células se aglomeram formando o tumor. O tumor cresce e vai invadindo seus tecidos adjacentes, até que chega em um máximo de crescimento, quando há a necessidade de vascularização, pois há a necessidade de mais nutrientes.

A vascularização tem indicadores, como a proteína VEGF (responsável por estimular a divisão das células endoteliais a partir de artérias, veias e vasos linfáticos e também impedir a apoptose endotelial induzida pela privação de nutrientes) que é a ferramenta utilizada por alguns cânceres para recrutar novos vasos sanguíneos e o TSP-1 que é a proteína de inibição dos fatores de crescimento do endotélio. Devido à necessidade de vascularização, as células endoteliais têm papel fundamental para a evolução do câncer. Em contra partida, há certas drogas, chamadas inibidoras de angiogênese, que interrompem tal processo.

As células do endotélio que marginalizam o tumor começam a se dividir e formar capilares, que ligarão o tumor à fonte de recursos: o sangue. A esse processo é dado o nome de angiogênese. Devido a vascularização, há a possibilidade de células se desalojarem do tumor e migrarem para outra região pelo sistema sanguíneo ou linfático, e quando isso ocorre, há a formação de tumores secundários. Esse processo chama-se metástase (O'DONNELL-TORMEY; TONTONNOZ, 2016).

## 1.3 Quimioterapia

O tratamento em questão no trabalho envolve a quimioterapia, a qual age matando as células durante a fase de divisão celular. Embora exista ação nas células saudáveis também, fato que confere os efeitos colaterais, a quimioterapia tem como base as células cancerosas se dividirem rapidamente, portanto, as drogas quimioterápicas agirão majoritariamente nelas. Essa estratégia, no entanto, não é tão curativa quando usada para tratar um câncer em estágio muito avançado, devido a isso e a outros motivos, terapias adicionais são utilizadas em sinergia para o tratamento de diversos tumores, conferindo maior especificidade ao tratamento. Dentre essas terapias adicionais, temos, por exemplo, a imunoterapia e a viroterapia (BRAHMER, 2013).

## 1.4 Imunoterapia

Desde 1950 tem sido estudada a imunoterapia correlacionada ao câncer, mostrando cada vez mais que o sistema imunológico ajuda a proteger contra o mesmo. O sistema imunológico, de uma forma geral, protege o ser humano contra uma variedade de agentes patogênicos, como bactérias, vírus, protozoários, os quais causam doenças, e com o câncer isso não é diferente. O sistema imunológico é dividido em duas partes: o sistema imunológico inato e o sistema imunológico adaptativo. O primeiro é menos evoluído, enquanto o segundo é mais recente, e ambos trabalham juntos.

Neutrófilos, macrófagos, células dendríticas e as células “Natural-Killers” (matadoras naturais) constituem o sistema inato. São elas que liberam os agentes inflamatórios que alertarão o corpo a presença de patógenos, alvos que possuem um padrão identificável: os PAMPs (endotoxina, flagelina, etc). Linfócitos T e B (glóbulos brancos especializados) constituem o sistema adaptativo que é aquele que se adquire durante o desenvolvimento e é caracterizado pela especificidade, diversidade e memória. Ele confere a “imunidade” contra certa patologia. Demora-se de 4 à 7 dias para uma resposta imune, no entanto, quando já houve o contato com tal patologia, a resposta é bem mais rápida, barrando a evolução em um estágio precoce da doença. As células do sistema imune adaptativo são implantadas nos gânglios e órgãos linfóides. Da mesma forma que o sistema inato produz uma inflamação para sinalizar a infecção, o sistema adaptativo segue o mesmo modelo, produzindo as citocinas (substâncias químicas). É no sistema adaptativo que se baseiam as vacinas, onde há uma exposição de pessoas saudáveis ao material infeccioso enfraquecido, promovendo assim a ativação do sistema.

Durante uma resposta imune, primeiramente, ocorre a ativação do sistema imune inato, geralmente com a fagocitose e o recrutamento de neutrófilos pelos macrófagos, para posterior inflamação do local. Após a destruição dos patógenos, a inflamação diminui. No caso do câncer, a inflamação é tão importante quanto uma resposta imune genérica, pois os tumores causam danos no tecido, desencadeando uma resposta imune, resposta que pode destruir um câncer que está acabando de se formar e erradicar a doença. Em contra partida, a inflamação pode ser uma aliada ao câncer, exemplo disso é a inflamação crônica que pode gerar um ambiente favorável ao dano ao DNA (BRAHMER, 2013).

### 1.4.1 Elo do sistema imune inato e adaptativo

O sistema imune inato apresenta o antígeno do câncer para o sistema imune adaptativo. As células que desempenham essa função são as APC, sendo majoritariamente dendríticas. As células APC colocam os fragmentos dos antígenos no sulco de uma proteína chamada complexo principal de histocompatibilidade (MHC), formando o complexo MHC-antígeno que será reconhecido por um receptor de célula T, o TCR.

Para finalizar a resposta imune do sistema adaptativo, tem que ocorrer um segundo sinal, ou co-estimulação, que é fornecido pela ligação de uma molécula B7 do APC a uma molécula CD28 da célula T auxiliar. Uma vez ativada a célula T auxiliar, liberam-se citocinas, incluindo a IL-2<sup>2</sup>, que faz com que as células T se multipliquem e ativem as células T assassinas. Essas células T em proliferação sinalizam as células B que se multiplicam e diferenciam em células plasmáticas, as quais irão produzir e secretar anticorpos. Por fim, os anticorpos são específicos e se ligarão aos antígenos, como mostra a Figura 2.

As citocinas são moléculas que as células imunológicas usam para se comunicar com as outras e promovem a imunidade tumoral das seguintes formas: a  $TNF\alpha$  e  $IFN\alpha$  interagem

<sup>2</sup> IL-2 é um tipo de interleucina, com sua abreviatura IL (ver lista de abreviaturas e siglas).

diretamente com as células, induzindo-as a se suicidar ou para de crescer. Outras citocinas como a IL-2 e GM-CSF ativam células imunes como as NK, células T e dendríticas.

Os adjuvantes são estimulantes imunológicos inespecíficos que são dados juntos com as vacinas para gerar uma resposta imune mais forte, ou seja, eles criam um ambiente ótimo para a apresentação dos antígenos às células do sistema imunológico. Os mais utilizados são produtos bacterianos e agonistas de TLR (CHEN; FLIES, 2013).

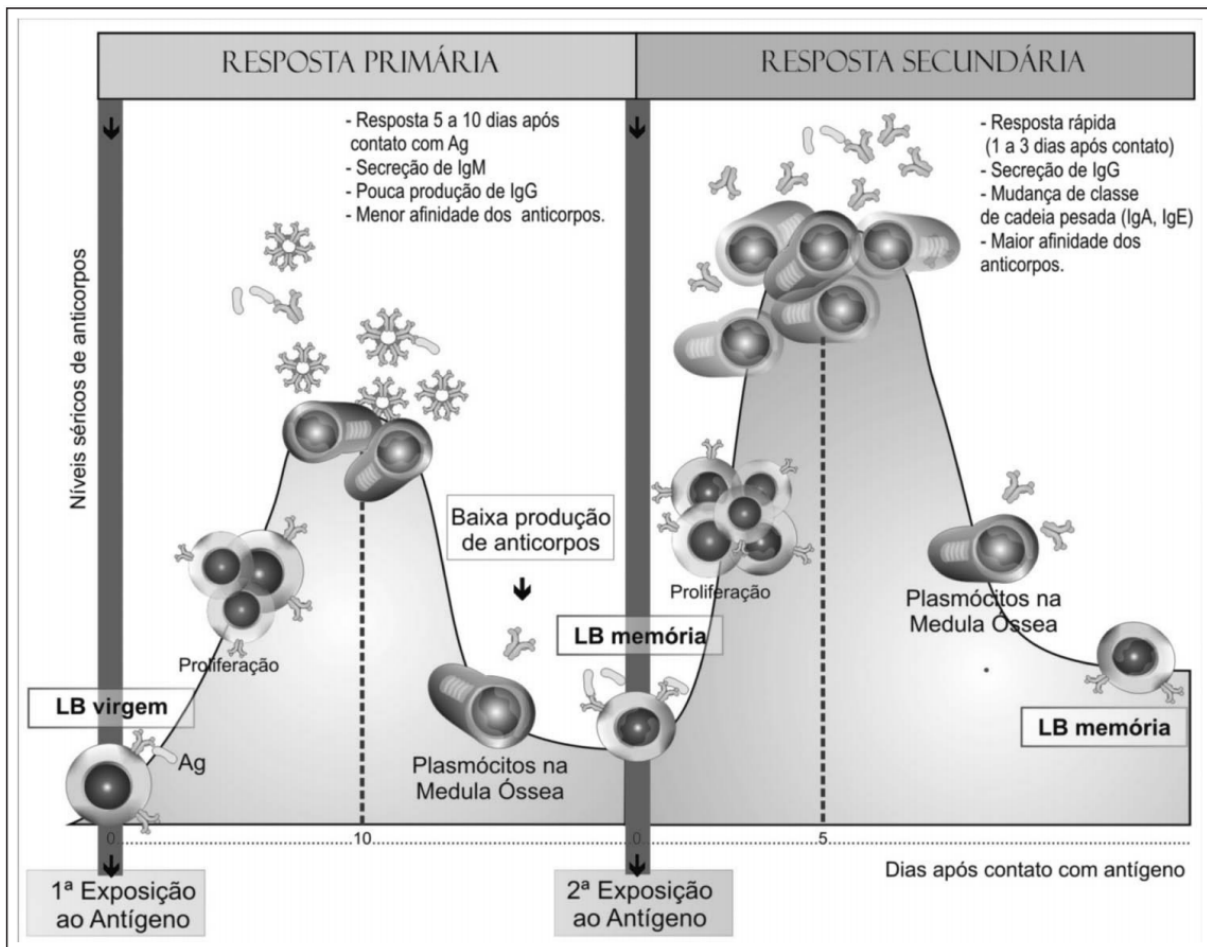


Figura 2 – Fase primária e secundária da resposta imune adaptativa humoral (JÚNIOR et al., 2010).

Quando fala-se em um estágio mais avançado da vida, o sistema imune já não é mais tão eficiente, ou seja, há uma diminuição na produção e secreção das Ig<sup>3</sup>, fato que ajuda o desenvolvimento do câncer.

Como é o interesse desse estudo, anticorpos podem ser modificados em laboratório como recurso na imunoterapia contra o câncer, cujo objetivo é fortalecer o poder do sistema imunológico para o combate ao câncer.

<sup>3</sup> IgM, IgG, IgA e IgE são diferentes tipos de imunoglobinas, com sua abreviatura Ig (ver lista de abreviaturas e siglas).

## 1.5 Imunoterapia e câncer: origem, história e evolução

Descoberta pela primeira vez há mais de 100 anos, no início da década de 1890, William B. Coley, cirurgião de Nova York, achou nos arquivos do hospital em que trabalhava que o câncer de um paciente regrediu após uma infecção bacteriana. Coley, então, decidiu fazer testes em um paciente com câncer sem cura cirúrgica. Nesse teste, Coley injetou bactérias em seu paciente, o qual viveu mais 26 anos, quando teve um mal súbito e faleceu.



Figura 3 – William B. Coley, considerado o pai da imunoterapia (O'DONNELL-TORMEY; TONTONZOZ, 2016).

Dando continuidade à pesquisa, Coley desenvolveu as “toxinas de Coley”, uma mistura de bactérias mortas. Mais de 1000 pacientes foram tratados com essas “toxinas”, e obtidos vários sucessos. Com o sucesso da quimioterapia e radioterapia, aliado ao fato do conhecimento ainda pequeno sobre a imunoterapia, o método de Coley foi esquecido.

Helen Coley Nauts, filha de William B. Coley, trouxe à tona novamente, em 1940, o trabalho de seu pai, disseminando as informações sobre os pacientes tratados com as toxinas. Foi então que o sistema imunológico começou a ser mais pesquisado, até que foi criado o “Cancer Reserch Institute” em 1953 por Nauts. Coley é considerado o pai da imunoterapia do câncer, o qual inspirou as primeiras imunoterapias modernas como as imunoterapias inespecíficas, ou seja, contra todos os tipos de cânceres e patógenos.

A primeira imunoterapia inespecífica foi a BGC, uma forma enfraquecida da bactéria que causa tuberculose e que pode ser usado para tratar o câncer em seres humanos, sendo utilizada hoje como tratamento para formas precoces de câncer de bexiga. Analogamente a essa terapia, existe a terapia com citocinas, que é utilizada para vários tipos de cânceres, como o melanoma, leucemia, linfoma, sarcoma, entre outras.

A imunoterapia específica gira em torno de anticorpos monoclonais, que são anticorpos específicos produzidos em laboratório. Eles podem interagir com moléculas sinalizadoras e interromper o crescimento canceroso, promover a destruição por macrófagos ou células NK, e ser equipados com venenos e substâncias radioativas. Até o momento do artigo publicado (O'DONNELL-TORMEY; TONTONNOZ, 2016), data-se 20 anticorpos monoclonais aprovados para o uso no tratamento do câncer, sendo os mais comuns: Rituxan, Herceptin (comumente utilizado em combinação com a quimioterapia) e Avastin (anticorpo que se liga ao VEGF, impedindo a interação do VEGF com seu receptor no endotélio). A terapia com a utilização de anticorpos monoclonais possui poucos efeitos colaterais, mesmo que haja morte de células saudáveis, não se compara com a quimioterapia, no entanto, seu poder de cura é relativamente baixo devido à resistência desenvolvida pelo câncer.

## 1.6 Modelagem matemática: revisão e conceitos

### 1.6.1 Revisão

Nessa seção será apresentada uma revisão de modelos matemáticos relacionados à imunoterapia, e outras terapias associadas. Inicialmente, na Figura 4, apresenta-se a quantidade de artigos encontrados nas bases de dados Scopus, Web Of Science, Researchgate, LILACS e Google Scholar em que foram utilizadas as palavras chave “mathematical model”, “immunotherapy”, “cancer” e “differential equations”.

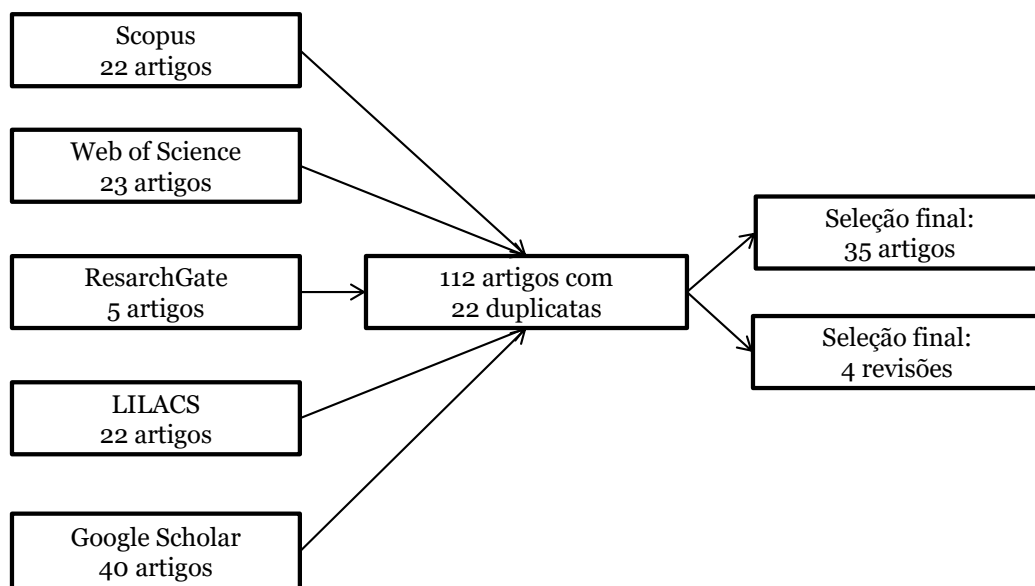


Figura 4 – Base de dados e artigos coletados na revisão.

Muitos modelos matemáticos são propostos para descrever o crescimento tumoral, como, por exemplo, (GATENBY, 1996) para equações diferenciais ordinárias, em que consideram populações de células cancerosas e normais que competem entre si, (MCDOUGALL et al., 2002) para abordagem de equações diferenciais parciais, (MARTINS; FERREIRA; VILELA, 2007) para modelos de múltiplas escalas e (REIS; SANTOS; PINHO, 2009) para autômatos celulares. Livros por (ADAM; BELLOMO, 2012), (BELLOMO; ANGELIS, 2008), (DEISBOECK; STAMATAKOS, 2010), (D'ONOFRIO; CERRAI; GANDOLFI, 2012), (EISEN, 2013), (GIRÁLDEZ; HERRERO, 2009), (DOMINIK; NATALIA, 2005) e (DOMINIK; NATALIA, 2014) abrangem aspectos importantes da modelagem matemática de câncer/tumor, incluindo tratamentos.

Dentre os artigos que propõem modelos matemáticos envolvendo equações diferenciais ordinárias, podemos citar e descrever brevemente os mais recentes e relevantes para o tema. Sendo o primeiro a ser abordado, (LI; XU, 2016), onde desenvolve-se um prognóstico matemático famoso que pode prever toda a sobrevivência de pacientes com câncer de pâncreas que receberam imunoterapia. O modelo matemático inclui células cancerígenas, células pancreáticas, três classes principais de células cancerosas imunológicas, células T, células NK, IL-2, dentre outras. O artigo (AFOLABI; MAAN, 2019) é um pouco menos específico, nele é proposto um modelo com interação tumor-sistema imune. A análise numérica valida os resultados, fornecendo informações sobre o caráter maligno ou benigno do tumor. Seguindo a mesma linha de resultados extremamente relevantes, citamos (RHODES; HILLEN, 2019), onde desenvolve-se um modelo matemático para interações imuno-tumorais em dois locais anatomicamente distantes, que incluem tanto reações anti-tumorais e pró-tumorais, dentre essas reações são analisados os efeitos fenotípicos induzidos pelo tumor obtidos experimentalmente na plasticidade das células imunes. Esse modelo é usado para avaliar as implicações da teoria imunomediada da metástase. Se utilizando de outros parâmetros e equações, (ALVAREZ; BARBUTO; VENEGEROLES, 2019) propõe um modelo não linear que leva em consideração alguns recursos com base nas respostas imunes e descreve fenômenos observados in vivo, como dormência, robustez, dentre outros. Em (BARISH et al., 2017), observamos um cenário diferente, porém com parâmetros semelhantes. Nesse artigo, eles propuseram um método, o VEPART (Expansão Virtual de Populações para Analisar Robustez de Terapias). Ele funciona como uma plataforma que integra dados experimentais, modelagem matemática e análises estatísticas para identificar o tratamento ideal e aplicaram o mesmo para estudar a robustez do tratamento resposta em um modelo de rato de melanoma sujeito a tratamento com vírus oncolíticos imunoestimuladores e células dendríticas (como vacinas). Abordando uma estratégia matemática um pouco diferente, temos (MADDALI et al., 2018), onde um novo modelo tridimensional caótico de crescimento de tumores de câncer é proposto, e este inclui as interações entre células tumorais, células saudáveis de tecido e células do sistema imunológico.

Ainda sobre os modelos propostos, mas agora modelos que comparam e estudam terapias combinadas, é importante citar (LAI; FRIEDMAN, 2017), onde são combinadas uma vacina (ativa as células dendríticas para que induzam mais células T a se infiltrar no tumor) e uma droga (inibidor de ponto de verificação, que permite que as células T permaneçam ativas contra as células

cancerígenas). A partir dessa terapia é desenvolvido um modelo matemático usando equações diferenciais parciais. As simulações se utilizam de dados experimentais com ratos; (PIRETTO; DELITALA; FERRARO, 2018) onde é proposto um modelo matemático, composto por duas populações de câncer competindo por recursos e submetidas a duas terapias: quimioterapia e imunoterapia, usadas sozinhas ou combinadas; (SOTO-ORTIZ; FINLEY, 2016) no qual é proposto um modelo matemático de integração de tumores para identificar a janela terapêutica no caso de angiogênese e citotoxicidade com dois tipos de terapias: tratamento baseado no anticorpo monoclonal contra o câncer de mama e imunoterapia envolvendo a injeção de células malignas e células dendríticas para impulsionar a resposta imune; (WEI, 2018) o qual modifica um modelo matemático já existente e estuda o crescimento tumoral com tratamentos combinados de imunoterapia e quimioterapia; (SAAD; HINCAL; KAYMAKAMZADE, 2017) tem como objetivo estudar a dinâmica dos supressores/ativadores imunes, sistema imunológico e BCG no tratamento do câncer superficial da bexiga por meio da formulação de um modelo matemático contendo três dinâmicas de tratamento. Além de combinar terapias, (EFTIMIE; HASSANEIN, 2018) combina câncer e biomarcadores imunológicos em modelos matemáticos, mostrando que podem melhorar o tempo de detecção do câncer e fazer outras previsões.

De uma forma geral, os modelos descritivos de dinâmica que consideram interações de células do sistema imune com células tumorais e parâmetros do microambiente (por exemplo, as células NK, IL-12<sup>4</sup>, macrófagos, GM-CSF) são (GONG et al., 2017), (MAHLBACHER et al., 2018), (HOFFMAN et al., 2018), (YU; JANG, 2019) eles avaliam matematicamente como essas interações podem afetar a progressão do tumor e afins. Em (JENNER et al., 2018) o cenário é bem parecido, desenvolve-se um modelo matemático que reproduzem os resultados experimentais para o crescimento tumoral em tratamento com adenovírus oncolítico coexpressor. Esse modelo leva em conta as citocinas imunoestimuladoras e o fator estimulador de colônias de granulócitos-monócitos (GM-CSF). O artigo (KIM; CHO; JUNG, 2014) segue a mesma linha, mesmo sendo bastante complexo em seus cálculos. Nele há o desenvolvimento de um modelo com 11 equações diferenciais, incluindo o movimento, interação e ativação de células NK, células T CD8<sup>+</sup>, Células T CD4<sup>+</sup>, células T reguladoras e células dendríticas sob a presença de tumor, citocinas e as interações imunes. Além disso, aplica-se duas terapias de controle, imunoterapia e quimioterapia ao modelo, a fim de controlar o crescimento do tumor, Por fim, em (KIM et al., 2018) desenvolve-se um modelo matemático para abordar a questão de como a densidade das células NK afeta o crescimento do tumor. Dentre as conclusões do trabalho, é de conhecimento que a eficácia antitumoral aumenta quando os NKs endógenos estão esgotados e também quando células NK exógenas são injetadas.

Na mesma linha dos artigos com modelos propostos, podemos citar os mais recentes que apenas analisam modelos existentes, adicionando parâmetros e fazendo diferentes simulações, sendo o primeiro, (KÖSE et al., 2017), no qual é apresentado um modelo matemático que captura

<sup>4</sup> IL-12 é um tipo de interleucina, com sua abreviatura IL (ver lista de abreviaturas e siglas).



a dinâmica da resposta adaptativa de uma vacina contra o câncer sem muitas complexidades. Simulações de modelo são comparadas com dados experimentais e clínicos e para discutir melhorias na vacina; (CH-CHAOU; ELADDADI; MOKNI, 2018) traz simulações de um modelo matemático a nível celular de competição imunológica (mediada pelas citocinas) e tumoral. Os resultados mostram que o sistema imunológico ativado é capaz de alcançar uma eliminação total das células cancerígenas; em (DELITALA; LORENZI; MELENSI, 2015) é apresentado um modelo matemático da competição entre células cancerígenas e células T sob imunoterapia; (FRASCOLI et al., 2014) apresenta e analisa um modelo de equações diferenciais ordinárias de dinâmica imunológica tumoral. Este responde por fatores biológicos e clínicos que regulam as taxas de interação de citotóxicos e linfócitos na superfície da massa tumoral; em (MAHASA et al., 2016) é apresentado um modelo matemático envolvendo várias populações de células imunológicas e células tumorais. Este mostra que as células tumorais sobrevivem ao ataque do sistema imunológico que é mediado por células assassinas naturais (NK) e ativado pelos linfócitos. Seguindo a mesma linha do último artigo citado, (QOMLAQI et al., 2017) apresenta um modelo matemático para representar as interações entre o sistema imunológico cancerígeno e imunológico adaptativo no camundongo. O modelo inclui células tumorais, NK, células T citotóxicas, células T auxiliares, células T reguladoras, células dendríticas e IL-2.

Em (PIOTROWSKA; BODNAR, 2018) é apresentada uma generalização dos modelos matemáticos que descrevem as interações entre o sistema imunológico e as células tumorais. (DOBAN; LAZAR, 2017) estuda um modelo de captura dos efeitos das células tumorais no sistema imunológico e vice-versa, através de termos de competição presa-predador, incorporando o mecanismo do sistema imunológico para a produção de células imunes. É um modelo adequado para análise e planejamento de estratégias de imunoterapia.

Dentre os artigos que fizeram uma revisão acerca do tema, podemos citar os 4 mais novos. O primeiro, datado em 2016, (EFTIMIE; GILLARD; CANTRELL, 2016) são revisados modelos e algumas das ferramentas matemáticas usadas para investigar os mesmos. Também são discutidas algumas tendências futuras no âmbito da modelagem matemática envolvendo a imunologia; o segundo, datado em 2017, (KONSTORUM et al., 2017), foi revisada a modelagem sob a abordagem dos principais desafios enfrentados pela imunoterapia, que engloba desde a classificação tumoral, tratamento ideal, planejamento até a terapia combinada. São discutidos vários exemplos de modelos que cresceram à medida que mais informações biológicas se tornaram disponíveis. Temos duas revisões feitas em 2019, a primeira (MAHLBACHER; REIHMER; FRIEBOES, 2019), oferece uma visão geral das recentes abordagens de modelagem contendo sistema imune e tumores, destacando modelos espaciais. O foco está no trabalho publicado na última década, incorporando um ou mais tipos de células imunes e avaliando seus efeitos na progressão do tumor. Devido à sua relevância para o câncer, são descritas as seguintes células imunes e suas combinações: macrófagos, linfócitos T citotóxicos, células Natural Killer, células dendríticas, células T reguladoras e células T auxiliares; na segunda (NORTON et al., 2019), são revisados modelos com foco na heterogeneidade intra-tumoral, particularmente relacionados a

interações entre células cancerígenas e células imunes.

Os trabalhos mais relevantes para a construção do presente estudo são:

Os trabalhos de J. Folkman (([FOLKMAN, 1971](#)), ([FOLKMAN, 1972](#)) e ([FOLKMAN, 2002](#))) que dão base teórica a respeito da angiogênese tumoral e terapias antiangiogênicas para tumores vasculares. Por exemplo, em um de seus trabalhos, Folkman descreve e revisa mecanismos pelos quais as células tumorais se tornam angiogênicas, no qual reconhece-as e classifica em duas categorias: a primeira diz respeito à atividade angiogênica surgir da própria célula tumoral na forma de liberação de moléculas angiogênicas, como o fator de crescimento, e a segunda cita a atividade angiogênica que surge de células hospedeiras recrutadas pelo tumor, como macrófagos. Conceitos biológicos primordiais para o desenvolvimento de modelos matemáticos por ([D'ONOFRIO; GANDOLFI, 2004](#)), ([HAHNFELDT et al., 1999](#)), ([PINHO et al., 2013](#)) e ([RODRIGUES; MANCERA; PINHO, 2016](#)) se utilizando de equações diferenciais ordinárias.

Em muitos trabalhos, De Pillis e colaboradores trazem modelos matemáticos envolvendo sistema de equações diferenciais com o crescimento do tumor sob a influência do sistema imunológico. Alguns deles também consideram a ação dos tratamentos quimioterápicos. Em ([PILLIS; RADUNSKAYA, 2003](#)) e ([PILLIS; RADUNSKAYA; WISEMAN, 2005](#)), os autores utilizam parâmetros estimados por meio de dados experimentais para propor diferentes formas de interação imune ao tumor e modelagem da dinâmica de rejeição do tumor. Os modelos são validados através de dados experimentais de outros estudos. Em todos os estudos ([PILLIS; RADUNSKAYA, 2001](#)), ([PILLIS; RADUNSKAYA, 2003](#)) e ([PILLIS et al., 2007](#)), modelos matemáticos de interação imune a tumores com quimioterapia são investigados, considerando estratégias para a administração ideal do tratamento. Os autores são capazes de testar diferentes estratégias ótimas de controle para o tratamento quimioterápico e analisar melhores alternativas de tratamento.

No artigo ([PILLIS; GU; RADUNSKAYA, 2006](#)), os autores desenvolvem e analisam um modelo de crescimento de células cancerosas, em combinação com diferentes formas de tratamento: imunoterapia, vacinas e quimioterapia, onde a dinâmica do sistema é caracterizada pelo estudo de seus pontos de equilíbrio, propriedades de estabilidade e análise de bifurcação. O artigo de ([PILLIS et al., 2009](#)) traz uma atualização para o modelo dado por ([PILLIS; GU; RADUNSKAYA, 2006](#)).

Na quimioterapia, há um processo chamado “metronômico” ([BARBOLOSI et al., 2014](#)) no qual há a administração mais frequente e de doses mais baixas de medicamentos com regularidade, onde se obtém maior morte de células tumorais ([BROWDER et al., 2000](#)). Correlacionando essa biologia com a modelagem matemática em ([ANDRE et al., 2013](#)), considera-se um sistema de equações diferenciais parciais para descrever a dinâmica de crescimento de células tumorais e endoteliais, nela utiliza-se parâmetros como o impacto do oxigênio ou do fator de crescimento endotelial vascular, para que se obtenha, por fim, a comparação do MTD (protocolo de administração quimioterápica inespecífica, o qual é baseado no conceito de dose máxima

tolerada, onde ocorre a administração da máxima dose que o paciente possa tolerar) e protocolos metronômicos. O artigo (RODRIGUES; MANCERA; PINHO, 2016), apresenta um modelo de equações diferenciais para simular a administração de um medicamento quimioterápico em um tumor, comparando dois protocolos de quimioterapia: um denominado esquema convencional (semelhante ao MTD) e a quimioterapia metronômica.

Neste trabalho, com base em (PILLIS; RADUNSKAYA, 2001), (RODRIGUES, 2011) e (RODRIGUES; MANCERA; PINHO, 2016), é analisado um modelo matemático que envolve a influência do sistema imunológico no crescimento tumoral, considerando também a dinâmica angiogênica e a inserção de um agente quimioterapêutico na presença de células normais. A equação que modela a presença de células imunes é baseada em (KUZNETSOV et al., 1994) e (PILLIS; RADUNSKAYA, 2001) e abrange diferentes aspectos da resposta imune mediada por diferentes tipos de células, como a estimulação de células efectoras e ataque a células neoplásicas, isto é, representa a mudança no número de células do sistema imunológico como um todo, sem distinção entre os diferentes tipos de células. A equação de variação das células endoteliais no sistema vêm de (HAHNFELDT et al., 1999) e (RODRIGUES, 2011) e leva em consideração a dinâmica de liberação pela estimulação da vascularização, fatores inibitórios estimulados pelas células tumorais, a taxa reprodutiva de células endoteliais e o efeito da quimioterapia nessas células.

## 1.6.2 Conceitos

Como todo crescimento de populações pode ser modelado matematicamente, via, por exemplo, o modelo logístico e de Gompertz, quando fala-se em células não é diferente. Para que haja coexistência entre populações, tem que haver competição interespecífica, intraespecífica, por recursos, dentre outros fatores. Uma vez que existe todo esse ambiente, podemos pensar em modelagem matemática. A modelagem é uma aproximação, e, às vezes, uma possível substituição do real, na qual interações reais são entendidas e transformadas em parâmetros matemáticos. Os modelos matemáticos são usados para relacionar os componentes essenciais das interações, identificando assim os mecanismos mais plausíveis que podem levar a um resultado.

Antes de abordar o modelo deste trabalho, o qual possui equações para quatro tipos de populações e uma equação relacionada a droga quimioterápica, serão citados alguns pontos sobre a modelagem matemática com sistemas possuindo menos equações a fim de que se compreenda melhor o processo em questão.

No caso de apenas uma população de células tumorais, sem nenhum outro fator, a dinâmica é exibida por uma curva sigmoide que pode ser explicada pelo nível de nutrientes finitos disponível para o tumor, ou seja, a capacidade de suporte do ambiente.

Benjamin Gompertz, inspirado em Malthus, foi o primeiro a demonstrar através de uma equação matemática que a mortalidade cresce geometricamente, a qual tem como base os cálculos

de anuidades e seguros contra a morte. O modelo desenvolvido por ele descreve a dinâmica de vários tipos de sistemas biológicos (RIBEIRO, 2014). Desde o trabalho de Gompertz, muitos modelos matemáticos foram obtidos para se ajustar e explicar os dados de crescimento tumoral e prever acontecimentos, onde a maioria deles diz que o crescimento desacelera, em vez de crescer exponencialmente. (EFTIMIE; BRAMSON; EARN, 2011)

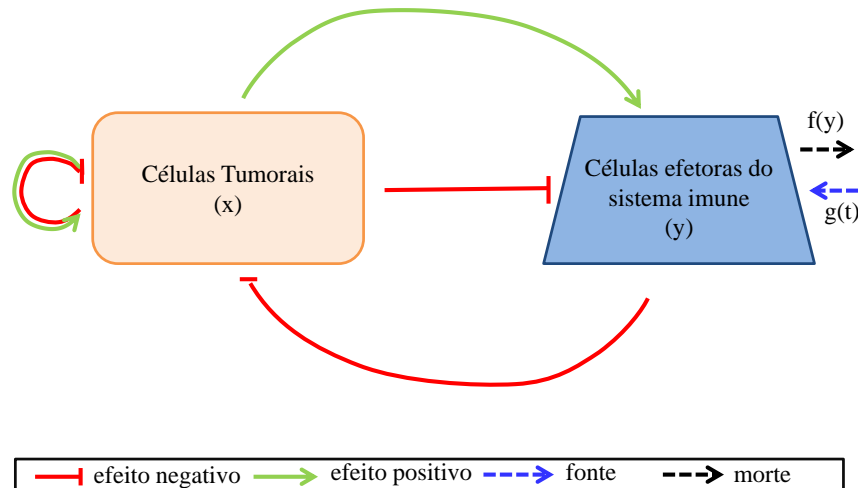


Figura 5 – Esquema do modelo de duas equações (EFTIMIE; BRAMSON; EARN, 2011).

Conforme vamos adicionando mais termos, começamos a ter um modelo mais assertivo. Considere duas populações: sistema imune e células tumorais (ver Figura 5). Nesse caso, a interpretação é que o sistema imunológico é capaz de interagir com o tumor e inibir seu crescimento antes que se torne clinicamente detectável ( $10^8$  células), e a maneira de se fazer isso é montar um sistema de equações, com uma equação que descreva o sistema imunológico  $y$  e outra que descreva o comportamento das células tumorais  $x$ . A natureza precisa da população de células imunes que incluímos não é específica, assim sendo, células efectoras. Estas podem controlar o crescimento do tumor ao reconhecer os antígenos e desencadear a resposta imune, ou podem ser ligantes. Essas interações que são descritas por duas equações, geralmente são do tipo presa-predador, onde as células imune seriam o predador e o tumor a presa. Nesse caso,  $x$  representa o tamanho da população de células tumorais e  $y$  a população de células efectoras. Modelando esse tamanho de população, há vários fatores a serem considerados, como a apoptose celular, crescimento, produção de células imune na ausência das cancerosas, morte do tumor pelo sistema imune, morte do sistema imune pela massa tumoral, dentre outros (EFTIMIE; BRAMSON; EARN, 2011).

Por serem tão genéricos, os modelos de duas equações não são adequados para desenvolver estudos baseados em componentes específicos do sistema imunológico que possam ser aplicáveis, mas são muito bons para se compreender estruturalmente como se dá a construção de modelos mais complexos, como o abordado nesse trabalho.

Para o modelo proposto, podemos exibir esquematicamente o processo biológico correlacionado com a matemática, como observa-se na Figura 6.

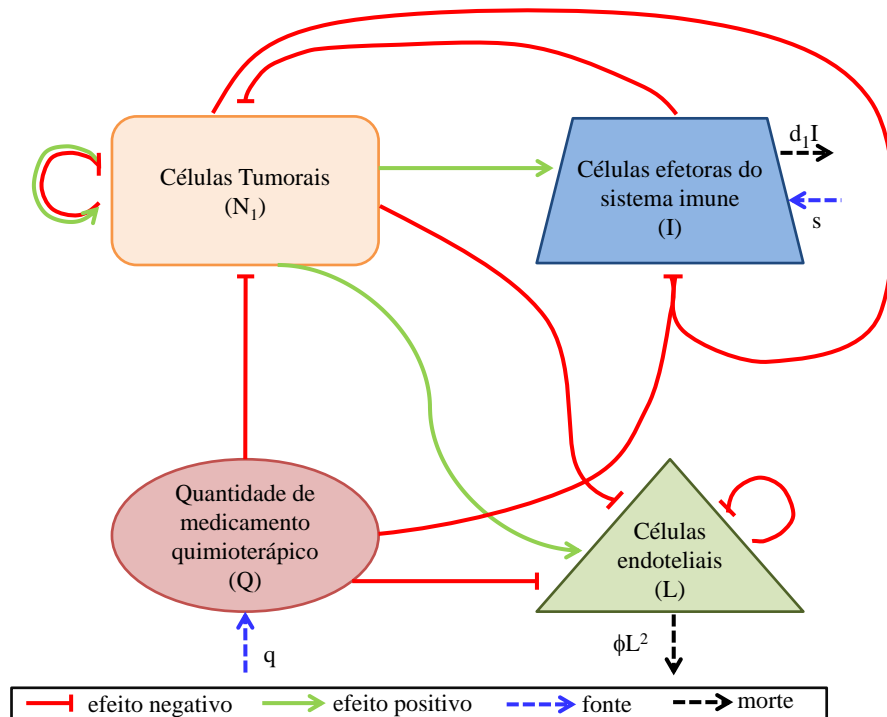


Figura 6 – Esquema do modelo estudado.

De uma forma geral, a população de células endoteliais podem ser, matematicamente, análogas a qualquer população do microambiente tumoral, como fibroblastos, tecido conjuntivo, citocinas, e afins. O que irá mudar serão as formas das equações que modelarão esse encontro. O “efeito negativo” é caracterizado, matematicamente, por ter sinal negativo na equação, e “efeito positivo” tem seus parâmetros positivos.

O modelo em estudo difere bastante do modelo de duas equações pois é mais elaborado e, portanto, biologicamente mais realista, conferindo assim, uma estrutura mais assertiva de hipóteses testáveis, mesmo que ainda simples para uma extensa compreensão analítica, como se consegue em modelos com mais equações.

## 1.7 Objetivos

- Apresentar e analisar um modelo de equações diferenciais ordinárias envolvendo crescimento tumoral, sistema imune e tratamento quimioterápico.
- Estudar e compreender aspectos biológicos envolvidos nos modelos matemáticos estudados para a interpretação biológica dos resultados.

## 2 Estabilidade

Neste capítulo iremos apresentar alguns conceitos e resultados acerca de sistemas dinâmicos autônomos no plano (ZILL; CULLEN, 2006; BOYCE; DIPRIMA, 2002). Inicialmente, trataremos do caso linear e depois do não-linear.

Seja

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = x' = a_{11}x + a_{12}y \\ \frac{dy}{dt} = y' = a_{21}x + a_{22}y \end{cases} . \quad (2.1)$$

Em termos matriciais, temos

$$\mathbf{x}' = A\mathbf{x}. \quad (2.2)$$

Procuraremos soluções da forma

$$\mathbf{x} = \mathbf{c}e^{\lambda t}. \quad (2.3)$$

Substituindo em (2.2), segue que

$$\lambda \mathbf{c}e^{\lambda t} = A\mathbf{c}e^{\lambda t} \Rightarrow A\mathbf{c} = \lambda \mathbf{c} \Rightarrow$$

$$(A - \lambda I)\mathbf{c} = 0. \quad (2.4)$$

Temos um problema de autovalor–autovetor.

**Definição 1.** Cada solução de (2.1),  $\phi(t) = (x(t), y(t))$  (curva parametrizada) pode ser representada como uma curva no plano. As curvas-soluções são ditas trajetórias ou órbitas.

**Definição 2.** O retrato de fase é uma figura bidimensional que mostra como o comportamento qualitativo de (2.1) é determinado à medida que  $x$  e  $y$  variam com  $t$ .

**Definição 3.** O campo de direções ou campo de vetores dá o gradiente  $\frac{dy}{dx}$  e vetores direção das trajetórias no plano de fase. Notar que a inclinação das trajetórias é dada por  $\frac{dy}{dx} = \frac{y'}{x'}$ , e que a direção do campo de vetores é dada por  $x'$  e  $y'$  em cada ponto do plano  $xy$ .

**Definição 4.** Linhas de contornos para as quais  $\frac{dy}{dx}$  é constante são ditas isóclinas.

**Definição 5.** O sistema  $\mathbf{x}' = A\mathbf{x}$  é dito não simples se a matriz  $A$  é singular. O sistema tem pontos críticos além da origem.

**Definição 6.** O sistema  $\mathbf{x}' = A\mathbf{x}$  é dito simples se  $\det A \neq 0$  e a origem é então o único ponto crítico.

Os pontos críticos podem ser classificados dependendo do tipo de autovalores de  $A$ .

- Autovalores reais e distintos

Suponhamos que  $\mathbf{x}' = A\mathbf{x}$  pode ser diagonalizado para se ter  $x' = \lambda_1 x$  e  $y' = \lambda_2 y$ , cujas soluções são dadas por, respectivamente,  $x(t) = c_1 e^{\lambda_1 t}$  e  $y(t) = c_2 e^{\lambda_2 t}$ , com  $c_1$  e  $c_2$  constantes quaisquer.

Temos que  $\frac{dy}{dx} = \frac{y'}{x'} = \frac{\lambda_2 y}{\lambda_1 x}$ . Logo,

$$\lambda_1 \frac{dy}{y} = \lambda_2 \frac{dx}{x} \Rightarrow |y|^{\lambda_1} = k |x|^{\lambda_2}.$$

O retrato de fase depende dos autovalores e autovetores.

- Se os autovalores são distintos, reais e positivos, então o ponto crítico é dito nó instável.
- Se os autovalores são distintos, reais e negativos, então o ponto crítico é dito nó estável.
- Se os autovalores são reais e de sinais contrários, então o ponto crítico é dito ponto sela (sela).

- Autovalores complexos da forma  $\lambda = \alpha \pm i\beta$ .

Consideremos um sistema canônico da forma

$$\begin{cases} x' = \alpha x + \beta y \\ y' = -\beta x + \alpha y \end{cases} \quad (2.5)$$

Sistemas na forma de (2.5) resultam em autovalores complexos dados por  $\lambda = \alpha \pm i\beta$ .

Sejam  $x = r \cos(\theta)$  e  $y = r \sin(\theta)$ . Logo,

$$\begin{cases} x' = r' \cos(\theta) - r \sin(\theta) \theta' \\ y' = r' \sin(\theta) + r \cos(\theta) \theta' \end{cases} \Rightarrow$$

$$\begin{cases} x' \cos(\theta) = r' \cos^2(\theta) - r \sin(\theta) \cos(\theta) \theta' \\ y' \sin(\theta) = r' \sin^2(\theta) + r \cos(\theta) \sin(\theta) \theta' \end{cases} \Rightarrow$$

$$r' = x' \cos(\theta) + y' \sin(\theta).$$

De forma similar, segue que

$$\begin{cases} -x' \sin(\theta) = -r' \cos(\theta) \sin(\theta) + r \sin^2(\theta) \theta' \\ y' \cos(\theta) = r' \sin(\theta) \cos(\theta) + r \cos^2(\theta) \theta' \end{cases} \Rightarrow$$

$$r \theta' = y' \cos(\theta) - x' \sin(\theta) \Rightarrow$$

$$\theta' = r^{-1}(y' \cos(\theta) - x' \sin(\theta)).$$

Então,

$$\begin{cases} r' = x' \cos(\theta) + y' \sin(\theta) \\ \theta' = r^{-1}(y' \cos(\theta) - x' \sin(\theta)) \end{cases} \Rightarrow$$

$$\begin{aligned} r' &= (\alpha x + \beta y) \cos(\theta) + (-\beta x + \alpha y) \sin(\theta) \\ &= (\alpha (r \cos(\theta)) + \beta (r \sin(\theta))) \cos(\theta) \\ &\quad + (-\beta (r \cos(\theta)) + \alpha (r \sin(\theta))) \sin(\theta) \\ &= \alpha r \end{aligned}$$

e

$$\begin{aligned} \theta' &= r^{-1}((- \beta x + \alpha y) \cos(\theta) - (\alpha x + \beta y) \sin(\theta)) \\ &= r^{-1}((- \beta (r \cos(\theta)) + \alpha (r \sin(\theta))) \cos(\theta) \\ &\quad - (\alpha (r \cos(\theta)) + \beta (r \sin(\theta))) \sin(\theta)) \\ &= -\beta. \end{aligned}$$

Então,  $r' = \alpha r$  e  $\theta' = -\beta$ , e o retrato de fase depende de  $\alpha$  e  $\beta$ .

- Se  $\alpha > 0$ , então o ponto crítico é dito ponto espiral instável (dito também foco instável).
- Se  $\alpha = 0$ , então o ponto crítico é dito centro (neutramente estável).
- Se  $\alpha < 0$ , então o ponto crítico é dito ponto espiral estável (dito também foco estável).
- Se  $\theta' > 0$ , então as trajetórias espiralam no sentido anti-horário ao redor da origem.
- Se  $\theta' < 0$ , então as trajetórias espiralam no sentido horário ao redor da origem.



- Autovalores reais e repetidos.

Suponhamos que as matrizes canônicas sejam da forma

$$J_3 = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 0 & \lambda_1 \end{pmatrix}; J_4 = \begin{pmatrix} \lambda_1 & \mu \\ 0 & \lambda_1 \end{pmatrix}.$$

- Se há dois autovetores linearmente independentes, então o ponto crítico é dito nó singular. Nó singular estável: autovalor negativo; Nó singular instável: autovalor positivo. A nomenclatura estrela também é usada aqui.
- Se há um autovetor linearmente independente, então o ponto crítico é dito nó degenerado. Nó degenerado estável: autovalor negativo; Nó degenerado instável: autovalor positivo.

Todas as classificações anteriores podem ser vistas em termos do determinante e do traço de  $A$ . Se  $\lambda_1$  e  $\lambda_2$  são os autovalores, a equação característica é dada por

$$\begin{aligned} (\lambda - \lambda_1)(\lambda - \lambda_2) &= \lambda^2 - (\lambda_1 + \lambda_2)\lambda + \lambda_1 \lambda_2 \\ &= \lambda^2 - \text{tr}(A)\lambda + \det(A). \end{aligned} \tag{2.6}$$

Portanto,

$$\lambda_{1,2} = \frac{\text{tr}(A) \pm \sqrt{(\text{tr}(A))^2 - 4 \det(A)}}{2}.$$

A Tabela 1 exibe as classificações dos pontos de equilíbrio.

Tabela 1 – Classificação dos pontos de equilíbrios.

<i>Discriminante</i>	Determinante	Traço	Classificação
> 0	< 0	-	sela
> 0	> 0	< 0	nó estável
> 0	> 0	> 0	nó instável
< 0	-	= 0	centro
< 0	-	< 0	ponto espiral estável
< 0	-	> 0	ponto espiral instável
= 0	-	< 0	nó estável
= 0	-	> 0	nó instável

**Definição 7.** *Dois sistemas de EDO de primeira ordem autônomos são qualitativamente ou topologicamente equivalentes se existe uma aplicação invertível que mapeia um retrato de fase no outro mantendo as orientações das trajetórias.*

Considere

$$\mathbf{x} = P \mathbf{u} \Rightarrow \mathbf{x}' = P \mathbf{u}' = A P \mathbf{u} \Rightarrow$$

$$\mathbf{u}' = P^{-1} A P \mathbf{u} = J \mathbf{u},$$

Onde  $J$  é uma matriz diagonal.

Agora iremos tratar de sistemas não lineares. Seja o sistema não linear autônomo dado por

$$\begin{cases} x' = P(x, y) \\ y' = Q(x, y) \end{cases}. \quad (2.7)$$

Seja  $(u, v)$  um ponto crítico, e suponhamos que  $P$  e  $Q$  sejam pelo menos quadráticas em  $x$  e  $y$ , em outras palavras, sejam funções não lineares. Consideremos uma transformação linear que leve o ponto crítico para a origem dada por

$$\begin{cases} X = x - u \\ Y = y - v \end{cases}. \quad (2.8)$$

Então,

$$\begin{cases} X' = P(X + u, Y + v) = P(u, v) + X \frac{\partial P}{\partial x}(u, v) \\ \quad + Y \frac{\partial P}{\partial y}(u, v) + R(X, Y) \\ Y' = Q(X + u, Y + v) = Q(u, v) + X \frac{\partial Q}{\partial x}(u, v) \\ \quad + Y \frac{\partial Q}{\partial y}(u, v) + S(X, Y) \end{cases}, \quad (2.9)$$

sendo que os termos não lineares  $R$  e  $S$  satisfazem, respectivamente, as condições

$$\frac{R}{r} \rightarrow 0; \frac{S}{r} \rightarrow 0, \text{ com } r = \sqrt{X^2 + Y^2} \rightarrow 0.$$

Tal fato é denotado por  $R=O(r^2)$  e  $S=O(r^2)$ . Como  $(u, v)$  é ponto crítico (equilíbrio), então  $P(u, v) = Q(u, v) = 0$ .

Descartando os termos não lineares em (2.9), segue que

$$\begin{cases} X' = P(X + u, Y + v) = X \frac{\partial P}{\partial x}(u, v) + Y \frac{\partial P}{\partial y}(u, v) \\ Y' = Q(X + u, Y + v) = X \frac{\partial Q}{\partial x}(u, v) + Y \frac{\partial Q}{\partial y}(u, v) \end{cases}, \quad (2.10)$$

com matriz jacobiana dada por

$$J(u, v) = \begin{pmatrix} \frac{\partial P}{\partial x}(u, v) & \frac{\partial P}{\partial y}(u, v) \\ \frac{\partial Q}{\partial x}(u, v) & \frac{\partial Q}{\partial y}(u, v) \end{pmatrix}. \quad (2.11)$$

**Definição 8.** Um ponto crítico é dito hiperbólico se a parte real dos autovalores da matriz jacobiana  $J(u, v)$  é não nula. Se a parte real de ambos autovalores é nula, o ponto crítico é dito não hiperbólico

Enunciaremos a seguir o Teorema de Hartman–Grobman.

**Teorema 1.** Suponhamos que  $(u, v)$  seja ponto crítico hiperbólico de (2.7). Então, existe uma vizinhança deste ponto no qual o retrato de fase do sistema não linear se assemelha ao do sistema linearizado (2.9) (apresenta um comportamento qualitativamente equivalente ao do sistema linear correspondente). Em outras palavras:

1. Se a origem for um atrator para o sistema linear, também será para o não linear.
2. Se a origem for um ponto espiral para o sistema linear, então será para o não linear.
3. Se a origem for sela para o linear, será para o não linear.
4. Se a origem for ponto nodal para o sistema linear, será para o não linear.

Ilustraremos o teorema com um exemplo. Seja o seguinte sistema não-linear

$$\begin{cases} x' = x \\ y' = x^2 + y^2 - 1 \end{cases} .$$

De  $x' = y' = 0$  obtemos os seguintes pontos de equilíbrio  $(x, y) = (0, 1), (0, -1)$ .

A matriz jacobiana associada é dada por

$$J(x, y) = \begin{pmatrix} \frac{\partial P}{\partial x} & \frac{\partial P}{\partial y} \\ \frac{\partial Q}{\partial x} & \frac{\partial Q}{\partial y} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 2x & 2y \end{pmatrix} .$$

Avaliando a matriz jacobiana nos pontos de equilíbrio obtemos que

$$J(0, 1) = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 2 \end{pmatrix}; J(0, -1) = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -2 \end{pmatrix} .$$

Então, os respectivos autovalores são dados por  $\lambda_1 = 1; \lambda_2 = 2; \lambda_1 = 1; \lambda_2 = -2$ .

Portanto, o ponto de equilíbrio  $(0, 1)$  é um nó instável e  $(0, -1)$  é um ponto de sela.

### 3 Modelagem matemática

Nesse capítulo apresentamos simulações da dinâmica tumoral com células endoteliais, resistência imunológica e quimioterapia. Com base em (PILLIS; RADUNSKAYA, 2001), (RODRIGUES, 2011), (GUIRALDELLO; MARTINS; MANCERA, 2016) e (RODRIGUES; MANCERA; PINHO, 2016), vamos considerar  $N_1(t)$  o número de células tumorais,  $N_2(t)$  o número de células normais,  $I(t)$  as células do sistema imunológico,  $L(t)$  o número de células endoteliais e  $Q(t)$  a quantidade de medicamento quimioterapêutico. Então o modelo proposto é:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left( 1 - \frac{N_1}{k_1 + L} - \frac{\alpha_{12} N_2}{k_1 + L} \right) - c_1 I N_1 - \frac{\mu N_1 Q}{a + Q} \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left( 1 - \frac{N_2}{k_2} - \frac{\alpha_{21} N_1}{k_2} \right) - \frac{\nu N_2 Q}{b + Q} \\ \frac{dI}{dt} = s - d_1 I + \frac{\rho I N_1}{\gamma + N_1} - c_2 I N_1 - \frac{\delta I Q}{d + Q} \\ \frac{dL}{dt} = \sigma N_1 \left( 1 - \frac{L}{k_2} \right) - \phi L^2 - \frac{\eta L Q}{c + Q} \\ \frac{dQ}{dt} = q - \lambda Q \end{array} \right. \quad (3.1)$$

Embora existam diferentes modelos matemáticos usados para descrever o crescimento do tumor, definimos o crescimento da população de células normais e tumorais de acordo com o modelo logístico (VAIDYA; JR, 1982), em que  $r_i$ , ( $i = 1, 2$ ), são as respectivas taxas de crescimento de cada população, com a inclusão da dinâmica das células endoteliais ( $L$ ) para a população tumoral, devido à importância da angiogênese para o crescimento dessa população celular. Então, com base em (HAHNFELODT et al., 1999) e (RODRIGUES, 2011), definimos a capacidade de suporte da população tumoral dependente da quantidade de células endoteliais no sistema de células tumorais dada por  $k_1 + L$ , em que  $k_1$  é a capacidade de suportar o crescimento na fase avascular. A capacidade de suporte para células normais é dada por  $k_2$ . Os coeficientes de competição entre as populações  $N_1(t)$  e  $N_2(t)$  são dados por  $\alpha_{ij}$ , que mede os efeitos da população  $j$  na população  $i$  ( $i, j = 1, 2$ ).

A dinâmica na população de células imunes tem o estímulo do sistema imunológico pela

presença de células tumorais, enquanto essa estimulação é realizada por meio de sinais químicos e é modelada por uma equação tipo Michaelis-Menten dada por  $\rho I N_1 / (\gamma + N_1)$ , que apresenta uma saturação à medida que  $N_1$  cresce, representando uma taxa de células efectoras de “recrutamento”. Podemos interpretar os parâmetros  $\rho$  e  $\gamma$ , como  $\gamma$  é o limite máximo de células imunológicas e  $\rho$  é a taxa de resposta imunológica à presença das células tumorais, podemos dizer que são termos relacionados à antigenicidade das células tumorais e determinam a velocidade da reação, enquanto as células imunes são estimuladas apenas pela presença do tumor. Há uma taxa natural de mortalidade nessa população devido ao desenvolvimento do tumor, em que  $d_1$  é a taxa de mortalidade das células imunológicas. Como sabemos que algumas células imunes, como os linfócitos T citotóxicos, podem eliminar diretamente as células tumorais, temos duas funções para modelar o encontro dessas células com as células tumorais, resultando em perdas de  $N_1$  população ao eliminar a população de células de tumor e  $I$  pela inativação das células que atuam sobre as células tumorais (PILLIS; RADUNSKAYA, 2001), e essas funções são, respectivamente, dadas por  $-c_1 I N_1$  e  $-c_2 I N_1$ , em que a primeira equação diz respeito à morte de células tumorais pela ação do sistema imunológico e a segunda em relação à inativação de células imunes quando atuam em células tumorais. O termo  $s$  refere-se a uma fonte de células imunes fora do sistema (KUZNETSOV et al., 1994) e, se  $s > 0$ , podemos modelar a inserção do sistema imunológico através de agentes, por exemplo, uma vacina, e interpretamos esse parâmetro como um termo de “tratamento” usando o sistema imunológico (KIRSCHNER; PANETTA, 1998).

O crescimento das células endoteliais é induzido devido às células tumorais, modelado pelos TAFs (CHAPLAIN; MATZAVINOS, 2006), que se localizam próximo à região do tumor e é limitado pela capacidade de suporte  $k_2$  do tecido. A competição é intraespecífica.

Para modelar a quantidade de quimioterapia no sistema, temos a função  $q(t)$  como a infusão do medicamento no sistema,  $\lambda Q$  o decaimento do medicamento, em que  $\lambda$  é o taxa de decaimento. De (RODRIGUES, 2011), consideramos que a resposta de cada população celular à quimioterapia é modelada por uma função do tipo Michaelis-Menten, em que as constantes  $a$ ,  $b$ ,  $c$  e  $d$  podem ser interpretadas como a taxa de reação do medicamento quimioterápico com cada população celular. Em relação às constantes  $\mu$  e  $\nu$ , temos  $\mu = 1/m$  e  $\nu = 1/n$ , com  $m$  e  $n$  o número de moléculas de droga necessárias para matar, respectivamente, uma célula tumoral e uma célula normal (RODRIGUES; MANCERA, 2013). As constantes  $\delta$  e  $\eta$  têm uma interpretação semelhante, com  $\delta = 1/z$  e  $\eta = 1/w$ , com  $z$  e  $w$  o número de moléculas de droga necessárias para matar uma célula imune e uma célula endotelial, respectivamente. A administração do medicamento,  $q(t)$ , assume duas formas diferentes, de acordo com o tipo de estudo que está sendo realizado:

1. Administração contínua

$q(t) = q > 0$ , e a infusão de droga constante.

2. Administração em ciclos

Seguindo (MARTIN; TEO, 1994) nós consideramos  $q(t)$  como periódica e definida por

$$q(t) = \begin{cases} q > 0, & n < t \leq n + \tau \\ 0, & n + \tau < t \leq n + T \end{cases}, \quad (3.2)$$

em que  $T$  é o tempo entre as infusões de drogas,  $n = 0, T, 2T, 3T, \dots$  e  $\tau$  é o momento da infusão com  $T \gg \tau$ .

## 3.1 Resultados e discussões

Esta seção está dividida em duas partes. Na primeira parte, consideramos o modelo sem qualquer tipo de terapia, mas são apresentados alguns resultados relacionados à estabilidade e, na segunda parte, simulações numéricas são apresentadas para o modelo completo.

### 3.1.1 Sem terapia

Primeiramente, executaremos uma etapa de adimensionalização, para reduzir o número de parâmetros. Apresentando as variáveis adimensionalizadas

$$\tilde{N}_1 = \frac{N_1}{k_2}, \tilde{N}_2 = \frac{N_2}{k_2}, \tilde{I} = \frac{d_1 I}{s}, \tilde{L} = \frac{L}{k_2}, \tilde{Q} = \frac{Q \lambda}{q}, \tilde{t} = t r_1, \quad (3.3)$$

e os parâmetros adimensionais

$$\begin{aligned} \tilde{k}_1 &= \frac{k_1}{k_2}, \tilde{c}_1 = \frac{c_1 s}{d_1 r_1}, \tilde{\mu} = \frac{\mu}{r_1}, \tilde{a} = \frac{a \lambda}{q}, \tilde{r}_2 = \frac{r_2}{r_1}, \tilde{\nu} = \frac{\nu}{r_1}, \tilde{b} = \frac{b \lambda}{q}, \tilde{d}_1 = \frac{d_1}{r_1}, \tilde{\rho} = \frac{\rho}{r_1}, \\ \tilde{\gamma} &= \frac{\gamma}{k_2}, \tilde{c}_2 = \frac{c_2 k_2}{r_1}, \tilde{\delta} = \frac{\delta}{r_1}, \tilde{d} = \frac{d \lambda}{q}, \tilde{\sigma} = \frac{\sigma}{r_1}, \tilde{\phi} = \frac{\phi k_2}{r_1}, \tilde{\eta} = \frac{\eta}{r_1}, \tilde{c} = \frac{c \lambda}{q}, \tilde{\lambda} = \frac{\lambda}{r_1}. \end{aligned} \quad (3.4)$$

Removendo o “~”, obtemos o modelo adimensionalizado como

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{dN_1}{dt} &= N_1 \left( 1 - \frac{N_1}{k_1 + L} - \frac{\alpha_{12} N_2}{k_1 + L} \right) - c_1 I N_1 - \frac{\mu N_1 Q}{a + Q} \\ \frac{dN_2}{dt} &= r_2 N_2 (1 - N_2 - \alpha_{21} N_1) - \frac{\nu N_2 Q}{b + Q} \\ \frac{dI}{dt} &= d_1 (1 - I) + \frac{\rho I N_1}{\gamma + N_1} - c_2 I N_1 - \frac{\delta I Q}{d + Q} \\ \frac{dL}{dt} &= \sigma N_1 (1 - L) - \phi L^2 - \frac{\eta L Q}{c + Q} \\ \frac{dQ}{dt} &= \lambda (1 - Q) \end{aligned} \right. \quad (3.5)$$

Para uma melhor compreensão do modelo (3.5), analisamos-o com dois compartimentos, o com células tumorais,  $N_1$ , e com sistema imunológico,  $I$ , ou seja:

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1}\right) - c_1 I N_1 \\ \frac{dI}{dt} = d_1(1 - I) + \frac{\rho I N_1}{\gamma + N_1} - c_2 I N_1 \end{cases}. \quad (3.6)$$

A matriz jacobiana para o sistema é dada por

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} 1 - \frac{2}{k_1} N_1^* - c_1 I^* & -c_1 N_1^* \\ \frac{\rho I^*}{\gamma + N_1^*} \left( -\frac{\rho I^* N_1^*}{(\gamma + N_1^*)^2} \right) - c_2 I^* & -d_1 + \frac{\rho N_1^*}{\gamma + N_1^*} - c_1 N_1^* \end{pmatrix}, \quad (3.7)$$

em que  $N_1^*$  e  $I^*$  denotam as soluções para os pontos de equilíbrio do sistema.

Um dos pontos de equilíbrio é  $P_1 = (N_1', I') = (0, 1)$  e pode ser interpretado como a extinção de células tumorais. Os autovalores para  $P_1$  são  $\varphi_1 = 1 - c_1, \varphi_2 = -d_1$ . Então,  $P_1$  é estável desde que  $\varphi_1, \varphi_2 < 0$ , portanto  $c_1 > 1$ .

Para encontrar os outros pontos de equilíbrio, podemos eliminar  $N_1$  da primeira equação de (3.6) e obter  $P_2 = (N_1^*, I^*)$ , com

$$N_1^* = k_1(1 - c_1 I^*). \quad (3.8)$$

Achar uma solução analítica no sistema leva a uma álgebra complicada, então, em vez de tentar calcular, é mais importante pensar em alguns resultados possíveis. De (3.8),  $N_1^*$  diminui com o aumento de  $I^*$ , conforme o esperado. No caso de um tumor pequeno, portanto,  $N \rightarrow 0$ ,  $I^*$  passa a ser  $1/c_1$ . Em seguida, podemos encontrar uma aproximação à solução para  $I^*$ , ou seja,  $I^* = (1/c_1) - \varepsilon$ , com  $\varepsilon > 0$ . Isso é subtraído, pois a aproximação ocorre do local positivo  $0^+$  para o tumor, o que indica uma aproximação negativa para o valor do sistema imunológico. Além disso, assumimos que  $O(\varepsilon^2)$  é tão pequeno que desaparece. Podemos escrever um dos termos da matriz jacobiana como:

$$J_{21} = \frac{\rho I^*}{\gamma + N_1^*} - \frac{\rho I^* N_1^*}{(\gamma + N_1^*)^2} - c_2 I = \frac{\rho I^*}{\gamma(N_1^*/\gamma + 1)^2} - c_2 I^*.$$

Como  $N_1^* \rightarrow 0$ , nós obtemos

$$J_{21} \approx \left( \frac{\rho}{\gamma} - c_2 \right) \left( \frac{1}{c_1} - \varepsilon \right).$$

O cálculo dos autovalores leva então a ( $\mathcal{O}(\varepsilon)$ ):

$$\varphi_{2/3} = \frac{1}{2} \left( c_1 \varepsilon (1 - c_2 k_1) - c_{comp} \pm \sqrt{(c_1 \varepsilon (1 - c_2 k_1) - c_{comp})^2 - 4c_1(zk_1 - c_{comp}\varepsilon)} \right) \quad (3.9)$$

com  $c_{comp} = -d_1 + \frac{\rho}{1 + \gamma/N_1^*} - c_2 k_1$  e  $z = \left( \frac{\rho}{\gamma} - c_2 \right)$ .

Inserindo  $\varphi_3 < 0$  para a solução negativa, resolvendo para  $c_{comp}$  e levando em consideração sua definição, temos:

$$0 < N_1^* < \frac{-d_1 \gamma}{\rho(1/\gamma - 1) + d_1}. \quad (3.10)$$

Então, para uma solução estável, temos  $\rho(1/\gamma - 1) + d_1 \stackrel{!}{<} 0$ .

Se a raiz quadrada é imaginária, então, as duas soluções  $\varphi_{2/3}$  resultam em uma espiral, que tende a

$$(N_1^{\omega}, I^{\omega}) = \left( \frac{-d_1 \gamma}{\rho(1/\gamma - 1) + d_1}, \frac{1}{c_1} \right)$$

e isso é estável, desde que  $\Re(\varphi_{2/3}) < 0$ .

Agora analisamos o sistema com células endoteliais e vemos sua influência na estabilidade do sistema, ou seja,

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} &= N_1 \left( 1 - \frac{N_1}{k_1 + L} \right) - c_1 I N_1 \\ \frac{dI}{dt} &= d_1(1 - I) + \frac{\rho I N_1}{\gamma + N_1} - c_2 I N_1 \\ \frac{dL}{dt} &= \sigma N_1(1 - L) - \phi L^2 \end{cases} \quad (3.11)$$

O primeiro ponto de equilíbrio é  $P_1 = (0, 1, 0)$ . Representa a morte do tumor, quando não conseguiu induzir uma nova vascularização, devido às células imunes. Os autovalores são  $\varphi_1 = 1 - c_1, \varphi_2 = -d_1, \varphi_3 = 0$ . Portanto, o ponto agora é marginalmente estável (GUIRALDELLO; MARTINS; MANCERA, 2016), desde que  $\varphi_1, \varphi_2 < 0$ , com  $c_1 > 1$ .

O ponto de coexistência é  $P_2 = (N_1^*, I^*, L^*)$ , em que



$$\begin{aligned}
 N_1^* &= (k_1 + L^*) (1 - c_1 I^*), \\
 I^* &= \frac{d_1}{d_1 + c_2 N_1^* - \rho \frac{N_1^*}{\gamma + N_1^*}}, \\
 L^* &= \frac{1}{2} \left( -\frac{\sigma}{\phi} N_1^* + \sqrt{\left(\frac{\sigma}{\phi} N_1^*\right)^2 + 4\frac{\sigma}{\phi} N_1^*} \right).
 \end{aligned} \tag{3.12}$$

Se fizermos a mesma análise que fizemos antes, quando  $N_1^* \rightarrow 0$ ,  $L^* \rightarrow 0$  e  $I^* \rightarrow \frac{1}{c_1}$ . Para a inclusão de células endoteliais, então,  $P_1$  é marginalmente estável e, para a coexistência, o valor limite para a estabilidade será o mesmo.

A partir de agora vamos apresentar algumas simulações numéricas e os parâmetros escolhidos estão na Tabela 2.

Tabela 2 – Valor dos parâmetros.

Parâmetro	Valor	Unidade	Referência†
$r_1$	$10^{-2}$	dia <sup>-1</sup>	(SPRATT; MEYER; SPRATT, 1996)
$r_2$	$10^{-3}$	dia <sup>-1</sup>	$r_2 < r_1$
$k_1$	$10^8$	células	(WEINBERG, 2013)
$k_2$	$10^{12}$	células	$k_s \sim k_1$
$\alpha_{12}$	$9 \times 10^{-5}$	-	(RODRIGUES, 2011)
$\alpha_{21}$	$9 \times 10^{-1}$	-	(RODRIGUES, 2011)
$c_1$	$10^{-11}$	células <sup>-1</sup> dia <sup>-1</sup>	(KUZNETSOV et al., 1994)
$c_2$	$10^{-13}$	células <sup>-1</sup> dia <sup>-1</sup>	(KUZNETSOV et al., 1994)
$s$	$10^3$	células dia <sup>-1</sup>	(KUZNETSOV et al., 1994)
$d_1$	0.25	dia <sup>-1</sup>	
$\gamma$	$10^2$	células	(PILLIS et al., 2009)
$\rho$	0.3	dia <sup>-1</sup>	(RODRIGUES, 2011)

†Os valores são apenas baseados, mas eles não podem ser os mesmos, pois os modelos têm estruturas diferentes

Figura 7 mostra o gráfico para as duas populações de células (tumorais e imunológicas), enquanto Figura 8 fornece o diagrama de fase. Como se pode ver, existe uma espiral estável, que de fato tende ao ponto obtido com a análise. Um decaimento mais rápido em direção a ela pode ser fornecida por um menor  $k_1$ , i.e. diminuindo  $\rho$  para  $d_1$  resulta em um valor mais alto de  $N_1^*$ , enquanto as oscilações também aumentam (usando as mesmas condições iniciais, Figura 9). Se  $\rho < d_1$ , as soluções tendem apenas a um ponto estável, conforme mostrado nas Figuras 10 e 11 para diferentes valores de  $s$ .

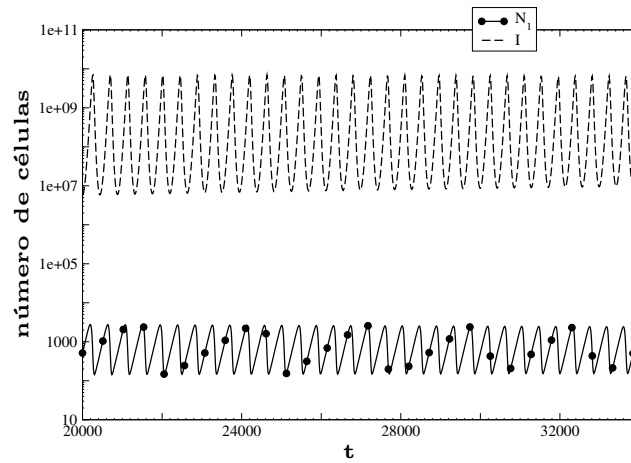


Figura 7 – Dinâmica populacional das células cancerosas ( $N_1$ ) e imunes ( $I$ ). O período das oscilações é de cerca de 400 dias, com  $\rho = 0.3$ ,  $\gamma = 0.01$ ,  $d_1 = 0.25$ , sendo ( $t$ ) em dias.

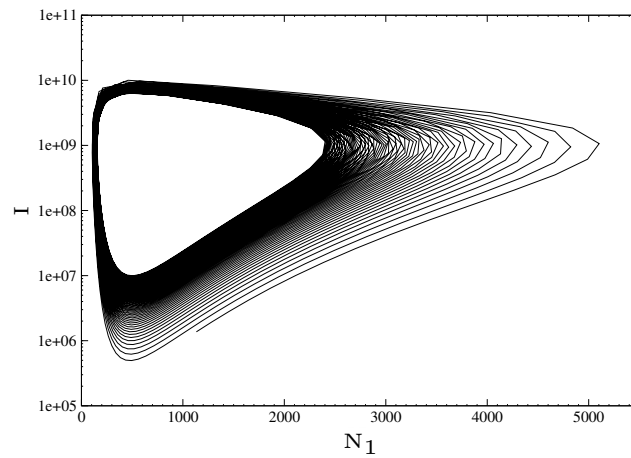


Figura 8 – No diagrama de fases, as soluções tendem a (sem atingir)  $P(N_1^*, I^*) \approx \left( \frac{-d_1\gamma}{\rho/\gamma - \rho + d_1}, \frac{r_1}{c_1} \right) = (500, 10^9)$ .

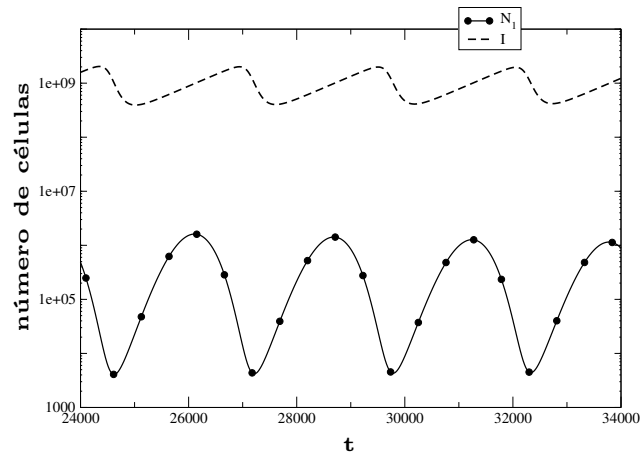


Figura 9 – Dinâmica populacional das células cancerosas ( $N_1$ ) e imunes ( $I$ ). O período diminuiu para aproximadamente 2000 dias. Parâmetros:  $\rho = 0.51, \gamma = 0.01, d_1 = 0.25$ , sendo ( $t$ ) em dias.

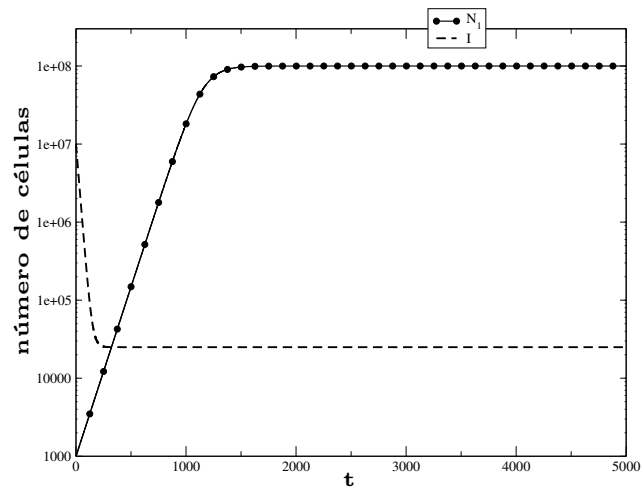


Figura 10 – Para  $\rho = 0.21, \gamma = 0.01, d_1 = 0.25$ , sendo ( $t$ ) em dias, os números de células atingem o ponto  $P(N_1^*, I^*)$ .

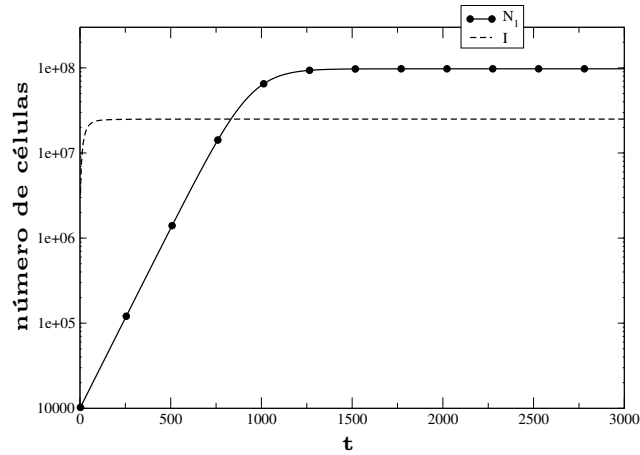


Figura 11 – Para  $\rho = 0.21, \gamma = 0.01, d_1 = 0.25, s = 1000000$ , sendo  $(t)$  em dias, o número de células atinge  $P(N_1'', I'')$ , em que  $N_1'' \neq 0$ , desde  $c_1 < 1$ .

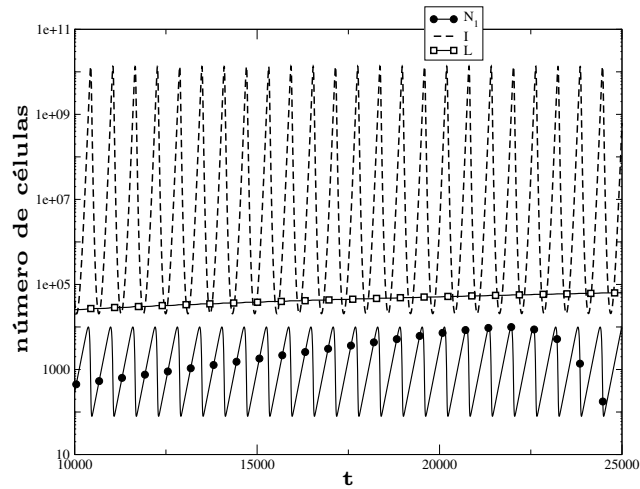


Figura 12 – As mesmas condições da Figura, e para células endoteliais  $\sigma = 10^{-3}, \phi = 2.0 \times 10^{-15}$ , sendo  $(t)$  em dias.

### 3.1.2 Terapia aplicada

Nesta parte, discutiremos a aplicação dos dois tipos possíveis de terapia fornecidos pelo modelo: aplicações de células imune ( $s \neq 0$ ) e quimioterapia ( $q \neq 0$ ). É possível pensar em diferentes maneiras de implementar essas terapias em uma simulação. Sabe-se que (RODRIGUES; MANCERA; PINHO, 2016) o chamado modelo metronômico pode ser mais eficaz e, portanto, partimos dessa premissa. Para a imunoterapia, pensamos em dois cenários possíveis: o primeiro

leva uma terapia com  $s \neq 0$  por uma etapa, o outro leva um valor médio  $\bar{s}$ , constante por mais tempo.

Para efeitos de comparação, consideramos:

- Apenas um tipo de terapia.
- Primeiro aplicação de células imune, depois quimioterapia.
- Primeiro quimioterapia, depois aplicação de células imune.
- Ambas as terapias simultaneamente.

Ambos os tipos de terapia são aplicados por 84 dias cada, devido aos cálculos do protocolo padrão para a quimioterapia (RODRIGUES, 2011). A aplicação é iniciada após o tumor atingir um tamanho de aproximadamente  $N_1 = 10^8$  células, ou seja, cerca de 10000 dias com os parâmetros escolhidos. As condições iniciais são definidas como  $N_1 = 10^4$ ,  $N_2 = 10^{12}$ ,  $I = 10^9$ ,  $L = 0$ ,  $Q = 0$ .

Tabela 3 – Valores dos parâmetros. (Somente os alterados e adicionais, para os demais, consulte a tabela 2)

Parâmetro	Valor	Unidade	Referência†
$d_1$	0.2	dia <sup>-1</sup>	
$\rho$	0.15	dia <sup>-1</sup>	(RODRIGUES, 2011)
$\sigma$	$10^{-3}$	dia <sup>-1</sup>	
$\phi$	$2.0 \times 10^{-15}$		
$\lambda$	4.16	dia <sup>-1</sup>	(RODRIGUES, 2011)
$\mu$	8	dia <sup>-1</sup>	(RODRIGUES, 2011)
$\nu$	$8 \times 10^{-2}$	dia <sup>-1</sup>	(RODRIGUES, 2011)
$\delta$	$8 \times 10^{-2}$	dia <sup>-1</sup>	(RODRIGUES, 2011)
$\eta$	$8 \times 10^{-2}$	dia <sup>-1</sup>	
$a$	$2 \times 10^3$	mg	(RODRIGUES, 2011)
$b$	$5 \times 10^6$	mg	(RODRIGUES, 2011)
$c$	$2 \times 10^3$	mg	$c \sim a$
$d$	$5 \times 10^6$	mg	$d \sim b$

†Os valores são baseados apenas, mas eles não podem ser os mesmos, pois os modelos têm estruturas diferentes.

Na Figura 13, os desenvolvimentos típicos das populações celulares são mostrados, se houver apenas aplicação de células imune com  $s = 10^9$  células a cada dia. Embora o número de células normais permaneça praticamente o mesmo (como em todos os exemplos) e a população de células endoteliais estagne seu crescimento, há uma diminuição na população de células tumorais. Depois de interromper a aplicação de células imunes, o tumor começa a crescer novamente até atingir seu tamanho original. Depois disso, as células endoteliais conferem um crescimento

adicional. Conhecendo esse comportamento, é possível se ater somente às curvas das células tumorais quando falamos em terapia.

Figura 14 mostra os gráficos dos diferentes tipos de terapias. Nota-se enorme diferença entre os gráficos com e sem aplicação de células imune. A linha reta sem símbolos, representando um tratamento apenas por quimioterapia, tem seu mínimo em cerca de  $10^7$  células tumorais. O melhor tratamento é a aplicação de  $10^{10}$  células imunológicas por dia e por uma única etapa (3 horas), conforme o protocolo mais eficaz.

O restante das terapias incluem uma aplicação constante de células imunes (talvez efetuadas através de uma terapia de inflamação), em  $s = 10^9$  células por 84 dias, cada uma adaptada em momentos diferentes durante o tratamento. Todos eles levam a um resultado muito melhor para o tamanho do tumor ( $10^5 - 10^6$  vezes mais baixo em relação ao tratamento de apenas quimioterapia). O tratamento que se utiliza primeiro a aplicação de células imune e a quimioterapia logo em seguida fornece o menor tumor e os maiores tempos de recuperação (até 3000 dias).

Figura 15 mostra os mesmos tratamentos, mas com  $s = 10^8$  células nos casos de aplicação de células imune constante. Nesse caso, há uma grande diferença nos exemplos anteriores, uma vez que apenas a quimioterapia é mais eficaz do que apenas a aplicação de células imune. Acontece que, neste caso, a aplicação de células imune constante combinada com a quimioterapia é o tratamento mais eficaz (tempo de recuperação: 1200 dias).

Observe que o valor de  $s$  representa o número total de células imunes, como células "Natural Killers" e linfócitos CD8+. Os valores são escolhidos em relação aos valores obtidos nas simulações em (PILLIS; GU; RADUNSKAYA, 2006).

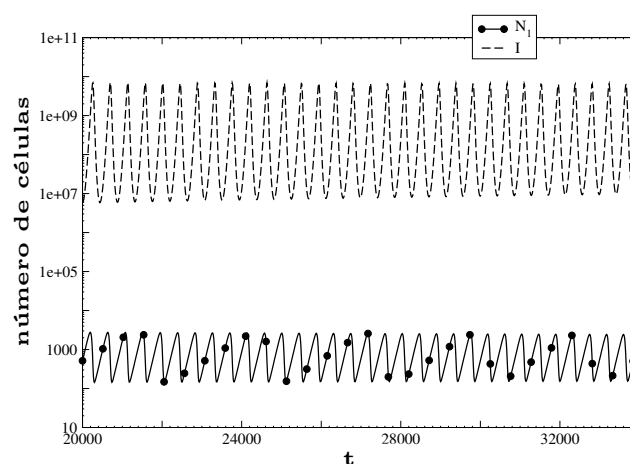


Figura 13 – Apenas aplicação de células imune, com  $s = 10^9$  células.

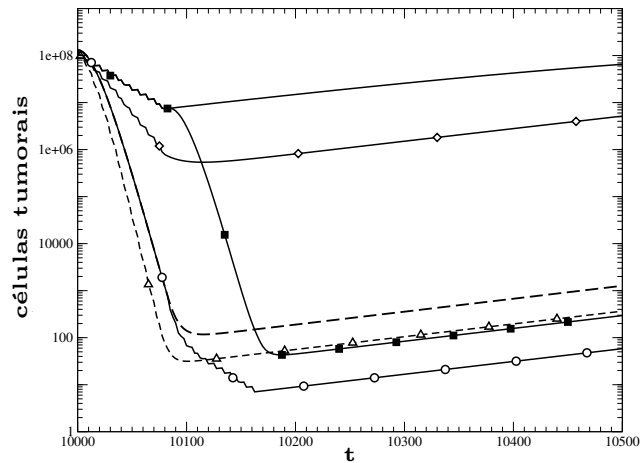


Figura 14 – Dinâmica tumoral para  $s = 10^9$  células. Legenda: sem símbolos: apenas quimioterapia (protocolo metronômico); linha tracejada: somente aplicação de células imune; quadrados: primeiro quimioterapia, depois aplicação de células imune; círculos: primeiro aplicação de células imune, depois quimioterapia; triângulos: quimioterapia e aplicação de células imune simultaneamente,  $s = 10^{10}$  células aplicadas ao mesmo tempo que a quimioterapia, depois  $s = 0$ ; diamantes: quimioterapia e aplicação de células imune simultaneamente,  $s = 10^9$  células, constantes por 84 dias durante a quimioterapia.

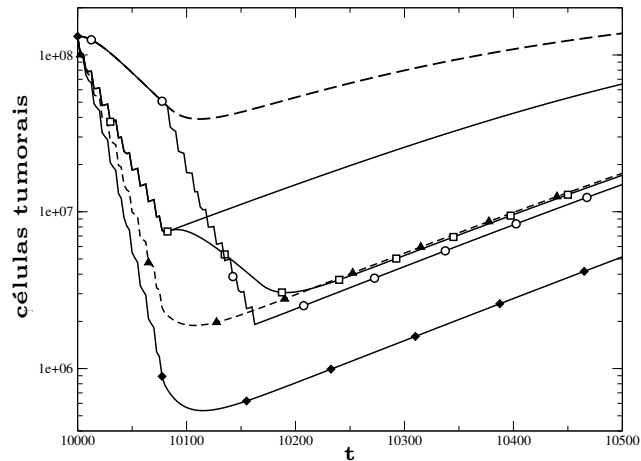


Figura 15 – Dinâmica tumoral para  $s = 10^8$  células. Legenda: sem símbolos: apenas quimioterapia (protocolo metronômico); linha tracejada: somente aplicação de células imune; quadrados: primeiro quimio-, depois aplicação de células imune; círculos: primeiro aplicação de células imune, depois quimioterapia; triângulos: quimioterapia e aplicação de células imune simultaneamente,  $s = 10^{10}$  células aplicadas ao mesmo tempo que a quimioterapia, depois  $s = 0$ ; diamantes: quimioterapia e aplicação de células imune simultaneamente,  $s = 10^8$  células, constantes por 84 dias durante a quimioterapia.

## 4 Conclusão

Baseado em (PILLIS; RADUNSKAYA, 2001; RODRIGUES, 2011; RODRIGUES; MANCERA; PINHO, 2016), neste trabalho foi considerado um modelo matemático envolvendo células cancerosas, células normais, células endoteliais, células do sistema imune e tratamento quimioterápico, em que a capacidade de suporte das células cancerosas depende da população das células endoteliais. Para um modelo simplificado com células tumorais, imunológicas e sem tratamento, encontrou-se condições analíticas para um ponto de coexistência como estáveis e, quando incluídas as células endoteliais nesse modelo, o ponto de coexistência se tornou marginalmente estável.

Para o modelo completo foram realizadas simulações numéricas. Primeiro, foi considerada apenas a aplicação de células imune, resultando que o número de células tumorais diminuiu, mas após um período de tempo as mesmas crescem novamente.



# Referências

- ADAM, J. A.; BELLOMO, N. *A survey of models for tumor-immune system dynamics*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2012. 9
- AFOLABI, A. I.; MAAN, N. A dual-aggressive model of tumor-immune system interactions. *International Journal of Online Engineering*, v. 15, n. 10, 2019. 9
- ALVAREZ, R. F.; BARBUTO, J. A.; VENEGEROLES, R. A nonlinear mathematical model of cell-mediated immune response for tumor phenotypic heterogeneity. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 471, p. 42–50, 2019. 9
- ANDRE, N. et al. Mathematical model of cancer growth controled by metronomic chemotherapies. In: EDP SCIENCES. *ESAIM: Proceedings*. [S.l.], 2013. v. 41, p. 77–94. 12
- BARBOLOSI, D. et al. Metronomics chemotherapy: time for computational decision support. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, Springer, v. 74, n. 3, p. 647–652, 2014. 12
- BARISH, S. et al. Evaluating optimal therapy robustness by virtual expansion of a sample population, with a case study in cancer immunotherapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 114, n. 31, p. E6277–E6286, 2017. 9
- BELLOMO, N.; ANGELIS, E. de. *Selected topics in cancer modeling: genesis, evolution, immune competition, and therapy*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2008. 9
- BOYCE, W. E.; DIPRIMA, R. C. *Equações diferenciais elementares e problemas de contorno*. Rio de Janeiro, v. 2, 2002. 16
- BRAHMER, J. R. Harnessing the immune system for the treatment of non–small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, American Society of Clinical Oncology, v. 31, n. 8, p. 1021–1028, 2013. 4, 5
- BROWDER, T. et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Research*, AACR, v. 60, n. 7, p. 1878–1886, 2000. 12
- CH-CHAOU, M.; ELADDADI, A.; MOKNI, K. Activation of the immune response by cytokines and its effect on tumour cells: a mathematical model. *Letters in Biomathematics*, Taylor & Francis, v. 5, n. sup1, p. S178–S200, 2018. 11
- CHAPLAIN, M.; MATZAVINOS, A. Mathematical modelling of spatio-temporal phenomena in tumour immunology. In: *Tutorials in Mathematical Biosciences III*. [S.l.]: Springer, 2006. p. 131–183. 23
- CHEN, L.; FLIES, D. B. Molecular mechanisms of t cell co-stimulation and co-inhibition. *Nature Reviews Immunology*, Nature Publishing Group, v. 13, n. 4, p. 227, 2013. 6
- DEISBOECK, T. S.; STAMATAKOS, G. S. *Multiscale cancer modeling*. [S.l.]: CRC press, 2010. 9
- DELITALA, M.; LORENZI, T.; MELENSI, M. Competition between cancer cells and t cells under immunotherapy: a structured population approach. In: EDP SCIENCES. *ITM Web of Conferences*. [S.l.], 2015. v. 5, p. 0–5. 11

- DOBAN, A. I.; LAZAR, M. A switching control law approach for cancer immunotherapy of an evolutionary tumor growth model. *Mathematical Biosciences*, Elsevier, v. 284, p. 40–50, 2017. 11
- DOMINIK, W.; NATALIA, K. *Computational biology of cancer: lecture notes and mathematical modeling*. [S.l.]: World Scientific, 2005. 9
- DOMINIK, W.; NATALIA, K. *Dynamics of cancer: mathematical foundations of oncology*. [S.l.]: World Scientific, 2014. 9
- D'ONOFRIO, A.; CERRAI, P.; GANDOLFI, A. *New challenges for cancer systems biomedicine*. [S.l.]: Springer, 2012. 9
- D'ONOFRIO, A.; GANDOLFI, A. Tumour eradication by antiangiogenic therapy: analysis and extensions of the model by hahnfeldt et al.(1999). *Mathematical Biosciences*, Elsevier, v. 191, n. 2, p. 159–184, 2004. 12
- EFTIMIE, R.; BRAMSON, J. L.; EARN, D. J. Interactions between the immune system and cancer: a brief review of non-spatial mathematical models. *Bulletin of Mathematical Biology*, Springer, v. 73, n. 1, p. 2–32, 2011. viii, 14
- EFTIMIE, R.; GILLARD, J. J.; CANTRELL, D. A. Mathematical models for immunology: current state of the art and future research directions. *Bulletin of Mathematical Biology*, Springer, v. 78, n. 10, p. 2091–2134, 2016. 11
- EFTIMIE, R.; HASSANEIN, E. Improving cancer detection through combinations of cancer and immune biomarkers: a modelling approach. *Journal of Translational Medicine*, BioMed Central, v. 16, n. 1, p. 73, 2018. 10
- EISEN, M. *Mathematical models in cell biology and cancer chemotherapy*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2013. v. 30. 9
- FOLKMAN, J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *New England Journal of Medicine*, Mass Medical Soc, v. 285, n. 21, p. 1182–1186, 1971. 12
- FOLKMAN, J. Anti-angiogenesis: new concept for therapy of solid tumors. *Annals of Surgery*, Lippincott, Williams, and Wilkins, v. 175, n. 3, p. 409, 1972. 12
- FOLKMAN, J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. In: ELSEVIER. *Seminars in Oncology*. [S.l.], 2002. v. 29, n. 6, p. 15–18. 12
- FRASCOLI, F. et al. A dynamical model of tumour immunotherapy. *Mathematical Biosciences*, Elsevier, v. 253, p. 50–62, 2014. 11
- GATENBY, R. Application of competition theory to tumour growth: implications for tumour biology and treatment. *European Journal of Cancer*, Elsevier, v. 32, n. 4, p. 722–726, 1996. 9
- GIRÁLDEZ, F.; HERRERO, M. Á. *Mathematics, Developmental Biology and Tumour Growth: UIMP-RSME Lluís A. Santaló Summer School, September 11-15, 2006, Universidad Internacional Menéndez Pelayo, Santander, Spain*. [S.l.]: AMS, 2009. v. 492. 9
- GONG, C. et al. A computational multiscale agent-based model for simulating spatio-temporal tumour immune response to pd1 and pdl1 inhibition. *Journal of The Royal Society Interface*, The Royal Society, v. 14, n. 134, p. 20170320, 2017. 10

- GUIRALDELLO, R. T.; MARTINS, M. L.; MANCERA, P. F. Evaluating the efficacies of maximum tolerated dose and metronomic chemotherapies: A mathematical approach. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, Elsevier, v. 456, p. 145–156, 2016. [22](#), [26](#)
- HAHNFELDT, P. et al. Tumor development under angiogenic signaling: a dynamical theory of tumor growth, treatment response, and postvascular dormancy. *Cancer Research*, AACR, v. 59, n. 19, p. 4770–4775, 1999. [12](#), [13](#), [22](#)
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, v. 144, p. p. 646 – 674, 2011. [viii](#), [2](#)
- HOFFMAN, F. et al. A mathematical model of antibody-dependent cellular cytotoxicity (adcc). *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 436, p. 39–50, 2018. [10](#)
- JENNER, A. L. et al. Modelling combined virotherapy and immunotherapy: strengthening the antitumour immune response mediated by il-12 and gm-csf expression. *Letters in Biomathematics*, Taylor & Francis, v. 5, n. sup1, p. S99–S116, 2018. [10](#)
- JÚNIOR, D. M. et al. Sistema imunitário-parte ii: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos t e b. *Revista Brasileira de Reumatologia*, Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2010. [viii](#), [6](#)
- KIM, K. S.; CHO, G.; JUNG, I. H. Optimal treatment strategy for a tumor model under immune suppression. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, Hindawi, v. 2014, 2014. [10](#)
- KIM, Y. et al. Complex role of nk cells in regulation of oncolytic virus–bortezomib therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Academy Sciences, v. 115, n. 19, p. 4927–4932, 2018. [10](#)
- KIRSCHNER, D.; PANETTA, J. C. Modeling immunotherapy of the tumor–immune interaction. *Journal of Mathematical Biology*, Springer, v. 37, n. 3, p. 235–252, 1998. [23](#)
- KONSTORUM, A. et al. Addressing current challenges in cancer immunotherapy with mathematical and computational modelling. *Journal of The Royal Society Interface*, The Royal Society, v. 14, n. 131, p. 20170150, 2017. [11](#)
- KÖSE, E. et al. Immuno-kinetics of immunotherapy: dosing with dcs. *Letters in Biomathematics*, Taylor & Francis, v. 4, n. 1, p. 39–58, 2017. [10](#)
- KUZNETSOV, V. A. et al. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis. *Bulletin of Mathematical Biology*, Elsevier, v. 56, n. 2, p. 295–321, 1994. [13](#), [23](#), [27](#)
- LAI, X.; FRIEDMAN, A. Combination therapy of cancer with cancer vaccine and immune checkpoint inhibitors: A mathematical model. *PLoS One*, Public Library of Science, v. 12, n. 5, 2017. [9](#)
- LI, X.; XU, J.-X. A mathematical prognosis model for pancreatic cancer patients receiving immunotherapy. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 406, p. 42–51, 2016. [9](#)
- MADDALI, R. K. et al. Dynamics of a three dimensional chaotic cancer model. *International Journal of Mathematical Trends and Technology*, v. 53, n. 5, p. 353–368, 2018. [9](#)

- MAHASA, K. J. et al. Mathematical model of tumor-immune surveillance. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 404, p. 312–330, 2016. 11
- MAHLBACHER, G. et al. Mathematical modeling of tumor-associated macrophage interactions with the cancer microenvironment. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, BioMed Central, v. 6, n. 1, p. 10, 2018. 10
- MAHLBACHER, G. E.; REIHMER, K.; FRIEBOES, H. B. Mathematical modeling of tumor-immune cell interactions. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, 2019. 11
- MARTIN, R.; TEO, K. *Optimal control of drug administration in cancer chemotherapy*. [S.l.]: World Scientific, 1994. 24
- MARTINS, M.; FERREIRA, S. J.; VILELA, M. Multiscale models for the growth of avascular tumors. *Physics of Life Reviews*, Elsevier, v. 4, n. 2, p. 128–156, 2007. 9
- MCDOUGALL, S. R. et al. Mathematical modelling of flow through vascular networks: implications for tumour-induced angiogenesis and chemotherapy strategies. *Bulletin of Mathematical Biology*, Elsevier, v. 64, n. 4, p. 673–702, 2002. 9
- NORTON, K.-A. et al. Multiscale agent-based and hybrid modeling of the tumor immune microenvironment. *Processes*, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 7, n. 1, p. 37, 2019. 11
- O'DONNELL-TORMEY, J.; TONTONOZ, M. Cancer and the immune system: the vital connection. *Cancer Research Institute*, p. p. 3–54, 2016. viii, 1, 4, 7, 8
- PILLIS, L. de et al. Mathematical model creation for cancer chemo-immunotherapy. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, Taylor & Francis, v. 10, n. 3, p. 165–184, 2009. 12, 27
- PILLIS, L. G. D.; RADUNSKAYA, A. A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, Taylor & Francis, v. 3, n. 2, p. 79–100, 2001. 12, 13, 22, 23, 34
- PILLIS, L. G. de et al. Chemotherapy for tumors: An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls. *Mathematical Biosciences*, Elsevier, v. 209, n. 1, p. 292–315, 2007. 12
- PILLIS, L. G. de; GU, W.; RADUNSKAYA, A. E. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 238, n. 4, p. 841–862, 2006. 12, 32
- PILLIS, L. G. de; RADUNSKAYA, A. A mathematical model of immune response to tumor invasion. In: *Computational Fluid and Solid Mechanics 2003*. [S.l.]: Elsevier, 2003. p. 1661–1668. 12
- PILLIS, L. G. de; RADUNSKAYA, A. E.; WISEMAN, C. L. A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth. *Cancer Research*, AACR, v. 65, n. 17, p. 7950–7958, 2005. 12
- PINHO, S. T. et al. A mathematical model for the effect of anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer tumours by chemotherapy. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, Elsevier, v. 14, n. 1, p. 815–828, 2013. 12

- PIOTROWSKA, M.; BODNAR, M. Influence of distributed delays on the dynamics of a generalized immune system cancerous cells interactions model. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, Elsevier, v. 54, p. 389–415, 2018. 11
- PIRETTO, E.; DELITALA, M.; FERRARO, M. Combination therapies and intra-tumoral competition: insights from mathematical modeling. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 446, p. 149–159, 2018. 10
- QOMLAQI, M. et al. An extended mathematical model of tumor growth and its interaction with the immune system, to be used for developing an optimized immunotherapy treatment protocol. *Mathematical Biosciences*, Elsevier, v. 292, p. 1–9, 2017. 11
- REIS, E.; SANTOS, L.; PINHO, S. A cellular automata model for avascular solid tumor growth under the effect of therapy. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, Elsevier, v. 388, n. 7, p. 1303–1314, 2009. 9
- RHODES, A.; HILLEN, T. A mathematical model for the immune-mediated theory of metastasis. *BioRxiv*, Cold Spring Harbor Laboratory, p. 531–565, 2019. 9
- RIBEIRO, K. N. *Modelos microscópicos para o estudo de comportamentos macroscópicos em dinâmica de populações*. Dissertação (Mestrado) — UFLA, Minas Gerais, 2014. 14
- RODRIGUES, D. S. Modelagem matemática em câncer: dinâmica angiogênica e quimioterapia anti-neoplásica. Universidade Estadual Paulista (UNESP), 2011. 13, 22, 23, 27, 31, 34
- RODRIGUES, D. S.; MANCERA, P. F.; PINHO, S. T. Understanding the antiangiogenic effect of metronomic chemotherapy through a simple mathematical model. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, Elsevier, v. 464, p. 251–266, 2016. 12, 13, 22, 30, 34
- RODRIGUES, D. S.; MANCERA, P. F. de A. Mathematical analysis and simulations involving chemotherapy and surgery on large human tumours under a suitable cell-kill functional response. *Mathematical Biosciences and Engineering*, v. 10, n. 1, p. 221–34, 2013. 23
- SAAD, F. T.; HINCAL, E.; KAYMAKAMZADE, B. Dynamics of immune checkpoints, immune system, and bcg in the treatment of superficial bladder cancer. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, Hindawi, v. 2017, 2017. 10
- SOTO-ORTIZ, L.; FINLEY, S. D. A cancer treatment based on synergy between anti-angiogenic and immune cell therapies. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 394, p. 197–211, 2016. 10
- SPRATT, J. S.; MEYER, J. S.; SPRATT, J. A. Rates of growth of human neoplasms: Part ii. *Journal of Surgical Oncology*, Wiley Online Library, v. 61, n. 1, p. 68–83, 1996. 27
- TOMASETTI, C.; LI, L.; VOGELSTEIN, B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 355, n. 6331, p. 1330–1334, 2017. 1
- VAIDYA, V. G.; JR, F. J. A. Evaluation of some mathematical models for tumor growth. *International Journal of Biomedical Computing*, Elsevier, v. 13, n. 1, p. 19–35, 1982. 22
- WEI, H.-C. A mathematical model of tumour growth with beddington–deangelis functional response: a case of cancer without disease. *Journal of Biological Dynamics*, Taylor & Francis, v. 12, n. 1, p. 194–210, 2018. 10

---

WEINBERG, R. A. *The Biology of Cancer: Second International Student Edition*. [S.l.]: WW Norton & Company, 2013. 27

YU, J.-L.; JANG, S. R.-J. A mathematical model of tumor-immune interactions with an immune checkpoint inhibitor. *Applied Mathematics and Computation*, Elsevier, v. 362, p. 124523, 2019. 10

ZILL, D. G.; CULLEN, M. R. *Equações diferenciais*. [S.l.]: Pearson Makron Books, 2006. 16