

**MODELAGEM MATEMÁTICA EM CÂNCER: DINÂMICA
ANGIOGÊNICA E QUIMIOTERAPIA ANTI-NEOPLÁSICA**

Diego Samuel Rodrigues

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

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro - 2011

**MODELAGEM MATEMÁTICA EM CÂNCER: DINÂMICA
ANGIOGÊNICA E QUIMIOTERAPIA ANTI-NEOPLÁSICA**

Diego Samuel Rodrigues

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

Co-orientadora: Prof^ª Dr^ª **Suani Tavares Rubim de Pinho**

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

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro - 2011

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação
Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação - Campus De Botucatu - UNESP
Bibliotecária responsável: *Sulamita Selma Clemente Colnago* – CRB 8/4716

Rodrigues, Diego Samuel.

Modelagem matemática em câncer: dinâmica angiogênica e
quimioterapia anti-neoplásica / Diego Samuel Rodrigues. - Botucatu,
2011

Dissertação (mestrado) – Instituto de Biociências de Botucatu,
Universidade Estadual Paulista, 2011

Orientador: Paulo Fernando de Arruda Mancera

Capes: 90194000

1. Câncer - Modelos matemáticos.

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

Dedicatória

Para meus pais, Antonia e Narciso, e meu grande avô Aurélio (in memoriam) por todos os ensinamentos ao longo de minha infância e juventude.

Agradecimentos

À Deus, pelo dom e milagre da vida.

Aos meus pais Narciso e Antonia, obrigado por existirem! Obrigado pelos grandes valores que, desde sempre me ensinaram... e por tudo que sempre fizeram e fazem por mim! Ao meu avô Aurélio, por ensinar que a sabedoria reside na simplicidade.

Ao meu irmão Wendel, pelo carinho e por sempre me mostrar o quanto a família é importante. Ao meu sobrinho Willian Rafael, pela alegria. À minha cunhada Michelle e ao meu sobrinho-afilhado Felipe, luz do mundo;

À Ivana quero dizer que quaisquer palavras que eu mencione aqui estarão aquém do meu amor por você. Obrigado por você sempre estar ao meu lado e me apoiar em todos os momentos. Por fazer dos meus sonhos os nossos. Acima de tudo, pelo amor.

Ao meu orientador, Prof. Paulo Mancera, pelos brilhantes ensinamentos ao longo de minha jornada e por me mostrar o valor do conhecimento;

À Prof^a Suani Pinho, pela co-orientação, pelas proveitosas discussões sobre minha dissertação e ainda pelas resolutivas reuniões via Skype[®]. Agradeço ainda o Instituto de Física da UFBA e o grupo de pesquisa Física Estatística e Sistemas Complexos (FESC), pelo suporte financeiro;

Ao “Dorfo”, meu amigo-irmão de tanto tempo e ao “Brício”, também meu amigo de infância;

À Shadia e ao Caio, obrigado pela amizade;

Aos todos os professores da PG e do Depto. de Bioestatística, em especial, Prof^ª Cláudia, Prof^ª Helenice, Prof. José Raimundo, Prof^ª Luzia, Prof. Fernando e Prof^ª Miriam;

A todos os alunos e ex-alunos da Biometria, especialmente meus colegas de turma, Leandro, Juliana, Andrea, Iuri e Davi, por fazerem de seus saberes, o nosso. Ao Ricardo Ávila, pela grande e sincera amizade;

Aos funcionários do departamento, Marcos, Arthur, Bete, Luíz e D. Selda, por todo auxílio e ajuda prestados;

Aos funcionários da Seção de PG do Instituto de Biociências;

Aos residentes do quarto “Senzala” da residência 2 da UFBA, em especial ao Harliton, por acolher-me nas minhas duas visitas à Salvador;

À Prof^ª Maria Zucchi, por auxiliar-me na estadia em Salvador, contatando Harliton;

Ao meu vizinho e amigo, Prof. Jair Dias, por seus conselhos e incentivos desde o início de minha carreira universitária;

À Pró-Reitoria de Pós-Graduação da UNESP, pelos auxílios financeiros referentes à participação em congressos e por propiciar-me a participação no TOEIC. À CAPES, pela concessão de bolsa de estudo durante toda minha permanência na pós-graduação. À FUNDUNESP pelo auxílio concedido para a visita da Prof^ª Suani Pinho a Botucatu (processo 00807/10-DFP). À FAPESP, pelo auxílio de pesquisa regular (processo 2010/20185-7) concedido ao meu orientador, para pesquisa em modelagem matemática do câncer;

Ao Departamento de Bioestatística, por propiciar-me estágio docência no curso de Bacharelado em Física Médica do IBB e, posteriormente, pela oportunidade de iniciar-me na docência universitária, na disciplina Matemática, do curso de graduação em Zootecnia da FMVZ. Agradeço a Biometria, não só pelos vários auxílios financeiros concedidos à nós, discentes, mas, acima de tudo, pelo incentivo do aprender científico. Por fim, quero registrar meu muito obrigado também à UNESP, instituição da qual faço parte desde minha graduação.

*“Imaginação é mais importante que conhecimento. Conhecimento é limitado,
enquanto a imaginação abrange o mundo todo.”*

Albert Einstein

Sumário

	Página
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	xiii
RESUMO	xiv
SUMMARY	xvi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Modelagem matemática	1
1.2 Modelagem matemática e câncer	3
1.3 Conceitos de biologia tumoral	5
1.4 Conceitos de quimioterapia anti-neoplásica	8
1.4.1 Protocolos antiangiogênicos de quimioterapia anti-neoplásica	10
2 MODELOS MATEMÁTICOS EM CÂNCER E FARMACOLOGIA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
2.1 Crescimento de tumores sólidos homogêneos	11
2.2 Modelos matemáticos em farmacologia	17
3 OBJETIVOS	20
4 MODELO MATEMÁTICO DE QUIMIOTERAPIA ANTI-NEOPLÁSICA SOB DINÂMICA ANGIOGÊNICA	21
4.1 Modelo matemático para câncer não tratado	25

	viii
4.2 Modelo matemático de quimioterapia anti-neoplásica	26
4.3 Resultados e discussões	29
4.3.1 Câncer não tratado	29
4.3.2 Tratamento quimioterápico anti-neoplásico	34
4.4 Conclusões do capítulo 4	44
5 MODELO MATEMÁTICO DE QUIMIOTERAPIA ANTI- NEOPLÁSICA SEM DINÂMICA ANGIOGÊNICA	45
5.1 Caso limite: modelo matemático para câncer não tratado	46
5.2 Resultados e discussões	46
5.2.1 Câncer não tratado	46
5.2.2 Tratamento quimioterápico anti-neoplásico	49
5.3 Conclusões do capítulo 5	55
6 CONCLUSÃO	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

Lista de Figuras

Página

- 1 Dimensões do tumor, segundo a divisão celular, para humanos. À medida que ocorrem mais divisões, o tempo de duplicação da massa tumoral diminui, causando assim inibição de crescimento do tumor. Adaptado de Brasil (2008), com dados extraídos de Schaebel (1975). 5
- 2 Angiogênese tumoral. O brotamento dos capilares é produzido por estímulos angiogênicos, via VEGF (Bussolino et al., 2003). A neovascularização pode contornar limitações de difusão de oxigênio e também restrições de troca de nutrientes, ambas presentes em tumores avasculares (Kerbel, 2000). Figura extraída de: <http://www.biodigital.com/medical-animation.aspx>; acessada em 7 jan. 2011. 7
- 3 Crescimento de tumor em humanos segundo os modelos exponencial, logístico, Gompertz e logístico generalizado, em que $r = 10^{-2}/\text{dia}$ (Spratt et al., 1996), $K = 10^{12}$ células (Weinberg, 2008; Spratt et al., 1996), $N(0) = 4 \times 10^9$ células, e para o modelo logístico generalizado $\theta = 2$. O modelo logístico e o modelo exponencial são indistinguíveis no início da dinâmica. 16

- 4 Evolução do tumor quando o paciente (humano) não é submetido ao tratamento. A angiogênese precede o crescimento tumoral; o tumor se desenvolve após o aporte vascular ter sido estabelecido (Ferrara & Gerber, 2001). Condições iniciais: $N_1(0) = 10^8$ células tumorais (compatível com o valor de k , o qual, assim como os outros parâmetros, é listado na Tabela 1), $N_2(0) = 10^{12}$ células normais e $L_1(0) = 0$. Temos que $k + L_1(\infty) = 10^8 + 10^{12} \approx 10^{12}$, valor este adotado como o tamanho máximo de tumor em humanos (Spratt et al., 1996; Weinberg, 2008). . . . 32
- 5 Diagrama de fase de $N_1(t \rightarrow \infty) \times q$ para modelo de quimioterapia anti-neoplásica com infusão contínua, em que $\eta = 0$, $\eta = 50 \text{ dia}^{-1}$ e parâmetros listados nas Tabelas 1 e 2. Quando há ação antiangiogênica ($\eta \neq 0$), então esta provoca um efeito adicional de redução do tumor, através da diminuição do número de células endoteliais responsáveis pela vascularização tumoral. 36
- 6 Diagrama de fase de $N_1(t \rightarrow \infty) \times \eta$ para modelo de quimioterapia anti-neoplásica com infusão contínua, em que $q = 10 \text{ mg/dia}$ e parâmetros listados nas Tabelas 1 e 2. Através desta simulação, temos que o emprego da quimioterapia metronômica pode culminar em cura do câncer, desde que, para tanto, a ação antiangiogênica sobre as células endoteliais seja suficientemente alta. 37
- 7 Dinâmica tumoral da quimioterapia anti-neoplásica, segundo o protocolo utilizado (para detalhes de 0 a 100 dias, ver Figura 8). Condições iniciais: $N_1(0) = 2 \times 10^{10}$ células tumorais, $N_2(0) = 10^{12}$ células normais, $L_1(0) = 10^2$ células endoteliais, $Q(0) = 0$, e parâmetros listados nas Tabelas 1 e 2. Não apresentamos a curva de N_2 , pois, ao longo da simulação $N_2 \approx 10^{12}$. Admitindo-se que humanos não sobrevivem com tumores maiores que 10^{12} células (Spratt et al., 1996; Weinberg, 2008), então o *protocolo antiangiogênico*, se comparado ao *protocolo padrão*, confere ao paciente oncológico um aumento de sobrevida de aproximadamente 400 dias. . . . 40

- 8 Dinâmica tumoral da quimioterapia anti-neoplásica, segundo o protocolo utilizado (ver Figura 7 para visualização da simulação até $t=1800$ dias). Condições iniciais: $N_1(0) = 2 \times 10^{10}$ células tumorais, $N_2(0) = 10^{12}$ células normais, $L_1(0) = 10^2$ células endoteliais, $Q(0) = 0$, e valores dos parâmetros das Tabelas 1 e 2. Quando a quimioterapia metronômica é empregada (*protocolo antiangiogênico*), então o tumor deixa de ser clinicamente palpável em humanos, ou seja, atinge tamanho menor do que 10^9 células (Weinberg, 2008), situação esta que não ocorre para o regime convencional de tratamento, do *protocolo padrão*. 41
- 9 Redução percentual do tumor, para o *protocolo antiangiogênico* ($\eta = 500$) e *protocolo padrão* ($\eta = 0$), em função da dose de cada infusão (administração em ciclos). Condições iniciais: $N_1(0) = 2 \times 10^{10}$ células tumorais, $N_2(0) = 10^{12}$ células normais, $L_1(0) = 10^2$ células endoteliais, $Q(0) = 0$, e valores dos parâmetros contidos nas Tabelas 1 e 2. Há comportamento de saturação, indicando a existência de um limite para redução tumoral propiciado pela quimioterapia metronômica. A diminuição do tumor torna-se menos significativa à medida que a dose aumenta (o número de infusões e o tempo gasto na administração são fixos, então à medida que a velocidade de infusão aumenta, a dose total torna-se maior). 42
- 10 Dinâmica quimioterápica considerando-se ou não a dinâmica angiogênica e efeito antiangiogênico, em que $N_1(0) = 2 \times 10^{10}$, $N_2(0) = 10^{12}$, $L_1(0) = 10^2$ e $Q(0) = 0$. A simulação sem dinâmica angiogênica refere-se ao *caso limite* (sistema (39)) e parâmetros listados na Tabela 4. Para os outros dois casos restantes ($\eta = 0$ e $\eta = 500$), nos quais a angiogênese é considerada explicitamente (sistema (37)), utilizamos os parâmetros listados nas Tabelas 1 e 2. Sem efeito antiangiogênico ($\eta = 0$), praticamente não há diferença entre as dinâmicas com e sem angiogênese. 43

- 11 Evolução do tumor quando o paciente (humano) não é submetido ao tratamento (sistema (39) com $q(t) \equiv 0$). Condições iniciais: $N_1(0) = 10^9$ células tumorais ($\approx 1\text{cm}$ e clinicamente palpável) e $N_2(0) = 10^{12}$ células normais, em que os valores de r_1 , r_2 , k_1 , k_2 , α_1 e α_2 são dados na Tabela 4. Embora a simulação seja exibida até 4000 dias, dificilmente o paciente sobreviveria após, aproximadamente, 1500 dias, devido às complicações decorrentes de um tumor de 9×10^{11} células ($\approx 900\text{g}$). 48
- 12 Simulação numérica de tratamento quimioterápico neoadjuvante para o *protocolo padrão*. Condições iniciais: $N_1(0) = 2,4 \times 10^{10}$ células tumorais, $N_2(0) = 10^{12}$ células normais e $Q(0) = 0$, e valores dos parâmetros contidos na Tabela 4. O ciclo $T + \tau$ entre as infusões do medicamento é de 21 dias e o tempo τ de infusão é 3 horas (1/8 dia). A cada infusão, as células tumorais são eliminadas em proporção constante (morte celular logaritmica, *log-kill*), conceito este definido na página 5. 52
- 13 Tratamento quimioterápico neoadjuvante mal sucedido devido a administração de dose muito baixa (curva verde), em que a curva tracejada representa o *protocolo padrão*. Condições iniciais: $N_1(0) = 2,4 \times 10^{10}$ células tumorais, $N_2(0) = 10^{12}$ células normais e $Q(0) = 0$, e valores dos parâmetros listados na Tabela 4. O ciclo $T + \tau$ entre as infusões do medicamento é de 21 dias e o tempo τ de infusão 3 horas (1/8 dia). Dose da droga: 370 mg de ciclofosfamida; velocidade de infusão $q = 8 \times 370\text{mg}/\text{dia}$ 53
- 14 Comparação entre tratamento quimioterápico neoadjuvante para ciclo de 28 dias (curva ciano) e *protocolo padrão*, no qual o ciclo dura 21 dias. Condições iniciais: $N_1(0) = 2,4 \times 10^{10}$ células tumorais e $N_2(0) = 10^{12}$ células normais e $Q(0) = 0$; os valores dos parâmetros encontram-se na Tabela 4. Praticamente não há diferença de tamanho do tumor; do ponto de vista clínico tais protocolos resultam na mesma resposta do paciente à terapia. 54

Lista de Tabelas

Página

1	Parâmetros das simulações numéricas para câncer humano, considerando-se a dinâmica angiogênica.	33
2	Parâmetros das simulações numéricas para tratamento de câncer humano para administração contínua e administração em ciclos, considerando-se a dinâmica angiogênica.	38
3	<i>Protocolos padrão e antiangiogênico</i> para administração via intravenosa de ciclofosfamida (administração em ciclos).	39
4	Parâmetros das simulações numéricas para câncer humano, sem dinâmica angiogênica.	51

MODELAGEM MATEMÁTICA EM CÂNCER: DINÂMICA ANGIOGÊNICA E QUIMIOTERAPIA ANTI-NEOPLÁSICA

Autor: DIEGO SAMUEL RODRIGUES

Orientador: Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA

Co-orientadora: Prof^a Dr^a SUANI TAVARES RUBIM DE PINHO

RESUMO

Câncer é essencialmente caracterizado pelo crescimento desordenado de células que invadem órgãos e tecidos, sendo considerado atualmente um sério problema de saúde pública mundial. Apesar do atual e bem sucedido combate à doença, ainda permanecem em aberto questões relativas ao bom desempenho de suas modalidades de tratamento. Em particular, a quimioterapia anti-neoplásica carece de maior entendimento quantitativo e analítico. Assim sendo, propomos aqui um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias, com o intuito de analisar as estratégias de administração de agentes quimioterápicos. Focamos nossa investigação nos protocolos antiangiogênicos e, a fim de aproximar-se da prática clínica, utilizamos dados experimentais, quando disponíveis, para simulações numéricas. Frente às implicações do tratamento oncológico, nossos resultados indicam que a administração

de baixas doses e longos intervalos de tempo entre as dosagens estão relacionados ao fracasso terapêutico. Além disso, segundo o modelo proposto, a quimioterapia metronômica, se comparada ao regime convencional de tratamento, confere ao paciente um aumento de sobrevida. Por assim dizer, os protocolos antiangiogênicos podem ser uma alternativa aos pacientes oncológicos sem perspectiva de cura do câncer.

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

MATHEMATICAL MODELLING IN CANCER: ANGIOGENESIS DYNAMICS AND ANTINEOPLASTIC CHEMOTHERAPY

Author: DIEGO SAMUEL RODRIGUES

Adviser: Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA

Co-adviser: Prof^a Dr^a SUANI TAVARES RUBIM DE PINHO

SUMMARY

Cancer is essentially characterized by the uncontrolled growth of cells that invade organs and tissues and it is now considered a serious public health problem worldwide. Despite the current and successful fight against the disease, there are some important questions concerning the efficient performance of its treatment modalities. In particular, the anti-cancer chemotherapy requires further quantitative and analytical understanding. So, we described here a mathematical model of ordinary differential equations, in order to analyze the chemotherapeutic schedules. We focus our research on antiangiogenic schedule and, in order to get closer to clinical practice, we use some experimental data for numerical simulations. At the implications for cancer therapy, our results indicate that administration of low doses and longer intervals between doses are related to therapeutic failure. Moreover, according

to the model, metronomic chemotherapy, compared to the conventional treatment, gives the patient an increased survival. Thus, the antiangiogenic scheduling can be an alternative to cancer patients with no prospect of curing cancer.

Keywords: Cancer, Chemotherapy, Mathematical Modeling, Ordinary Differential Equations.

1 INTRODUÇÃO

Neste trabalho consideramos modelagem matemática em câncer e quimioterapia. Inicialmente, a abordagem é feita de modo a fundamentar o modelo proposto e, então, frente às implicações clínicas desta modalidade de terapia, prosseguimos à investigação quantitativa de protocolos quimioterápicos. Todavia, antes de apresentar a parte original desta pesquisa, vamos discorrer sobre conceitos biológicos, definições e modelos matemáticos clássicos em biomatemática.

1.1 Modelagem matemática

Quando a física é ensinada no ensino médio, simplificações são feitas em benefício do aprendizado do aluno: despreza-se o atrito, os fios são inextensíveis, a aceleração é constante, entre outras. Aos poucos, dentro de certas limitações, são incluídos mais detalhes nos fenômenos. Em modelagem matemática também, avança-se passo a passo.

Quanto ao nível de detalhes contemplados pelos modelos, se por um lado o reducionismo pode conduzir a previsões incompatíveis com as observações; de outro, a inclusão de muitos detalhes os tornam impraticáveis. A esse respeito, o princípio *Lex Parsimoniae* enuncia: *entia non sunt multiplicanda praeter necessitatem*, isto é, entidades não devem ser multiplicadas além da necessidade¹. Assim, somente o essencial deve ser incluído no modelo, e portanto simplificações e abstrações são inevitáveis.

¹Termodinâmica é um bom exemplo de uma teoria fenomenológica que permanece útil bem depois que conceitos mais básicos (mecânica estatística) foram construídos (Costa, 2003).

Após a escolha de uma abordagem metodológica adequada, o modelo é então formulado e inicia-se o processo de obtenção dos resultados. Até a formulação final (ao menos a teórica), frequentemente ocorrem pequenos acertos ou até alteração da metodologia. Finalmente, quando o modelo matemático é definido, prossegue-se à obtenção e análise dos resultados e, posteriormente, às comparações com dados experimentais, quando disponíveis. Caso haja discrepância entre simulações e experimento, o modelo é refutado. Todavia, se as previsões forem confirmadas, então este é aceito condicionalmente, pois embora haja evidências de sua validade, testes experimentais futuros podem negá-lo. Mesmo nas situações em que a modelagem é alimentada com dados desde a formulação, ainda assim o modelo pode ser falseado (Popper, 2007).

Quando há discordância entre teoria e experimento(s), então as hipóteses podem ser alteradas e o modelo reformulado. Assim, a modelagem matemática constitui-se por ser um processo cíclico, no qual um bom modelo é aquele que, através da descrição matemática do fenômeno, possibilita a tomada de decisão adequada. De fato, muitos problemas de ordem prática podem ser melhor entendidos através de modelos matemáticos. Curiosamente, tal problematização vem impulsionando avanços na própria matemática. Se na idade moderna coube a física inspirar tais avanços, nos dias de hoje tal papel cabe a biologia. Segundo Cohen (2004) *Mathematics is biology's next microscope, only better; biology is mathematics' next physics, only better.*

Embora a matemática tenha se mostrado importante em biologia populacional (Murray, 2002) e em epidemiologia, parecia pura imaginação aplicá-la ao estudo de câncer (Mackenzie, 2004). Atualmente, no entanto, modelagem matemática em câncer é uma linha de pesquisa em pleno desenvolvimento que permite descrever os mecanismos de surgimento e tratamento da doença. Nessa perspectiva, relata Gatenby (2009): “Os princípios para um bem-sucedido tratamento do câncer podem estar na dinâmica evolutiva de ecologia aplicada.”

1.2 Modelagem matemática e câncer

Em relação a incidência de câncer no Brasil, o Instituto Nacional de Câncer estimou 489.270 novos casos da doença para o ano de 2010, sendo os tipos mais incidentes no ser humano, à exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, os cânceres de próstata e de pulmão no sexo masculino e os cânceres de mama e de colo do útero no sexo feminino, acompanhando o mesmo perfil de magnitude observado no mundo (Brasil, 2010). Quanto à ocorrência da doença em âmbito mundial, um relatório da Organização Mundial da Saúde aponta que a América do Norte tem a maior porcentagem de diagnósticos de cânceres em adultos, seguido pela Europa Ocidental, Austrália e Nova Zelândia (Pisani et al., 2001). Segundo o oncologista matemático Gatenby (2009): “Pacientes e políticos aguardam ansiosamente e reivindicam cada vez mais uma ‘cura’ para o câncer. Mas tentar controlar a doença pode revelar-se um plano melhor do que esforços para curá-la”.

Uma das formas de tratamento do câncer é a quimioterapia anti-neoplásica, a qual envolve a administração de uma ou mais drogas, a fim de eliminar células tumorais. Almeja-se, nesta área, maximizar o efeito da droga no tumor (Krabs & Pickl, 2010) e minimizar efeitos colaterais, como por exemplo, náuseas e vômitos, experimentados por aproximadamente 25% dos pacientes (Burish et al., 1987). Nessa perspectiva, Habr-Gama et al. (2008) relatam que a aplicação conjunta da radioterapia e da quimioterapia eliminou completamente alguns tumores retais, cura esta obtida sem intervenção cirúrgica.

Apesar do sucesso da quimioterapia e dos avanços em biologia do câncer, ainda permanecem em aberto questões importantes como a determinação de protocolos ótimos de tratamento quimioterápico e, quando aplicável, se a quimioterapia deve preceder a cirurgia ou vice-versa. Tais questões necessitam de melhor entendimento quantitativo e analítico, sendo os modelos matemáticos uma ferramenta de grande valia. Para tanto, devem ser levadas em conta as recentes pesquisas de caráter biológico, para que não haja dissociação entre pesquisa em câncer e modelagem matemática de câncer, tal como ocorre nos dias de hoje (Komarova, 2005).

Atualmente, os modelos matemáticos permeiam a pesquisa em câncer. Por exemplo, R. Fister² estuda modelos de controle ótimo que fornecem aos médicos momentos apropriados para tratamento com drogas; C. Panetta³ usa sistemas de equações diferenciais para prever a resposta de um paciente para um dado regime de droga; J. D. Murray e K. R. Swanson⁴ desenvolvem estudos de um modelo de tumor cerebral utilizando anatomia tri-dimensional do cérebro; M. A. J. Chaplain⁵ estuda o crescimento de tumores sólidos, angiogênese e metástase (Mackenzie, 2004).

Frente a complexidade do câncer, a construção de modelos matemáticos da doença é pensada atualmente como um grande desafio. Diversas metodologias têm sido empregadas, sendo que, na matemática, destacam-se: equações diferenciais (Gatenby, 1996; Pinho et al., 2002), autômatos celulares (Reis et al., 2009), otimização (Panetta & Fister, 2003) e modelagem multi-escala (Stamatakis et al., 2010). Independentemente da abordagem adotada, certamente a associação entre teoria e experimentação provê melhores resultados (Komarova, 2005), em que experimentos guiam teoria(s) e teorias conduzem experimento(s) (Byrne et al., 2006; Araujo & McElwain, 2004). Diante de tal associação, Skipper et al. (1964) levantam a hipótese de que células tumorais são eliminadas em proporção constante, a cada infusão de agente quimioterápico (morte celular logaritmica). Para tanto, os autores elaboraram um experimento no qual foram inoculados diferentes tamanhos de tumores em grupos de ratos (contendo, cada um, por volta de 10 indivíduos) e após 24 horas, cada animal recebeu uma única dosagem de determinada droga, sendo posteriormente computada a fração média de células tumorais sobreviventes em cada grupo. Por meio dos dados desse experimento, Skipper et al. (1964) obtiveram valor próximo de um para a razão entre as porcentagens de células tumorais sobreviventes do maior e do menor inóculo, indicando que cada dose administrada elimina aproximadamente o mesmo percentual de células tumorais (em especial, os

²*Murray State University/Estados Unidos.*

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

⁴*University of Washington/Estados Unidos.*

⁵*University of Dundee/Escócia.*

autores constataram uma redução tumoral de dois a três logs⁶). No que diz respeito a quimioterapia, o trabalho de Skipper et al. (1964) permanece sendo o mais influente em oncologia matemática (Gilewski & Norton, 2008), ainda nos dias de hoje. Assim sendo, abordaremos a hipótese de morte celular logaritmica através da modelagem matemática.

Na seção a seguir, introduzimos alguns conceitos fundamentais utilizados em oncologia (Weinberg, 2008), de modo a situar as questões aqui abordadas.

1.3 Conceitos de biologia tumoral

Quanto ao tamanho de tumores humanos, apresentamos na Figura 1 informações sobre ordem de grandeza de tumores humanos.

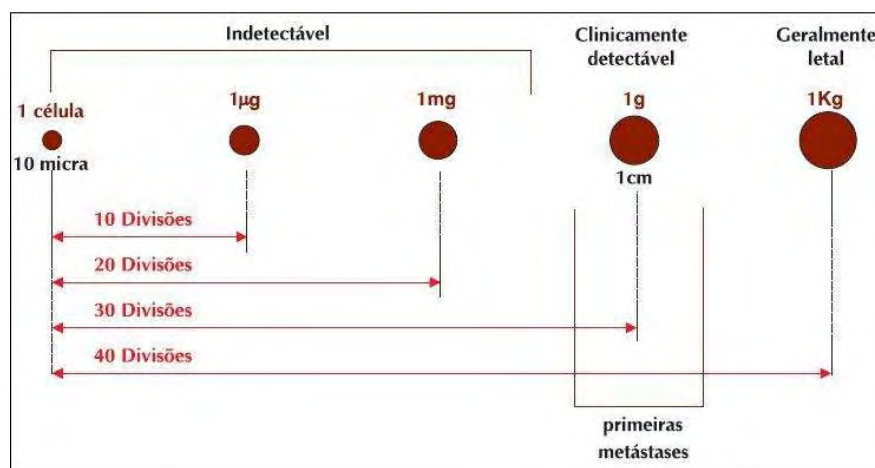


Figura 1: Dimensões do tumor, segundo a divisão celular, para humanos. À medida que ocorrem mais divisões, o tempo de duplicação da massa tumoral diminui, causando assim inibição de crescimento do tumor. Adaptado de Brasil (2008), com dados extraídos de Schaebel (1975).

Destacamos os seguintes conceitos fundamentais para o entendimento da biologia do câncer:

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

- Câncer: caracterizado por crescimento celular descontrolado, cuja causa está relacionada ao genótipo do indivíduo e/ou ao meio.
- Neoplasias: correspondem às formas de câncer não-controladas.
- Tumor: aumento de volume dos tecidos que pode ou não ser provocado por uma proliferação neoplásica verdadeira.
- Tumor benigno: tumor no qual as células mutantes permanecem contidas dentro de um único local, com uma fronteira de células normais bem definida.
- Tumor maligno: nesse tipo de tumor as células mutantes se misturam com as células normais. Este tipo constitui o câncer.
- Metástase: formação de um novo tumor a partir de outro, mas sem continuidade física entre os sítios tumorais.
- Células endoteliais: células que constituem o interior dos vasos sanguíneos, especialmente os capilares.
- Angiogênese tumoral: processo de neovascularização no qual as células tumorais estimulam a formação de novos vasos sanguíneos. Dada a sua importância, vejamos esse processo detalhadamente.

Angiogênese é o crescimento de novos vasos sanguíneos a partir dos pré-existentes⁷ e, quando associada a tumores, é chamada angiogênese tumoral. Folkman (1971) evidenciou esta linha de pesquisa ao mostrar a relevância da neovascularização para o desenvolvimento de tumores. Ainda segundo este mesmo autor (Folkman, 2002), crescimento tumoral invasivo e metástase não ocorrem sem angiogênese.

⁷A angiogênese ocorre em vários processos fisiológicos, que não são necessariamente maléficos, como por exemplo, cicatrização de feridas e embriogênese.

No processo angiogênico, o estado proliferativo normal das células endoteliais é alterado, e o tumor vasculariza-se⁸ através da liberação de fatores angiogênicos tumorais (*Tumoral Angiogenic Factors*, TAF). Tais substâncias provocam a formação de brotos capilares voltados ao tumor, conforme exibido na Figura 2. A falta de oxigênio (hipóxia) representa um sinal para o início dos mecanismos moleculares e celulares, responsáveis por desencadear a neovascularização através de fatores de crescimento do endotélio vascular (*Vascular Endothelial Growth Factors*, VEGF).



Figura 2: Angiogênese tumoral. O brotamento dos capilares é produzido por estímulos angiogênicos, via VEGF (Bussolino et al., 2003). A neovascularização pode contornar limitações de difusão de oxigênio e também restrições de troca de nutrientes, ambas presentes em tumores avasculares (Kerbel, 2000). Figura extraída de: <http://www.biodigital.com/medical-animation.aspx>; acessada em 7 jan. 2011.

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

A seguir, discorreremos sobre fundamentos relacionados ao tratamento quimioterápico.

⁸Conforme comentado anteriormente, tumores em fase pré-vascular têm diâmetro de 1 a 2mm, no máximo (Kerbel, 2000).

1.4 Conceitos de quimioterapia anti-neoplásica

As classificações e conceitos apresentados a seguir foram extraídos de Brasil (2008).

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

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

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

- Curativa – Objetiva a erradicação de evidências da neoplasia⁹. É utilizada, por exemplo, em leucemias agudas.
- Paliativa – Visa melhorar a qualidade de vida do paciente, minimizando os sintomas decorrentes da proliferação tumoral, aumentando seu tempo de sobrevida em função de uma redução do número de células neoplásicas.
- Potencializadora – Quando utilizada simultaneamente à radioterapia, no sentido de melhorar a relação dose terapêutica/dose tóxica do tratamento com irradiação, objetiva, principalmente, potencializar o efeito dos anti-neoplásicos no local irradiado e, conceitualmente, não interfere no efeito sistêmico do tratamento. É empregada, por exemplo, em tratamentos de tumor de pulmão.
- Adjuvante – Quando é realizada posteriormente ao tratamento principal, quer seja cirúrgico ou radioterápico. Tem por finalidade eliminar a doença residual metastática

⁹O câncer não é detectável abaixo de um certo limite clínico.

potencial, indetectável, porém presumida existente. É indicada, por exemplo, para tratar tumores de mama, ovário, cólon e reto.

- Neoadjuvante – Quando é realizada previamente ao tratamento principal, quer seja cirúrgico ou radioterápico. Objetiva tanto a redução do volume tumoral quanto a eliminação de metástases não-detectáveis clinicamente ou, eventualmente, formadas no momento de manipulação cirúrgica. Pode ser usada, por exemplo, em sarcomas e tumores de mama avançados.

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

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

1.4.1 Protocolos antiangiogênicos de quimioterapia anti-neoplásica

A angiogênese é um artifício fundamental que os tumores possuem para prover seu desenvolvimento. Conseqüentemente, nos últimos anos, grande parte das pesquisas têm sido direcionadas para o estudo de terapias antiangiogênicas. Tais tratamentos consistem em administrar drogas desenvolvidas especificamente para agir sobre as células endoteliais e inibir a angiogênese, como modelado matematicamente por Hahnfeldt et al. (1999). Todavia, o efeito de inibição vascular também pode ser obtido através de determinados protocolos quimioterápicos antiangiogênicos, os quais consistem em administrar agentes quimioterápicos que *não são* drogas antiangiogênicas, mas que provocam tal efeito se o intervalo entre suas respectivas administrações for relativamente curto¹⁰. Diante do emprego desta forma de terapia, também chamada quimioterapia metronômica¹¹ (Kerbel & Kamem, 2004), Browder et al. (2000) relatam a eliminação de carcinoma pulmonar de Lewis em ratos, fato este que não ocorreu no referido estudo quando o protocolo convencional foi empregado.

Apesar de nos esquemas de tratamento antiangiogênicos a dose cumulativa da droga ser frequentemente mais baixa, em alguns casos são utilizadas doses superiores àquelas da terapia em regime convencional, especialmente em alguns estudos pré-clínicos que buscam aumento de sobrevida (Bello et al., 2001; Man et al., 2002). Diferentemente da quimioterapia em dose densa (convencional), na qual as células tumorais são o alvo, a quimioterapia metronômica tem por objetivo eliminar as células endoteliais responsáveis pela neovascularização do tumor.

Em posse dos fundamentos biológicos e de quimioterapia já apresentados, elaboramos, a seguir, revisão e discussão de modelos matemáticos em câncer, bem como sobre modelagem farmacocinética e farmacodinâmica.

¹⁰Por exemplo, intervalo de seis dias constitui um esquema antiangiogênico, enquanto para o protocolo convencional este valor é normalmente de 21 dias (Browder et al., 2000).

¹¹O termo *metronomic chemotherapy* apareceu pela primeira vez no artigo de Hanahan et al. (2000).

2 MODELOS MATEMÁTICOS EM CÂNCER E FARMACOLOGIA: REVISÃO BIBLIO- GRÁFICA

Apresentamos nesta seção modelos matemáticos de crescimento tumoral via equações diferenciais ordinárias. Assumimos, em tal abordagem, que os parâmetros são constantes (exceto quando há dependência explícita do tempo) e que suas respectivas variâncias podem ser negligenciadas. Optamos por utilizar o número de células como variável de interesse, embora a formulação para volume ou massa tumoral seja idêntica. Incluímos também subseções sobre modelagem farmacocinética e farmacodinâmica, com a finalidade de fundamentar o modelo introduzido no capítulo posterior.

2.1 Crescimento de tumores sólidos homogêneos

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

$$\frac{dN}{dt} = rN, \quad (1)$$

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

O modelo descrito pela equação (1) possui algumas hipóteses implícitas, são elas: ausência de estrutura espacial, N é suficientemente grande a ponto de ser tratado como uma variável contínua, as células tumorais se dividem a uma taxa constante e de forma não sincronizada e não há estocasticidade demográfica ou ambiental.

A versão discreta de tal modelo é atribuída a Malthus (1798), que em seu estudo cita que, uma população, se não controlada, cresce segundo uma razão geométrica. Mas qual a relação entre o crescimento tumoral e essa afirmação?

Supondo que o crescimento tumoral ocorra de acordo com uma razão geométrica, então após um tempo Δt tem-se que

$$N(t + \Delta t) = d N(t), \quad (2)$$

ou seja, a população de células tumorais no instante $t + \Delta t$ é proporcional a própria população no instante de tempo t , em que d é a razão da progressão geométrica. Subtraindo $N(t)$ dos dois lados de (2) e posteriormente dividindo ambos os lados da igualdade por Δt , tem-se que

$$\frac{N(t + \Delta t) - N(t)}{\Delta t} = \frac{(d - 1)}{\Delta t} N(t). \quad (3)$$

Para $\Delta t \rightarrow 0$ e $N(t)$ uma função diferenciável, identifica-se o lado esquerdo de (3) como uma derivada, e então definindo $(d - 1)/\Delta t \equiv r$ obtém-se (1).

Pelo modelo de Malthus, é esperado que a equação (1) apresente crescimento ilimitado das células tumorais, já que não há restrições de crescimento, isto é, todos os recursos necessários são considerados disponíveis e em abundância. Resolvendo-se (1) para $N(t = 0) = N_0 > 0$, número inicial de células tumorais, encontra-se

$$N(t) = N_0 e^{rt}, \quad (4)$$

que resulta em crescimento exponencial, sendo portanto ilimitado.

Assim sendo, a lei exponencial não explica a saturação observada no crescimento de tumores. Por essa razão, tal modelo é válido apenas para tumores

avasculares, nos quais a angiogênese não tenha ocorrido, os quais segundo Kerbel (2000) possuem, no máximo, em torno de 1 a 2mm de diâmetro.

Sabe-se que as células tumorais competem entre si por recursos vitais e oxigênio. Verhulst (1838) e Lotka (1925)¹² propuseram um modelo de dinâmica populacional que contempla tal interação, dado por

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{K}\right), \quad (5)$$

em que $K > 0$ é a capacidade suporte da população tumoral e $\left(1 - \frac{N}{K}\right)$ representa a competição intraespecífica. Para $K \gg N$, $\frac{N}{K} \ll 1$ e tem-se que a equação (5) reduz-se a (1).

Ao resolver a equação (5), por separação de variáveis, obtém-se

$$N(t) = \frac{K}{1 + \left(\frac{K}{N_0} - 1\right) e^{-rt}}, \quad (6)$$

em que $\lim_{t \rightarrow +\infty} N(t) = K$, indicando saturação de crescimento.

Embora tal solução contemple inibição de crescimento, sua simetria em relação ao ponto de inflexão $N = \frac{K}{2}$ confere ao modelo logístico pouca flexibilidade no ajuste de dados experimentais (Byrne, 2003). Assim, pode-se pensar num modelo mais geral, o modelo logístico generalizado, dado por

$$\frac{dN}{dt} = \frac{r}{\theta} N \left(1 - \frac{N}{K}\right)^\theta, \quad (7)$$

no qual o valor de θ define a rapidez na qual a saturação é atingida. A solução¹³ de (7) é dada por

$$N(t) = K \left(\frac{1}{1 + \left(\left(\frac{K}{N_0}\right)^\theta - 1\right) e^{-rt}} \right)^{\frac{1}{\theta}}. \quad (8)$$

¹²A formulação original deste modelo é de Verhulst (1838), mas a formulação aqui apresentada é atribuída a Lotka (1925).

¹³Obtida identificando (7) como uma equação de Bernoulli e aplicando as substituições necessárias.

Na equação (7), se $\theta = 1$ obtém-se (5), o modelo logístico. Por outro lado, se $\theta \rightarrow 0^+$, utilizando o limite fundamental $\lim_{x \rightarrow 0} \frac{\kappa^x - 1}{x} = \ln \kappa$, tem-se o modelo Gompertz dado por

$$\frac{dN}{dt} = -rN \ln \left(\frac{N}{K} \right). \quad (9)$$

Um modelo ainda mais versátil que (7), desenvolvido por von Bertalanffy (1938) é

$$\frac{dN}{dt} = \zeta N^\varphi - \rho N^\xi, \quad (10)$$

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

Como o volume V do tumor é proporcional ao número de células, de modo a quantificar o metabolismo tumoral, pode-se reescrever a equação (10) como

$$\frac{dV}{dt} = \zeta V^\varphi - \rho V^\xi, \quad (11)$$

em que ζV^φ representa o anabolismo (crescimento tumoral, via síntese de substâncias) e $-\rho V^\xi$, o catabolismo (diminuição tumoral, via consumo de substâncias). Quanto maior a área superficial S do tumor, maior a difusão de oxigênio e nutrientes através de sua superfície, donde resulta que o crescimento tumoral é proporcional a área de sua superfície. Já o consumo de substâncias é proporcional ao volume tumoral V , implicando que, quanto maior for o tamanho do tumor, maior será o consumo de nutrientes e oxigênio. Assim, segundo as considerações anteriores, $\zeta V^\varphi \propto S$ e $\rho V^\xi \propto V$. Para um tumor esférico de raio r tem-se que $V \propto r^3$ e $S \propto r^2$, resultando em $S \propto V^{\frac{2}{3}} \propto r^2$. Assim, $\varphi = \frac{2}{3}$ pois $\zeta V^\varphi \propto S \propto V^{\frac{2}{3}}$, e $\xi = 1$ pois $\rho V^\xi \propto V^1$. Neste caso, denomina-se a equação (11) como *surface rule model*.

Diante dos modelos de crescimento tumoral apresentados, é natural questionar qual é o mais compatível com dados experimentais. Spratt et al. (1996), em um estudo com 113 pessoas, concluem que o modelo logístico generalizado é o que melhor ajusta os dados de câncer de mama. Michelson et al. (1987) mostram

que o modelo Gompertz fornece o melhor ajuste para crescimento volumétrico de tumores *in vivo*, em quatro das cinco populações de células tumorais estudadas¹⁴ pelos autores. Vaidya & Alexandro-Jr. (1982), comparando a doença em humanos e ratos, apontam que o modelo logístico é mais robusto no ajuste dos dados de todas as sete pessoas participantes do estudo, enquanto em sete dos dez casos relatados em ratos o modelo de von Bertalanffy é o melhor. Por conseguinte, é difícil provar que o crescimento de tumores segue uma lei universal (Retsky, 2004). Notamos que o modelo gompertziano, apesar de menos versátil do que os demais, ainda é o mais empregado para descrever dados de crescimento de tumores malignos (Bajzer & Pavlovic, 1996). Ainda não há justificativa unânime sobre tal predominância (Britton, 2002; Bajzer & Pavlovic, 1996), sendo necessárias maiores investigações.

Embora atualmente não se tenha uma lei universal de crescimento de tumores, resultados experimentais, como os citados anteriormente, mostram comportamento sigmóide para as curvas de crescimento tumoral. Assim, ainda que na área biológica a medição de quantidades não seja uma tarefa fácil, revela-se a importância de se comparar resultados matemáticos e experimentais.

Nessa perspectiva, assim como as células de cada tecido do corpo humano, cada tipo de tumor possui um valor característico r de taxa de crescimento, obtido através de dados experimentais *in vitro* ou *in vivo*, ou, ainda, relacionando-o com o tempo de duplicação de tamanho do tumor. Em um tumor em fase exponencial de crescimento, utilizando-se (4), $N(0) = N_0$ e para o tempo t_d de duplicação, $N(t_d) = 2N_0$, resultando em $2N_0 = N_0 e^{rt_d}$. Logo, r é dado por

$$r = \frac{t_d}{\ln 2}. \quad (12)$$

Sobre a ordem de grandeza das células tumorais, sabe-se que um tumor é visível aos raios X quando possui 10^8 células (Weinberg, 2008), clinicamente palpável em humanos a partir de 10^9 células $\approx 1\text{g}$ (Weinberg, 2008), que pessoas com a doença não sobrevivem após o tumor atingir por volta de 10^{12} células $\approx 1\text{kg}$

¹⁴Duas subpopulações clonais de um adenocarcinoma de cólon humano foram utilizadas para produzir tumores sólidos em ratos.

(Weinberg, 2008; Spratt et al., 1996) e que um homem adulto possui aproximadamente 5×10^{13} células¹⁵. Considerando tais informações e para comparar os modelos ora apresentados, exibimos, na Figura 3, uma simulação numérica de crescimento tumoral, em que utilizamos para r o valor médio obtido por Spratt et al. (1996) para metástases pulmonárias em humanos¹⁶.

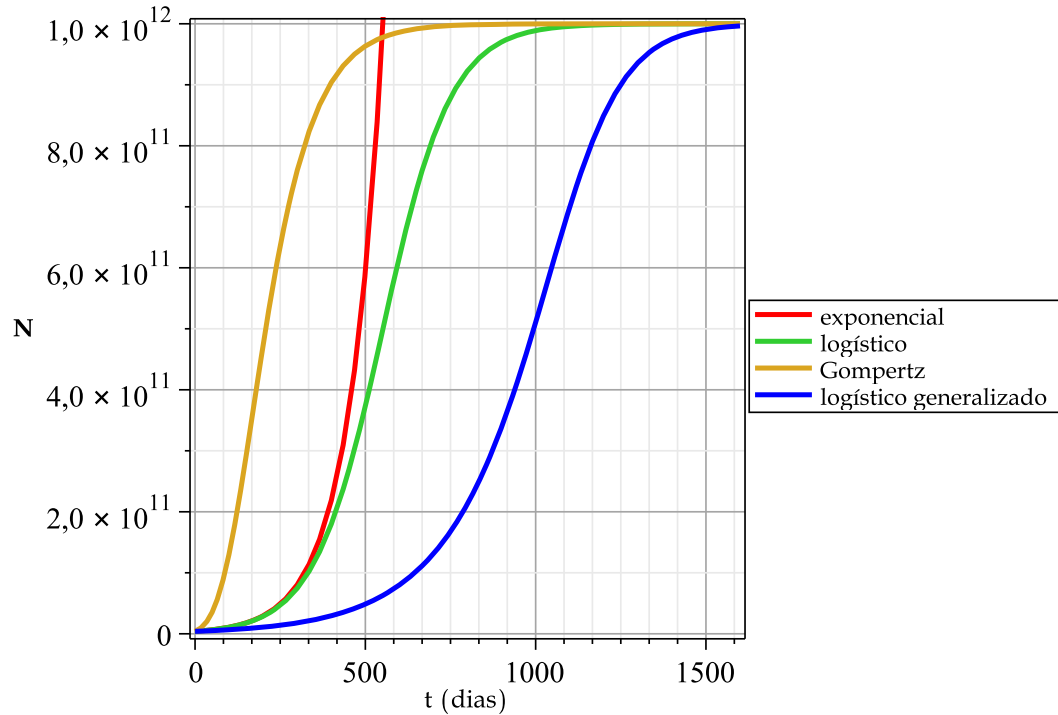


Figura 3: Crescimento de tumor em humanos segundo os modelos exponencial, logístico, Gompertz e logístico generalizado, em que $r = 10^{-2}/\text{dia}$ (Spratt et al., 1996), $K = 10^{12}$ células (Weinberg, 2008; Spratt et al., 1996), $N(0) = 4 \times 10^9$ células, e para o modelo logístico generalizado $\theta = 2$. O modelo logístico e o modelo exponencial são indistinguíveis no início da dinâmica.

¹⁵Esta estimativa considera que 10^9 células $\approx 1\text{g}$ (Schaebel, 1975).

¹⁶Tal estudo contemplou 58 homens e 60 mulheres, em que não houve diferença significativa ao nível de 5% entre as médias de taxa de crescimento tumoral de cada sexo. Os dados foram coletados na fase de crescimento exponencial do tumor, ou seja, quando o tempo de duplicação do tumor é aproximadamente constante.

2.2 Modelos matemáticos em farmacologia

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

Apresentamos, a seguir, um estudo de modelagem farmacocinética baseado em Bellman (1983). Contudo, interessa-nos não somente estudar a variação na quantidade de droga, mas também a farmacodinâmica. Para tanto, incluímos ainda um modelo de resposta a droga de Hoppensteadt & Murray (1981), que, apesar de não ter sido concebido especificamente no contexto da farmacologia oncológica, fornece suporte para o entendimento da saturação do efeito resposta à droga.

Farmacocinética

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

$$c(t + dt) = c(t) - \gamma c(t)dt + u(t)dt, \quad (13)$$

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

$$c(t + dt) \approx c(t) + \frac{dc(t)}{dt}dt, \quad (14)$$

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

ordem. Substituindo-se (14) em (13), resulta

$$\frac{dc(t)}{dt} = u(t) - \gamma c(t), \quad (15)$$

com $c(0) = c_0$ (na prática, $c_0 = 0$). Via fator integrante, a solução de (15) é dada por

$$c(t) = e^{-\gamma t} \int_0^t e^{\gamma s} u(s) ds. \quad (16)$$

Quanto ao valor de γ , este pode ser obtido em (15), para $u(t) \equiv 0$, de forma análoga ao cálculo da taxa de crescimento (ver equação (12)), resultando em

$$\gamma = \frac{t_{1/2}}{\ln 2}, \quad (17)$$

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

Comentários em detalhes sobre a aplicação da equação (17) serão feitos no próximo capítulo. Antes, vejamos a resposta a droga considerando-se cinética de primeira ordem, a qual aplica-se a quimioterapia anti-neoplásica (Buick, 1994).

Farmacodinâmica

Em geral, é a ligação de sítios específicos que provoca a resposta farmacológica no indivíduo. Sejam $A(t)$ e $I(t)$ o número de sítios ativos (livres) e inativos (ligados), respectivamente. Considerando-se que nenhum sítio é criado, então $A(t) + I(t) = n$. A partir de tais considerações, Hoppensteadt & Murray (1981) propuseram o seguinte modelo:

$$\begin{cases} \frac{dA}{dt} = \alpha I - \beta Ac, \\ \frac{dI}{dt} = \beta Ac - \alpha I, \end{cases} \quad (18)$$

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

sítios livres (ativos) tem-se que

$$r(t) = i c(t) A(t), \quad (19)$$

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

$$\bar{A} = \frac{\alpha n}{\alpha + \beta c}, \quad (20)$$

$$\bar{I} = \frac{\beta n c}{\alpha + \beta c}. \quad (21)$$

Conseqüentemente, a resposta a droga é dada por

$$r = \frac{i \alpha n c}{\alpha + \beta c}, \quad (22)$$

a qual caracteriza-se por um resposta funcional do tipo Michaelis-Menten, saturando em $r_{\max} = \frac{i \alpha n}{\beta}$ para grandes valores de c . Combinando-se (21) e (22) pode-se escrever ainda que $r = \frac{i \alpha \bar{I}}{\beta}$, ou seja, a resposta a droga é proporcional ao número de sítios ligados. A equação (22) modela saturação de modo apropriado: acima de uma certa quantidade de droga, a morte celular independe da quantidade de droga.

No contexto de modelagem em câncer, Aroesty et al. (1973) mostraram que tal saturação permite descrever dinâmica tumoral sobre quimioterapia ciclo-inespecífica. A equação (22) engloba ainda tratamentos com drogas ciclo-específicas, desde que a droga utilizada atue principalmente em uma fase do ciclo celular que gaste quase o tempo total do ciclo de divisão, de modo que a especificidade da droga possa ser negligenciada.

3 OBJETIVOS

Frente às implicações do tratamento oncológico, esta pesquisa tem por finalidade analisar matematicamente as estratégias de administração de quimioterapia, com enfoque nos protocolos antiangiogênicos. A fim de aproximar-se da prática clínica, utilizamos, quando disponíveis, dados experimentais relativos a seres humanos. Além disso, objetivamos conferir ao modelo proposto resultados matemáticos ao menos coerentes com as observações biológicas, de modo a integrar modelagem matemática e pesquisa em câncer.

No capítulo que se segue, propomos um modelo que considera ação antiangiogênica da quimioterapia metronômica. No capítulo 5, analisamos, sob certas condições, situação biológica na qual a dinâmica angiogênica não precisa ser necessariamente levada em conta e, além disto, investigamos, via modelagem matemática, motivos que levam ao fracasso clínico da quimioterapia anti-neoplásica.

4 MODELO MATEMÁTICO DE QUIMIO- TERAPIA ANTI-NEOPLÁSICA SOB DINÂMICA ANGIOGÊNICA

Embora a poliquimioterapia seja largamente empregada nos dias de hoje e também tenha gerado avanços no tratamento de câncer, quantitativamente pouco se conhece sobre o efeito combinado de drogas. Por exemplo, um agente quimioterápico pode potencializar o efeito de outro¹⁷, o que implica em respostas terapêuticas nem sempre aditivas. Assim sendo, compreendemos aqui tratamentos nos quais há administração de apenas *um* dado agente quimioterápico (monokuimioterapia). Especialmente, escolhemos as drogas *ciclo-inespecíficas*, pois estas são mais dose-dependentes do que as ciclo-específicas e, além disto, porque atuam igualmente sobre as células proliferativas e não proliferativas do tumor, as quais são indistintas perante o modelo apresentado. Assumimos, ainda, que no instante inicial da dinâmica a população de células normais é dominante sobre as células tumorais.

Dentre as modalidades de quimioterapia, abordamos somente a *neoadjuvante*, pois neste tratamento utiliza-se somente drogas. Para outras terapias teríamos que englobar mais efeitos, como, por exemplo, os provenientes da radioterapia e da cirurgia. Por simplicidade, negligenciamos resistência do tumor à droga e possíveis mudanças na resposta farmacológica no decorrer do tratamento.

¹⁷Por exemplo, segundo Bonassa (1992), o emprego individual de ciclofosfamida ou doxorubicina, ocasiona 30% de resposta favorável em pacientes portadoras de câncer de mama avançado, enquanto a administração conjunta provoca 70 a 80%.

Quanto à angiogênese, vamos considerá-la explicitamente no modelo, de modo a representar a taxa de variação do número de células endoteliais. Para definir tal equação, nos baseamos em Hahnfeldt et al. (1999), os quais apresentam, essencialmente, um modelo de equações diferenciais ordinárias para crescimento de tumor sob fatores inibidores (TIF) e estimuladores (TAF) angiogênicos, em que, à medida que o tumor produz tais fatores, a capacidade suporte tumoral é alterada. Tal modelo é construído a partir de dados experimentais e deduções teóricas, e os resultados obtidos são clinicamente plausíveis.

Protocolos antiangiogênicos já foram abordados via modelagem matemática (Hahnfeldt et al., 2003; d’Onofrio & Gandolfi, 2004; Phipps, 2009). No entanto, não encontramos modelos de equações diferenciais que tratem simultaneamente de quimioterapia metronômica, angiogênese, e que considerem ainda o compartimento das células normais e sua respectiva competição com as células tumorais. Assim sendo, incluímos as células normais no modelo proposto, pois estas são afetadas pela droga e determinam o limite de dose. Consideramos ainda competição *interespecífica* entre células normais e tumorais e que, na ausência desta, cada população celular cresce até certo limiar.

Denotando-se o número de células tumorais e normais por N_i ($i = 1, 2$), a capacidade suporte devida à angiogênese por L_1 e a quantidade do agente quimioterápico por Q , propomos o seguinte modelo:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 f_1(N_1, L_1) - g_1(N_1, N_2, L_1) - h_1(N_1, Q), \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 f_2(N_2) - g_2(N_1, N_2, L_1) - h_2(N_2, Q), \\ \frac{dL_1}{dt} = m(L_1) + n(N_1, L_1) - p(N_1, L_1) - h_3(L_1, Q), \\ \frac{dQ}{dt} = q(t) - u(N_1, N_2, Q), \end{array} \right. \quad (23)$$

em que o índice $i = 1$ diz respeito à população de células tumorais e $i = 2$ às normais; r_i denota a taxa de crescimento das populações tumoral e normal; $f_i(\cdot) \geq 0$ representa inibição devido à competição *intraespecífica*; $g_i(\cdot) \geq 0$ representa a competição *interespecífica* entre células tumorais e normais; $h_j(\cdot) \geq 0$ ($j = 1, 2, 3$) é a interação de cada população celular com a droga, em especial, a função h_3 modela o *efeito antiangiogênico* da quimioterapia metronômica; $n(\cdot) \geq 0$ modela a capacidade do tumor induzir vascularização, portanto relaciona-se ao TAF; e $p(\cdot) \geq 0$ diz respeito aos fatores inibidores (TIF). O fluxo de infusão do agente quimioterápico é modelado pela função q , definida em $[0, \infty)$, satisfazendo $q(\cdot) \geq 0$; e $u(\cdot) \geq 0$ modela a excreção da droga. A função $m(\cdot) \geq 0$ diz respeito à proliferação de células endoteliais no interior do tumor e à migração das células vasculares da região peritumoral para dentro do tumor (d'Onofrio & Gandolfi, 2004). Todos os parâmetros do modelo são positivos.

Quanto às condições iniciais, temos que $Q(0) = 0$, pois no instante inicial a droga ainda não está interagindo com as células. As outras condições são tais que $N_1(0) > 0$ e $N_2(0) > 0$, já que a quimioterapia só ocorre se o tumor for diagnosticado.

Sobre o tratamento, há situações nas quais o medicamento é infundido ininterruptamente por alguns dias (Baxter, 2005). Se tal administração se dá a uma taxa constante, então $q(t) = q > 0$. Entretanto, na maioria dos protocolos, administra-se droga(s) em intervalos de tempo fixos e assim $q(t)$ é uma função periódica. Neste último caso, como o tempo gasto na infusão é muito menor que o

tempo total de tratamento do paciente, admitimos que a droga interage imediatamente com o tumor. Denominamos estas duas situações como:

1. **Administração contínua**

$$q(t) = q \text{ (constante)} > 0.$$

2. **Administração em ciclos**

Nesta forma de administração, cada ciclo¹⁸ dura normalmente três ou quatro semanas, seguido por um período de descanso, no qual o quimioterápico não é administrado¹⁹. De acordo com Martin & Teo (1993), definimos a velocidade de infusão da seguinte forma:

$$q(t) = \begin{cases} q > 0, & n \leq t < n + \tau, \\ 0, & n + \tau \leq t < n + T, \end{cases} \quad (24)$$

em que $T + \tau$ é o ciclo (período entre o início das infusões), $n = 0, T, 2T, \dots$ e τ é tempo de infusão, de modo que $T \gg \tau$.

Como temos em vista não só os resultados analíticos, mas também os numéricos, então faz-se necessário explicitar em (23) quem são as funções f_i, g_i, h_j, m, n, p e u . Embora as escolhas destas funções possam parecer totalmente independentes, elas não são, pois devem ser tais que o modelo prediga fatos e simulações numéricas observáveis. Exatamente destas é que dependem os pontos de equilíbrio, os quais devem ao menos descrever as situações de cura e coexistência entre células tumorais e normais. Deste modo, as funções introduzidas a seguir são não apenas justificadas de imediato, mas parte delas decorre das observações clínicas, aqui representadas pelos resultados analíticos e numéricos do modelo. A despeito de nos pautarmos nos dados experimentais, apresentamos as soluções de equilíbrio, bem como os diagramas de fase.

¹⁸Ciclo é definido como período após o qual o protocolo de tratamento se repete.

¹⁹Protocolos de tratamento são estabelecidos dessa forma, para que o paciente possa se recuperar a cada sessão de quimioterapia.

4.1 Modelo matemático para câncer não tratado

Para obter um modelo para o caso não tratado a partir do modelo geral, basta escolher $q(t) \equiv 0$ em (23), já que $Q(0) = 0$. Quanto às funções f_i e g_i , escolhemos:

$$f_1(N_1, L_1) = 1 - \frac{N_1}{k + L_1}, \quad (25)$$

$$f_2(N_2) = 1 - \frac{N_2}{k_2}, \quad (26)$$

$$g_1(N_1, N_2, L_1) = r_1 \frac{\alpha_1}{k + L_1} N_1 N_2, \quad (27)$$

$$g_2(N_1, N_2, L_1) = r_2 \frac{\alpha_2}{k_2} N_1 N_2, \quad (28)$$

sendo α_i o coeficiente de competição referente à população i , k a capacidade suporte tumoral na fase pré-vascular, e k_2 a capacidade suporte das células normais. A função g_1 engloba os mecanismos de defesa do paciente, incluindo a resposta imune; g_2 modela efeitos negativos do tumor ao tecido normal, tais como degradação da matriz extracelular e mudanças microambientais (Gatenby, 1996). Para as funções f_1 e f_2 pressupomos crescimento logístico para as células normais e tumorais pois, conforme apresentado no capítulo 2, embora o modelo logístico não seja o único utilizado em crescimento tumoral, este representa uma das possibilidades de escolha. Além disto, conforme apresentado na revisão, Vaidya & Alexandro-Jr. (1982) relatam circunstância na qual o modelo logístico é o mais adequado para o ajuste de dados de crescimento para humanos, aos quais dirigimos o enfoque deste trabalho.

Para modelar a variação temporal das células endoteliais, escolhemos

$$m(L_1) = \sigma L_1, \quad (29)$$

$$n(N_1, L_1) = \phi N_1, \quad (30)$$

$$p(N_1, L_1) = \omega L_1 N_1^\chi, \quad (31)$$

em que $m(L_1)$ definida em (29) foi proposta por d'Onofrio & Gandolfi (2004) e as funções $n(N_1)$ e $p(N_1, L_1)$ para $\chi = 2/3$, dadas pelas equações (30) e (31), foram deduzidas analiticamente por Hahnfeldt et al. (1999). O parâmetro σ diz respeito a

proliferação das células endoteliais adjacentes ao tumor, bem como sua migração da região peritumoral para dentro do tumor; ϕ está relacionado à liberação dos fatores de crescimento da massa tumoral e ω modela a inibição da vascularização provocada pelo próprio tumor. Adotamos $\chi = 1$ de modo a simplificar a não linearidade de $p(N_1, L_1)$.

Com $f_i(\cdot)$, $g_i(\cdot)$, $m(\cdot)$, $n(\cdot)$ e $p(\cdot)$ dadas, respectivamente, por (25), (26), (27), (28), (29), (30) e (31) com $\chi = 1$, o modelo matemático da doença não tratada, sob dinâmica angiogênica, é dado por

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k + L_1} - \frac{\alpha_1 N_2}{k + L_1} \right), \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{k_2} - \frac{\alpha_2 N_1}{k_2} \right), \\ \frac{dL_1}{dt} = \sigma L_1 + \phi N_1 - \omega N_1 L_1. \end{cases} \quad (32)$$

4.2 Modelo matemático de quimioterapia anti-neoplásica

Para o modelo que compreende o tratamento quimioterápico, é preciso explicitar as funções $h_j(\cdot)$ e $u(\cdot)$. Para via de administração intravenosa do medicamento, a variação temporal da quantidade de droga é dada pela cinética de primeira ordem (Lüllmann et al., 2000) e então $u(N_1, N_2, Q)$ é apenas²⁰ função de Q , como usualmente considerado. Logo, de acordo com a equação (15), segue que

$$u(Q) = \lambda Q, \quad (33)$$

em que $\lambda > 0$ é a taxa de decaimento de um dado agente quimioterápico ciclo-inespecífico.

Sobre o efeito da droga, consideramos resposta funcional segundo a equação (22), que modela um efeito de saturação apropriado do tipo Michaelis-Menten, pois após uma certa dose, a resposta ao tratamento independe da quantidade

²⁰Por exemplo, a meia-vida da ciclofosfamida, aparentemente, independe da idade, raça, sensibilidade ou resistência à droga, diagnóstico ou dose e é igual a 4 horas (Baxter, 2005).

de droga (ver seção Farmacodinâmica, pág. 18). Se, além disto, as células são eliminadas pela droga em proporção constante (Skipper et al., 1964), então $h_1(\cdot)$, $h_2(\cdot)$ e $h_3(\cdot)$ são dadas por

$$h_1(N_1, Q) = \frac{\mu N_1 Q}{a + Q}, \quad (34)$$

$$h_2(N_2, Q) = \frac{\nu N_2 Q}{b + Q}, \quad (35)$$

$$h_3(L_1, Q) = \frac{\eta L_1 Q}{c + Q}, \quad (36)$$

em que a , b , c determinam a velocidade da resposta a droga, μ e ν são as taxas de tratamento das células tumorais e normais, respectivamente, η modela a intensidade do efeito da quimioterapia metronômica, sendo que a taxa de mortalidade *per capita* das células tumorais é dada por $\mu Q/(a+Q)$. Assim como Pinho et al. (2002), também investigamos outra escolha para resposta funcional $h_j(N_i, Q)$, num trabalho anterior (Rodrigues et al., 2010), no qual a saturação da resposta a droga ocorre em N_i (e não em Q). No entanto, no presente trabalho escolhemos a saturação em Q para modelar adequadamente a saturação do efeito resposta ao tratamento quanto à dose de droga.

A partir de (23) e (32) e com (33), (34), (35) e (36), temos então que o modelo para o caso tratado da doença é dado por

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k + L_1} - \frac{\alpha_1 N_2}{k + L_1} \right) - \frac{\mu N_1 Q}{a + Q}, \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{k_2} - \frac{\alpha_2 N_1}{k_2} \right) - \frac{\nu N_2 Q}{b + Q}, \\ \frac{dL_1}{dt} = \sigma L_1 + \phi N_1 - \omega N_1 L_1 - \frac{\eta L_1 Q}{c + Q}, \\ \frac{dQ}{dt} = q(t) - \lambda Q. \end{array} \right. \quad (37)$$

Sob determinadas circunstâncias, este modelo pode ser simplificado. Primeiramente, se considerarmos uma situação na qual inibição e estímulos angiogênicos estão em equilíbrio antes do tratamento se iniciar e, a seguir, que o

tratamento se inicia, porém não apresenta o efeito antiangiogênico característico da quimioterapia metronômica, então segue que

$$\frac{dL_1}{dt} \approx 0, \quad (38)$$

o que implica que L_1 é aproximadamente constante, atingindo, portanto, um determinado valor de equilíbrio, dado por $\lim_{t \rightarrow +\infty} L_1(t)$, o qual denotaremos por $L_1(\infty)$.

Deste modo, sob as condições biológicas e de tratamento dadas no parágrafo anterior, temos que (37) pode ser simplificado em:

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1} - \frac{\alpha_1 N_2}{k_1} \right) - \frac{\mu N_1 Q}{a + Q}, \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{k_2} - \frac{\alpha_2 N_1}{k_2} \right) - \frac{\nu N_2 Q}{b + Q}, \\ \frac{dQ}{dt} = q(t) - \lambda Q, \end{cases} \quad (39)$$

em que $k_1 = k + L_1(\infty)$ denota a capacidade suporte do tumor após a neovascularização atingir o equilíbrio. Nos referiremos ao sistema (39) como *caso limite*, situação para a qual a angiogênese já está estabelecida, e dedicaremos o próximo capítulo à sua análise.

De qualquer forma, para que o tratamento faça sentido, o agente quimioterápico tem que agir com maior intensidade nas células tumorais. Por exemplo, segundo Buick (1994), o efeito de droga em linfomas é até 10^4 vezes maior do que em células de medula óssea, donde temos que

$$\mu \gg \nu. \quad (40)$$

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

$$r_1 > r_2, \quad (41)$$

e embora haja tal desigualdade, vale ressaltar que tumores de diferentes regiões do corpo possuem valores distintos de r_1 , assim como cada tipo de célula normal possui um valor de r_2 característico.

Em razão das considerações ora elaboradas, apresentamos, a seguir, os resultados para os casos não tratado (32) e tratado (37) de terapia anti-neoplásica de câncer humano. Nas simulações, as soluções numéricas foram obtidas via método de Runge-Kutta de 4^a ordem, utilizando-se a linguagem de programação FORTRAN. Visto que para o caso de administração em ciclos a função q é descontínua, houve a necessidade de controlar tal descontinuidade incluindo-se no algoritmo uma sentença condicional dada pela equação (24).

4.3 Resultados e discussões

4.3.1 Câncer não tratado

Vamos proceder à análise do modelo dado por (32), que possui quatro soluções de equilíbrio:

- $E_1(0, 0, 0)$ – Extinção das células normais, endoteliais e tumorais;
- $E_2(0, k_2, 0)$ – Cura espontânea;
- $E_3(\widetilde{N}_1, 0, \widetilde{L}_1)$ – Extinção de células normais e persistência do tumor;
- $E_4(N_1^*, N_2^*, L_1^*)$ – Coexistência entre as células.

Genericamente, $E_2(0, k_2, 0)$ representa o equilíbrio livre da doença, mas como supomos a existência das células tumorais no instante inicial ($N_1(0) > 0$), então interpretamos tal solução como cura espontânea do câncer.

Quanto às soluções acima listadas, se f_i em (23) é escolhida de modo a resultar em crescimento exponencial ou gompertziano, então o modelo não apresenta tais soluções de equilíbrio. Dado que a doença está estabelecida no paciente, $E_1(0, 0, 0)$ e $E_2(0, k_2, 0)$ nunca são observadas biologicamente. Vejamos sob quais condições isto ocorre.

A matriz jacobiana $\mathbb{A}(N_1, N_2, L_1)$ do sistema (32) é dada por

$$\begin{pmatrix} \frac{r_1(k + L_1 - 2N_1 - \alpha_1 N_2)}{k + L_1} & -\frac{r_1 N_1 \alpha_1}{k + L_1} & r_1 N_1 \left(\frac{N_1 + \alpha_1 N_2}{(k + L_1)^2} \right) \\ \frac{r_2 N_2 \alpha_2}{k_2} & \frac{r_2(k_2 - 2N_2 - \alpha_2 N_1)}{k_2} & 0 \\ \phi - \omega L_1 & 0 & \sigma - \omega N_1 \end{pmatrix}, \quad (42)$$

que avaliada no ponto fixo trivial $E_1(0, 0, 0)$ torna-se

$$\mathbb{A}(0, 0, 0) = \begin{pmatrix} r_1 & 0 & 0 \\ 0 & r_2 & 0 \\ \phi & 0 & \sigma \end{pmatrix}. \quad (43)$$

Como os autovalores de $\mathbb{A}(0, 0, 0)$ são $r_1 > 0$, $r_2 > 0$ e $\sigma > 0$, temos que $E_1(0, 0, 0)$ é instável, e como $N_1(0) \neq 0$, $N_2(0) \neq 0$, então na ausência de tratamento da doença as células normais e tumorais nunca são simultaneamente extintas.

Para $E_2(0, k_2, 0)$ a matriz jacobiana $\mathbb{A}(0, k_2, 0)$ é dada por

$$\mathbb{A}(0, k_2, 0) = \begin{pmatrix} \frac{r_1(k - \alpha_1 k_2)}{k} & 0 & 0 \\ -r_2 \alpha_2 & -r_2 & 0 \\ \phi & 0 & \sigma \end{pmatrix}, \quad (44)$$

cujos autovalores são $\frac{r_1(k - \alpha_1 k_2)}{k}$, $-r_2$ e σ . Como $\sigma > 0$, então $E_2(0, k_2, 0)$ é instável, o que concorda com a ausência do fato biológico de cura espontânea do câncer: dado que a doença existe, não há cura sem tratamento. Então, a partir da análise de estabilidade de $E_1(0, 0, 0)$ e $E_2(0, k_2, 0)$, o modelo prevê, sem hipóteses adicionais, que, sem tratamento, as células tumorais não são eliminadas.

Analisemos agora sob quais condições $E_3(\widetilde{N}_1, 0, \widetilde{L}_1)$ e $E_4(N_1^*, N_2^*, L_1^*)$ são biologicamente viáveis (possuem valores não negativos para as variáveis em questão). Para $E_3(\widetilde{N}_1, 0, \widetilde{L}_1)$, temos que

$$\widetilde{N}_1 = k + \widetilde{L}_1, \quad (45)$$

$$-\omega \widetilde{L}_1^2 + (\phi + \sigma - \omega k) \widetilde{L}_1 + \phi k = 0, \quad (46)$$

em que, a partir de (46), \widetilde{L}_1 é dado por

$$\widetilde{L}_1 = \frac{-(\phi + \sigma - \omega k) \pm \sqrt{(\phi + \sigma - \omega k)^2 + 4\omega\phi k}}{-2\omega}. \quad (47)$$

Em (47), como $\sqrt{(\phi + \sigma - \omega k)^2 + 4\omega\phi k}$ é positivo e maior do que $-(\phi + \sigma - \omega k)$, então, independentemente do sinal de $-(\phi + \sigma - \omega k)$, a equação (46) tem apenas uma raiz real positiva e, conseqüentemente, da equação (45), concluímos que \widetilde{N}_1 também é sempre positivo.

Para a situação de equilíbrio na qual as células coexistem, dada por $E_4(N_1^*, N_2^*, L_1^*)$, temos que

$$N_1^* = \frac{k + L_1^* - \alpha_1 k_2}{1 - \alpha_1 \alpha_2}, \quad (48)$$

$$N_2^* = k_2 - \alpha_2 N_1^*, \quad (49)$$

$$L_1^* = \frac{\phi N_1^*}{\omega N_1^* - \sigma}. \quad (50)$$

Assim, a partir de (48) e (50), temos que

$$\omega(\alpha_1 \alpha_2 - 1) N_1^{*2} + (\omega(k - \alpha_1 k_2) + \sigma(1 - \alpha_1 \alpha_2) + \phi) N_1^* + \sigma(\alpha_1 k_2 - k) = 0. \quad (51)$$

Sem pressupostos adicionais, não é possível estabelecer condições para N_1^* , N_2^* e L_1^* serem positivas (ver equações (48), (49), (50) e (51)). No entanto, se pelo menos uma das raízes da equação (51) for tal que

$$N_1^* > \frac{\sigma}{\omega}, \quad (52)$$

então L_1^* é positivo e, assumindo-se $\alpha_1 \alpha_2 < 1$, obrigatoriamente $L_1^* > \alpha_1 k_2 - k$. Finalmente, se $N_1^* < \frac{k_2}{\alpha_2}$, então $N_2^* > 0$. Resumindo, se $\frac{\sigma}{\omega} < N_1^* < \frac{k_2}{\alpha_2}$ então $E_4(N_1^*, N_2^*, L_1^*)$ é viável biologicamente. Esta desigualdade é satisfeita na simulação numérica exibida na Figura 4, na qual, assim como nos relatos biológicos de Ferrara & Gerber (2001), há atraso temporal entre aumento da vascularização e crescimento tumoral.

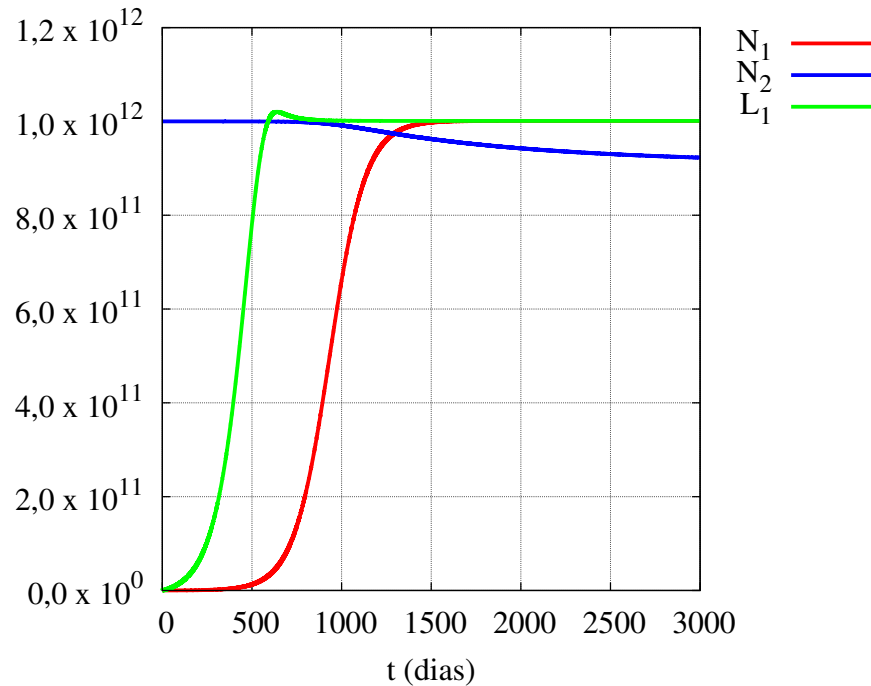


Figura 4: Evolução do tumor quando o paciente (humano) não é submetido ao tratamento. A angiogênese precede o crescimento tumoral; o tumor se desenvolve após o aporte vascular ter sido estabelecido (Ferrara & Gerber, 2001). Condições iniciais: $N_1(0) = 10^8$ células tumorais (compatível com o valor de k , o qual, assim como os outros parâmetros, é listado na Tabela 1), $N_2(0) = 10^{12}$ células normais e $L_1(0) = 0$. Temos que $k + L_1(\infty) = 10^8 + 10^{12} \approx 10^{12}$, valor este adotado como o tamanho máximo de tumor em humanos (Spratt et al., 1996; Weinberg, 2008).

A partir da equação (38) e da simulação exibida na Figura 4, notamos que o *caso limite*, dado por (39), representa uma aproximação do modelo descrito por (37), já que a variação do número células endoteliais é quase nula em $t \approx 700$ dias, sendo este tempo pelo menos o dobro para as células tumorais. Assim, o sistema dado por (39) modela tratamento anti-neoplásico de tumores nos quais a vascularização está em equilíbrio e, adicionalmente, situações nas quais não há efeito antiangiogênico ou este pode ser negligenciado.

Tabela 1: Parâmetros das simulações numéricas para câncer humano, considerando-se a dinâmica angiogênica.

Parâmetro	Valor	Unidade	Referência/comentário
r_1	10^{-2}	dia ⁻¹	Spratt et al. (1996)
r_2	10^{-3}	dia ⁻¹	$r_2 < r_1$ (ver (41))
k	10^8	célula	valor estimado†
k_2	10^{12}	célula	corresponde a 1kg de tecido‡
α_1	9×10^{-5}	-	valor assumido§
α_2	9×10^{-2}	-	valor assumido§
σ	10^{-3}	dia ⁻¹	$\sigma \sim r_2$
ϕ	1	dia ⁻¹	valor assumido§
ω	10^{-12}	célula ⁻¹ dia ⁻¹	valor assumido§

‡O valor de k_2 foi estimado considerando-se que 10^9 células tem massa 1g e um adulto humano possui cerca de 5×10^{13} células (Schaebel, 1975).

†Segundo Spratt et al. (1996) um tumor de 6mm de diâmetro contém $1,13 \times 10^8$ células e segundo Kerbel (2000) um tumor avascular possui não mais que 2mm de diâmetro.

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

Apresentamos, a seguir, os resultados para a situação na qual a droga é infundida ininterruptamente.

4.3.2 Tratamento quimioterápico anti-neoplásico

Administração contínua

Durante o tempo de infusão da droga, o modelo para administração em ciclos reduz-se ao modelo de administração contínua do fármaco. Assim, procedemos com a análise de estabilidade para situação de tratamento constante. Quando $q(t) = q > 0$, o sistema (37) torna-se autônomo e possui quatro pontos de equilíbrio:

- $P_1 \left(0, 0, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ – Eliminação das células normais e tumorais devido à alta dose administrada;
- $P_2 \left(0, \widehat{N}_2, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ – Cura da doença através do tratamento quimioterápico neoadjuvante;
- $P_3 \left(\widehat{N}_1, 0, \widehat{L}_1, \frac{q}{\lambda}\right)$ – Eliminação das células normais pelo tratamento, com persistência do tumor;
- $P_4 \left(\underline{N}_1, \underline{N}_2, \underline{L}_1, \frac{q}{\lambda}\right)$ – Coexistência entre células normais e tumorais na presença do tratamento, e com células endoteliais devido a presença do tumor.

Vejamos em detalhes tais soluções de equilíbrio.

Quanto à $P_2 \left(0, \widehat{N}_2, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$, temos que

$$\widehat{N}_2 = \frac{k_2(r_2 b \lambda + q(r_2 - \nu))}{r_2(b \lambda + q)}. \quad (53)$$

Do ponto de vista biológico $\widehat{N}_2 > 0$, então

$$0 < q < \frac{r_2 b \lambda}{\nu - r_2}, \quad \text{com } \nu > r_2. \quad (54)$$

A desigualdade (54) estabelece um limite superior para a taxa de infusão de droga necessária para a cura.

Quanto à $P_3 \left(\widehat{N}_1, 0, \widehat{L}_1, \frac{q}{\lambda}\right)$, temos que \widehat{N}_1 e \widehat{L}_1 devem ser tais que

$$r_1(k + \widehat{L}_1 - \widehat{N}_1)(a \lambda + q) - \mu q \lambda(k + \widehat{L}_1) = 0, \quad (55)$$

$$\sigma \widehat{L}_1(c \lambda + q) + \phi \widehat{N}_1(c \lambda + q) - \omega \widehat{N}_1 \widehat{L}_1(c \lambda + q) - \eta q \widehat{L}_1 = 0, \quad (56)$$

e, isolando \widehat{L}_1 em (56), obtemos

$$\widehat{L}_1 = \frac{\lambda\phi\widehat{N}_1}{(\omega\widehat{N}_1 - \sigma)(c\lambda + q) + \eta q}. \quad (57)$$

Deste modo, segue que, se uma das raízes da equação do segundo grau em \widehat{N}_1 , obtida a partir de (55) e (56), satisfaz $\widehat{N}_1 > \frac{\sigma}{\omega}$ (desigualdade esta também apresentada em (52)), então \widehat{N}_1 e \widehat{L}_1 são positivos e mantêm-se o tumor e sua vascularização.

Quanto à $P_4 \left(\underline{N}_1, \underline{N}_2, \underline{L}_1, \frac{q}{\lambda} \right)$, no qual todas as variáveis dependentes são não-nulas, não explicitamos \underline{N}_1 , \underline{N}_2 e \underline{L}_1 devido à impossibilidade em estabelecer, de forma concisa, condições para as quais tal solução é biologicamente viável.

Quanto ao estudo da estabilidade de $P_1 \left(0, 0, 0, \frac{q}{\lambda} \right)$ e $P_2 \left(0, \widehat{N}_2, 0, \frac{q}{\lambda} \right)$, este é apresentado no Apêndice A e fornece suporte para o entendimento da administração em ciclos. Em tal análise, mostramos que há um limite inferior para a intensidade do efeito antiangiogênico, modelado pelo parâmetro η (ver equação (81)), abaixo do qual, em administração contínua da droga, não há cura da doença via quimioterapia metronômica. Apresentamos, ainda, que as condições de estabilidade de $P_1 \left(0, 0, 0, \frac{q}{\lambda} \right)$ e $P_2 \left(0, \widehat{N}_2, 0, \frac{q}{\lambda} \right)$ dependem de q . De fato, do ponto de vista clínico, o único parâmetro que pode ser controlado no tratamento quimioterápico é a velocidade de infusão da droga.

Deste modo, para o modelo dado por (37), apresentamos, na Figura 5, N_1 (no equilíbrio) em função da velocidade de infusão da droga, para tratamentos com ação antiangiogênica ($\eta \neq 0$) e sem ação antiangiogênica ($\eta = 0$).

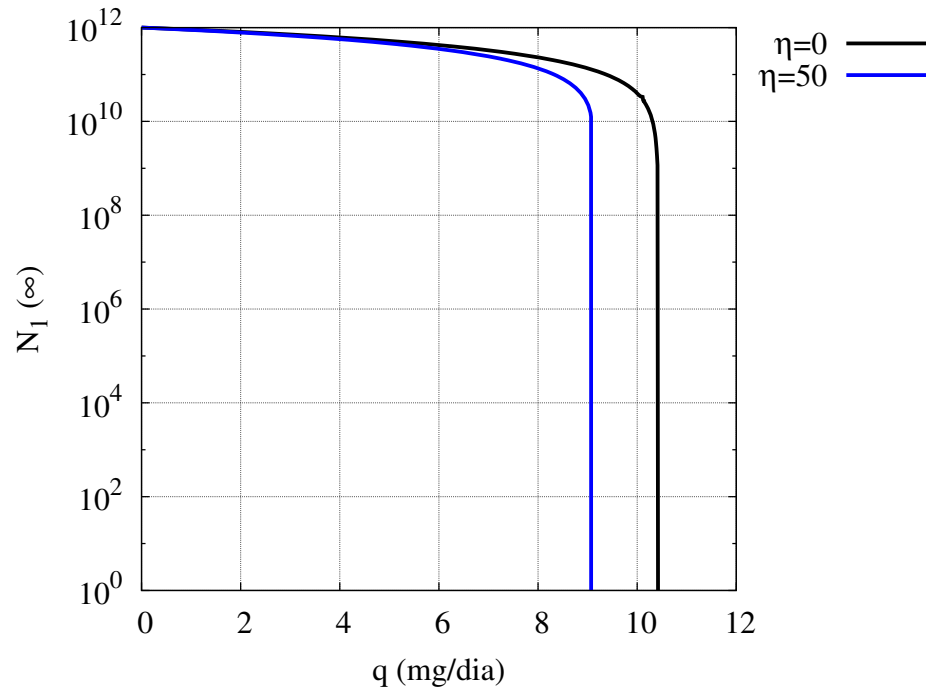


Figura 5: Diagrama de fase de $N_1(t \rightarrow \infty) \times q$ para modelo de quimioterapia anti-neoplásica com infusão contínua, em que $\eta = 0$, $\eta = 50 \text{ dia}^{-1}$ e parâmetros listados nas Tabelas 1 e 2. Quando há ação antiangiogênica ($\eta \neq 0$), então esta provoca um efeito adicional de redução do tumor, através da diminuição do número de células endoteliais responsáveis pela vascularização tumoral.

Ainda a respeito do efeito antiangiogênico, investigamos N_1 (no equilíbrio) com respeito à intensidade da ação antiangiogênica na simulação numérica apresentada na Figura 6, em que, a partir de um certo valor crítico para η , a quimioterapia metronômica provê a cura da neoplasia.

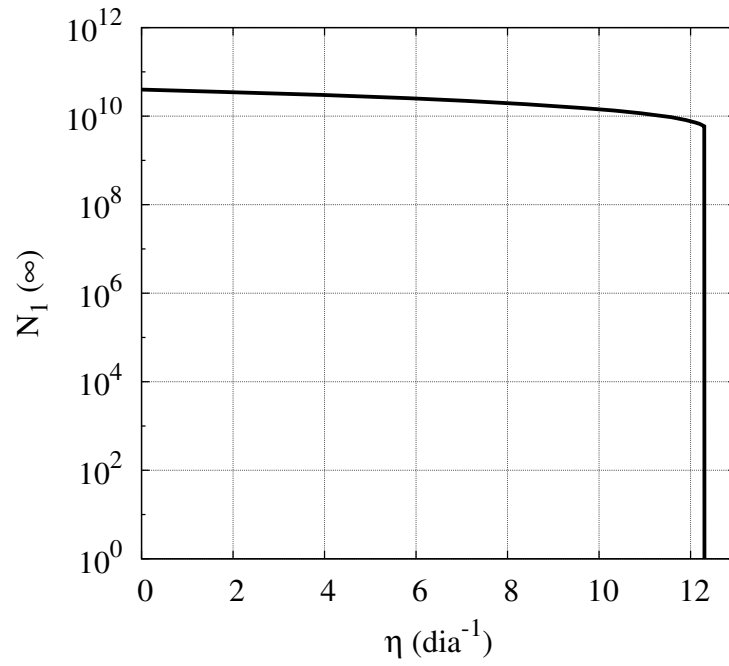


Figura 6: Diagrama de fase de $N_1(t \rightarrow \infty) \times \eta$ para modelo de quimioterapia anti-neoplásica com infusão contínua, em que $q = 10$ mg/dia e parâmetros listados nas Tabelas 1 e 2. Através desta simulação, temos que o emprego da quimioterapia metronômica pode culminar em cura do câncer, desde que, para tanto, a ação antiangiogênica sobre as células endoteliais seja suficientemente alta.

Tabela 2: Parâmetros das simulações numéricas para tratamento de câncer humano para administração contínua e administração em ciclos, considerando-se a dinâmica angiogênica.

Parâmetro	Valor	Unidade	Referência/comentário
μ	8	dia ⁻¹	valor assumido [§]
ν	8×10^{-2}	dia ⁻¹	$\nu \ll \mu$ (ver (40))
λ	4, 16	dia ⁻¹	Baxter (2005) [†]
a	2×10^3	mg	valor assumido [§]
b	5×10^6	mg	valor assumido [§]
c	2×10^3	mg	$c \sim a$

[†]O valor de λ foi calculado a partir da equação (17) para a meia-vida de 4 horas da ciclofosfamida (Baxter, 2005).

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

Administração em ciclos

Um esquema de tratamento para câncer de mama estabelecido pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2008) é o protocolo FAC (fluorouracil, doxorrubicina e ciclofosfamida) e pressupõe, dentre outras drogas, a aplicação de ciclofosfamida IV (intravenosa) em *bolus*²¹ na dose de 500mg por metro quadrado de superfície corporal do paciente, a cada 21 dias. Adotamos tal protocolo, considerando que o tratamento se dá apenas com ciclofosfamida.

A partir da fórmula de Mosteller (1987), estimamos que a superfície corporal de um paciente de massa 70kg e de estatura 1,70m é 1,8m², estabelecendo assim dose de 900mg por ciclo. Admitimos que tal dose é infundida em três horas²²

²¹Na técnica de administração *bolus* a droga é injetada de uma vez, via intravenosa.

²²Na realidade, o tempo de administração da ciclofosfamida é muito menor que três horas. No entanto, assim escolhemos, pois supomos que a droga interage imediatamente com o tumor e também porque o pico da concentração plasmática da ciclofosfamida ocorre aproximadamente três horas após a infusão (Baxter, 2005).

(1/8 dia), possuindo portanto uma velocidade de infusão de 8×900 mg/dia. Denominamos este esquema como *protocolo padrão* e a partir de (24), vamos defini-lo de tal modo que

$$q_C(t) = \begin{cases} q_C = 7200, & l \leq t < l + \frac{1}{8}, \\ 0, & l + \frac{1}{8} \leq t < l + 21, \end{cases} \quad (58)$$

em que $l = 0, 21, 42, 63$ (4 infusões), com $q_C(t \geq 84) \equiv 0$.

A fim de comparar o regime convencional de tratamento, dado pelo *protocolo padrão*, com um dado esquema antiangiogênico de tratamento, definimos o *protocolo antiangiogênico*, dado por

$$q_A(t) = \begin{cases} q_A = 3600, & l \leq t < l + \frac{1}{8}, \\ 0, & l + \frac{1}{8} \leq t < l + 6, \end{cases} \quad (59)$$

em que $l = 6n$, com $n = 0, 1, 2, \dots, 15$ (16 infusões), e $q_A(t \geq 96) \equiv 0$.

Para evidenciar as diferenças entre os referidos protocolos, apresentamos suas respectivas características na Tabela 3, exibida a seguir.

Tabela 3: *Protocolos padrão e antiangiogênico* para administração via intravenosa de ciclofosfamida (administração em ciclos).

Parâmetro	<i>Protocolo padrão</i>	<i>Protocolo antiangiogênico</i>
velocidade q de infusão da droga	$q_C = 7200$ mg/dia	$q_A = 3600$ mg/dia
período $T + \tau$ entre início das infusões	21 dias	6 dias
número de infusões	4	16
tempo de infusão τ da droga	1/8 dia = 3h	1/8 dia = 3h
dose total administrada	3600 mg	7200 mg

Escolhemos o *protocolo antiangiogênico* conforme apresentado anteriormente, com dose total superior ao *protocolo padrão*, visando investigar, além do efeito antiangiogênico sobre as células endoteliais, a relação entre quimioterapia metronômica e aumento de sobrevida em pacientes humanos²³. Em particular, assim

²³Conforme relatado na Revisão (ver pág. 10), há tratamentos em que são utilizadas doses superiores às do regime convencional, principalmente em estudos pré-clínicos que objetivam o aumento de sobrevida (Bello et al., 2001; Man et al., 2002).

como apresenta Browder et al. (2000) num estudo experimental, além dos períodos entre início das infusões exibidos na Tabela 3, definimos a dose total do *protocolo antiangiogênico* como sendo o dobro daquela empregada no regime convencional (*protocolo padrão*). Deste modo, na Figura 7, exibimos uma simulação numérica na qual a quimioterapia metronômica resulta em aumento de sobrevida do paciente (para visualização em detalhes de 0 a 100 dias, ver Figura 8).

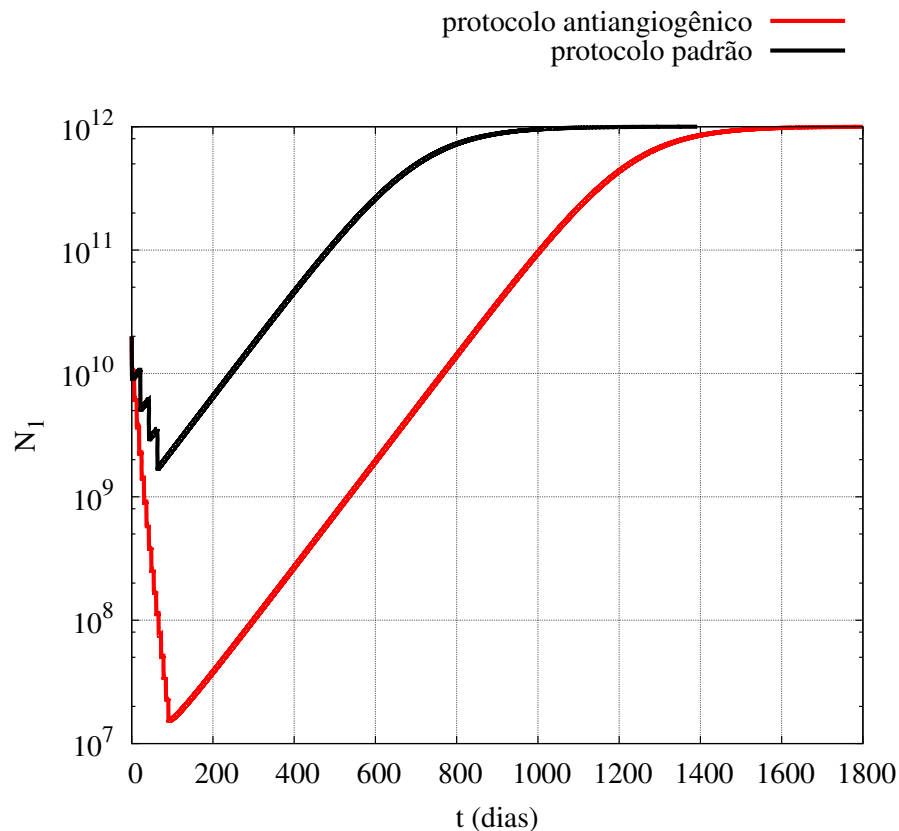


Figura 7: Dinâmica tumoral da quimioterapia anti-neoplásica, segundo o protocolo utilizado (para detalhes de 0 a 100 dias, ver Figura 8). Condições iniciais: $N_1(0) = 2 \times 10^{10}$ células tumorais, $N_2(0) = 10^{12}$ células normais, $L_1(0) = 10^2$ células endoteliais, $Q(0) = 0$, e parâmetros listados nas Tabelas 1 e 2. Não apresentamos a curva de N_2 , pois, ao longo da simulação $N_2 \approx 10^{12}$. Admitindo-se que humanos não sobrevivem com tumores maiores que 10^{12} células (Spratt et al., 1996; Weinberg, 2008), então o *protocolo antiangiogênico*, se comparado ao *protocolo padrão*, confere ao paciente oncológico um aumento de sobrevida de aproximadamente 400 dias.

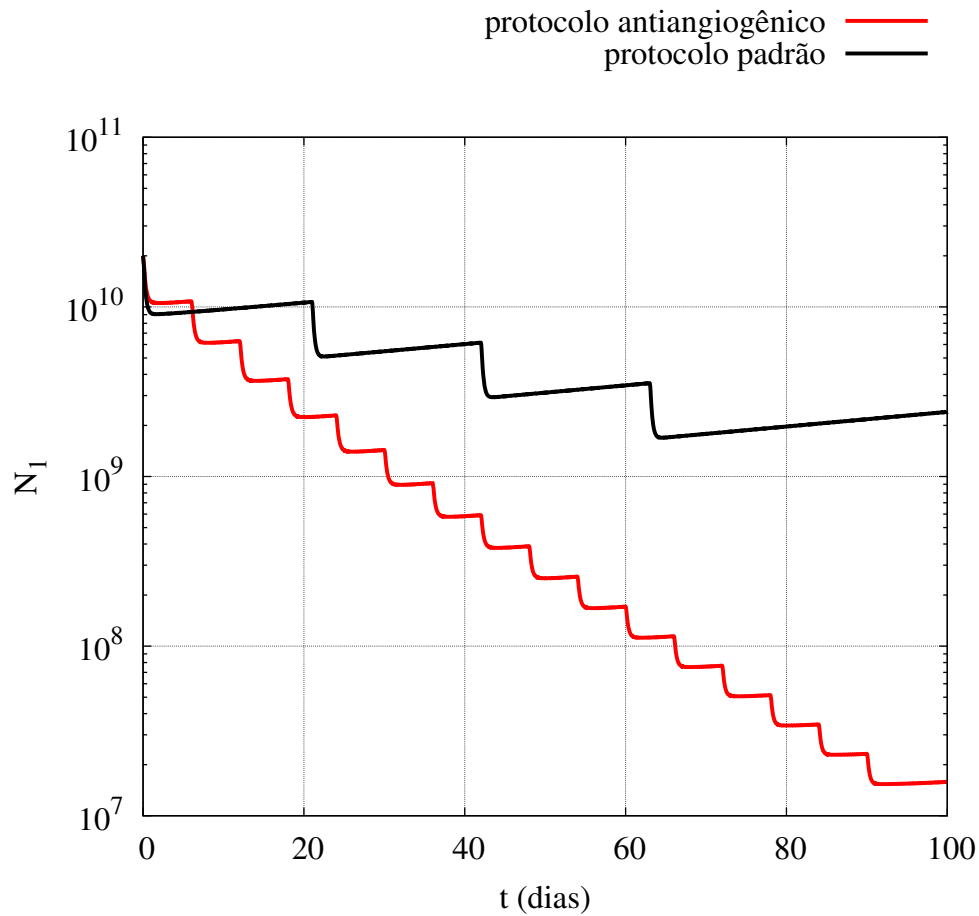


Figura 8: Dinâmica tumoral da quimioterapia anti-neoplásica, segundo o protocolo utilizado (ver Figura 7 para visualização da simulação até $t=1800$ dias). Condições iniciais: $N_1(0) = 2 \times 10^{10}$ células tumorais, $N_2(0) = 10^{12}$ células normais, $L_1(0) = 10^2$ células endoteliais, $Q(0) = 0$, e valores dos parâmetros das Tabelas 1 e 2. Quando a quimioterapia metronômica é empregada (*protocolo antiangiogênico*), então o tumor deixa de ser clinicamente palpável em humanos, ou seja, atinge tamanho menor do que 10^9 células (Weinberg, 2008), situação esta que não ocorre para o regime convencional de tratamento, do *protocolo padrão*.

Quanto à redução tumoral segundo dose administrada, apresentamos uma simulação numérica na Figura 9, na qual observamos que a quimioterapia metronômica, no que diz respeito à dose, é mais sensível do que a quimioterapia convencional, propiciando, portanto, redução tumoral mais acentuada.

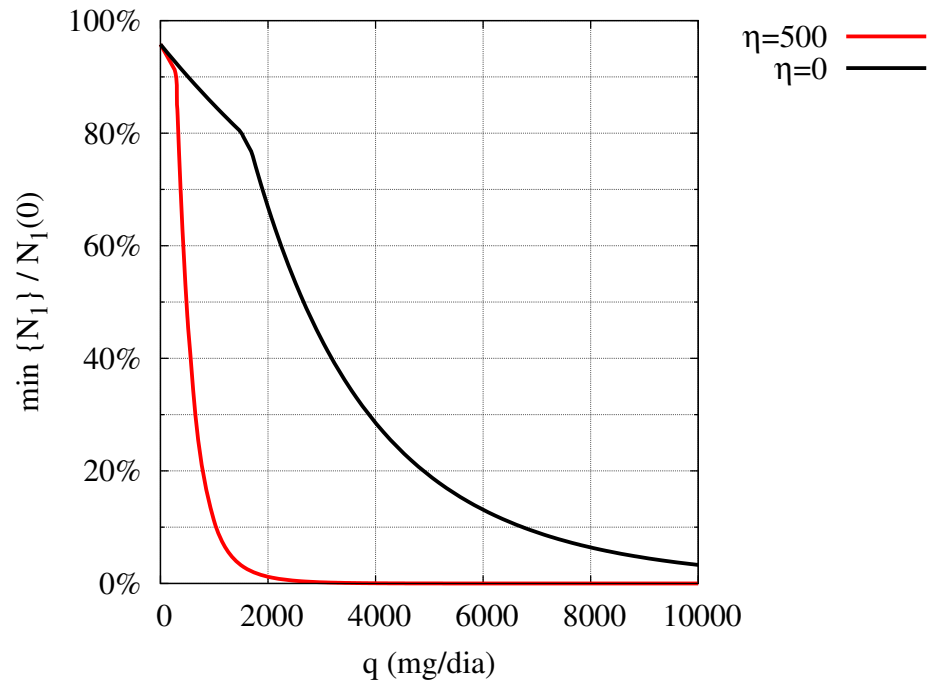


Figura 9: Redução percentual do tumor, para o *protocolo antiangiogênico* ($\eta = 500$) e *protocolo padrão* ($\eta = 0$), em função da dose de cada infusão (administração em ciclos). Condições iniciais: $N_1(0) = 2 \times 10^{10}$ células tumorais, $N_2(0) = 10^{12}$ células normais, $L_1(0) = 10^2$ células endoteliais, $Q(0) = 0$, e valores dos parâmetros contidos nas Tabelas 1 e 2. Há comportamento de saturação, indicando a existência de um limite para redução tumoral propiciado pela quimioterapia metronômica. A diminuição do tumor torna-se menos significativa à medida que a dose aumenta (o número de infusões e o tempo gasto na administração são fixos, então à medida que a velocidade de infusão aumenta, a dose total torna-se maior).

Com efeito, devido à saturação do efeito resposta da droga, a administração de doses relativamente altas não implica em melhores resultados terapêuticos. Além disto, em conformidade com os protocolos empregados experimentalmente por Browder et al. (2000), segundo a Figura 9, a quimioterapia metronômica provê uma redução quase total da massa tumoral. Tal situação não ocorre na quimioterapia convencional, tanto no estudo experimental citado acima, quanto na simulação numérica aqui apresentada.

Quanto à dinâmica angiogênica, a partir da Figura 10, segue que o

caso limite, dado por (39), é uma aproximação do sistema (37), desde que não haja efeito antiangiogênico significativo sobre as células endoteliais, ou seja, se $\frac{\eta L_1 Q}{c + Q}$ for desprezível em relação aos outros termos de $\frac{dL_1}{dt}$ dados em (37). Observamos ainda que, em tal simulação, a ação antiangiogênica provoca redução adicional do tumor, a cada dose administrada.

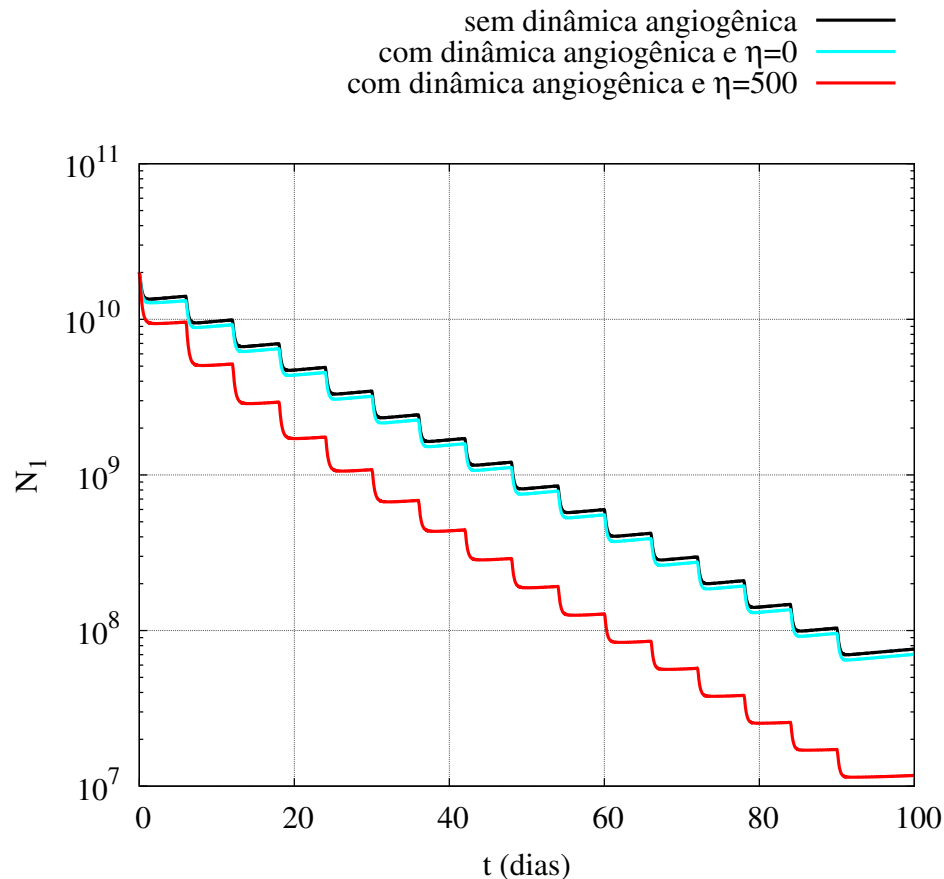


Figura 10: Dinâmica quimioterápica considerando-se ou não a dinâmica angiogênica e efeito antiangiogênico, em que $N_1(0) = 2 \times 10^{10}$, $N_2(0) = 10^{12}$, $L_1(0) = 10^2$ e $Q(0) = 0$. A simulação sem dinâmica angiogênica refere-se ao *caso limite* (sistema (39)) e parâmetros listados na Tabela 4. Para os outros dois casos restantes ($\eta = 0$ e $\eta = 500$), nos quais a angiogênese é considerada explicitamente (sistema (37)), utilizamos os parâmetros listados nas Tabelas 1 e 2. Sem efeito antiangiogênico ($\eta = 0$), praticamente não há diferença entre as dinâmicas com e sem angiogênese.

A seguir, as conclusões referentes à este capítulo.

4.4 Conclusões do capítulo 4

Diante dos resultados apresentados, assim como relatam Ferrara & Gerber (2001) sobre a angiogênese, obtivemos que o crescimento do tumor se dá de maneira substancial somente após o aporte vascular tumoral estabelecer-se, resultado este derivado via simulação numérica, sem a inclusão de atraso temporal nas equações diferenciais. Concluímos ainda, através da análise de estabilidade local, que, se o câncer não for tratado, então não há extinção das células tumorais.

Sobre a quimioterapia metronômica, no caso em que a droga é infundida ininterruptamente, o modelo proposto exhibe comportamento crítico para a ação antiangiogênica, em que a partir de um certo valor limiar do efeito antiangiogênico, ocorre a cura da neoplasia. Em concordância com os dados de Browder et al. (2000) para experimentos em ratos, obtivemos simulação numérica para pacientes humanos na qual o *protocolo antiangiogênico* leva à significativa redução do tumor, além de resultar em aumento de sobrevida (Bello et al., 2001; Man et al., 2002).

Quanto à viabilidade ou não de se desprezar a dinâmica temporal angiogênica, ressaltamos que a modelagem dada pelo sistema (39), a qual não considera explicitamente a angiogênese (*caso limite*) é, de fato, uma aproximação de (37), desde que o efeito antiangiogênico provocado pelo curto intervalo de administração do agente quimioterápico seja desprezível. Portanto, se o aporte vascular já está estabelecido e se, além disso, não há efeito antiangiogênico, então o sistema (39) é uma boa aproximação do sistema (37). Logo, diante da justificativa que o *caso limite* é uma aproximação válida, dedicamos o capítulo seguinte à sua análise.

5 MODELO MATEMÁTICO DE QUIMIO- TERAPIA ANTI-NEOPLÁSICA SEM DINÂMICA ANGIOGÊNICA

Este capítulo é dedicado ao estudo do sistema (39), o qual denominamos *caso limite*, situação para qual o aporte vascular tumoral já se estabeleceu. Ressaltamos que, ainda que o sistema (39) descreva circunstância na qual a capacidade suporte tumoral é $k + L_1(\infty)$, sua análise permite comparar diferentes protocolos de administração de agentes quimioterápicos (pressupondo-se que ao início de tais tratamentos o aporte vascular está em equilíbrio). Assim sendo, para a busca de tratamentos bem sucedidos, é importante entender quais situações provocam o fracasso clínico da quimioterapia. De acordo com Norton (1987), são causas deste fracasso:

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

Dentre as razões listadas anteriormente, 1, 2 e 3 não são abordadas aqui, já que, no modelo que propomos, não há distinção entre as células tumorais. Os itens 4 e 5 são contemplados aqui, para administração em ciclos. Para tal investigação, a fim de impor condições sobre a cura espontânea do câncer e de modo similar a Freedman & Nani (1998) e Pinho et al. (2002), postulamos que a eliminação do tumor jamais ocorre na ausência de tratamento, constituindo a chamada *hipótese geral do câncer*.

5.1 Caso limite: modelo matemático para câncer não tratado

O modelo para o *caso limite* e sem tratamento da doença é dado por (Gatenby, 1996)

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1} - \frac{\alpha_1 N_2}{k_1} \right), \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{k_2} - \frac{\alpha_2 N_1}{k_2} \right). \end{cases} \quad (60)$$

Gatenby & Vicent (2003) apresentam análise de estabilidade local do sistema (60). No entanto, procedemos com os resultados a seguir para estabelecer a *hipótese geral do câncer* e, além disso, para compararmos resultados numéricos e constatações biológicas.

5.2 Resultados e discussões

5.2.1 Câncer não tratado

As soluções de equilíbrio do sistema (60) são:

- $F_1(0, 0)$ – Extinção das células normais e tumorais;
- $F_2(0, k_2)$ – Cura espontânea;
- $F_3(k_1, 0)$ – Extinção de células normais e persistência do tumor;

- $F_4 \left(\frac{\alpha_2 k_1 - k_2}{\alpha_2 \alpha_1 - 1}, \frac{\alpha_1 k_2 - k_1}{\alpha_2 \alpha_1 - 1} \right)$ – Coexistência entre as células normais e tumorais.

Genericamente, $F_2(0, k_2)$ representa o equilíbrio livre da doença, mas como supomos que as células tumorais estão presentes no instante inicial ($N_1(0) > 0$), então interpretamos tal solução como cura espontânea do câncer.

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

A matriz jacobiana \mathbb{M} do sistema (60) é dada por

$$\mathbb{M}(N_1, N_2) = \begin{pmatrix} \frac{r_1(k_1 - 2N_1 - \alpha_1 N_2)}{k_1} & -\frac{r_1 N_1 \alpha_1}{k_1} \\ -\frac{r_2 N_2 \alpha_2}{k_2} & \frac{r_2(k_2 - 2N_2 - \alpha_2 N_1)}{k_2} \end{pmatrix}, \quad (61)$$

que avaliada no ponto fixo trivial $F_1(0, 0)$ torna-se

$$\mathbb{M}(0, 0) = \begin{pmatrix} r_1 & 0 \\ 0 & r_2 \end{pmatrix}. \quad (62)$$

Como os autovalores de $\mathbb{M}(0, 0)$ são $r_1 > 0$ e $r_2 > 0$, temos que $F_1(0, 0)$ é um nó hiperbólico instável, e como $N_1(0) \neq 0$ e $N_2(0) \neq 0$, então na ausência de tratamento da doença as células normais e tumorais nunca são extintas simultaneamente.

Para $F_2(0, k_2)$ a matriz jacobiana $\mathbb{M}(0, k_2)$ é dada por

$$\mathbb{M}(0, k_2) = \begin{pmatrix} \frac{r_1(k_1 - \alpha_1 k_2)}{k_1} & 0 \\ -r_2 \alpha_2 & -r_2 \end{pmatrix}, \quad (63)$$

cujos autovalores são $-r_2$ e $\frac{r_1(k_1 - \alpha_1 k_2)}{k_1}$. Como $-r_2 < 0$, a condição de instabilidade de $F_2(0, k_2)$ é

$$k_1 - \alpha_1 k_2 > 0 \implies 0 < \alpha_1 < \frac{k_1}{k_2}. \quad (64)$$

Assim, impondo a desigualdade (64), decorre que a solução de cura espontânea $F_2(0, k_2)$ é ponto de sela hiperbólico e a *hipótese geral do câncer* é garantida. Mesmo que a desigualdade (64) seja satisfeita, o ponto de equilíbrio de coexistência $F_4 \left(\frac{\alpha_2 k_1 - k_2}{\alpha_2 \alpha_1 - 1}, \frac{\alpha_1 k_2 - k_1}{\alpha_2 \alpha_1 - 1} \right)$ é biologicamente viável (possui valores não

negativos de N_1 e N_2), se $\alpha_2\alpha_1 - 1 < 0$ e $\alpha_2k_1 - k_2 < 0$. Assim, sob a *hipótese geral do câncer*, apresentamos na Figura 11 uma simulação numérica na qual as células normais e tumorais coexistem.

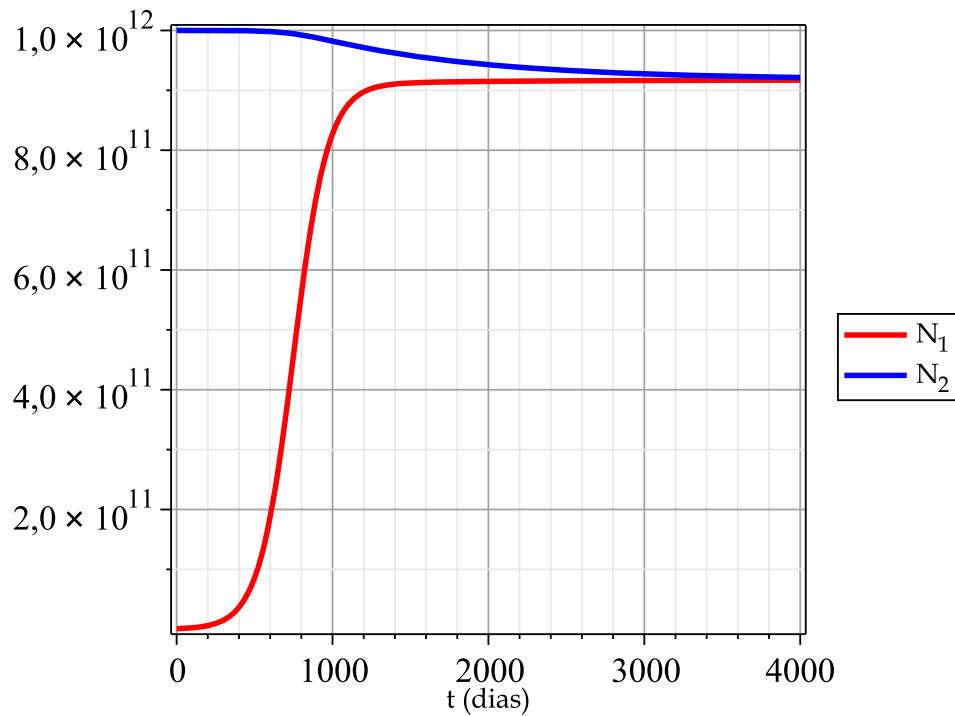


Figura 11: Evolução do tumor quando o paciente (humano) não é submetido ao tratamento (sistema (39) com $q(t) \equiv 0$). Condições iniciais: $N_1(0) = 10^9$ células tumorais ($\approx 1\text{cm}$ e clinicamente palpável) e $N_2(0) = 10^{12}$ células normais, em que os valores de r_1 , r_2 , k_1 , k_2 , α_1 e α_2 são dados na Tabela 4. Embora a simulação seja exibida até 4000 dias, dificilmente o paciente sobreviveria após, aproximadamente, 1500 dias, devido às complicações decorrentes de um tumor de 9×10^{11} células ($\approx 900\text{g}$).

Utilizando-se da *hipótese geral do câncer*, apresentamos, a seguir, os resultados do modelo de administração contínua de agente quimioterápico.

5.2.2 Tratamento quimioterápico anti-neoplásico

Administração contínua

Quando $q(t) = q > 0$, o sistema (37) torna-se autônomo e possui quatro pontos de equilíbrio:

- $G_1 \left(0, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ – Eliminação das células normais e tumorais devido a alta dosagem administrada;
- $G_2 \left(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda}\right)$ – Cura da doença através do tratamento quimioterápico neoadjuvante;
- $G_3 \left(\check{N}_1, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ – Eliminação das células normais pelo tratamento com persistência do tumor;
- $G_4 \left(\overline{N}_1, \overline{N}_2, \frac{q}{\lambda}\right)$ – Coexistência entre células normais e tumorais na presença do tratamento,

em que

$$\check{N}_1 = \frac{k_1 (r_1 a \lambda + q(r_1 - \mu))}{r_1 (a \lambda + q)} \quad (65)$$

e

$$\check{N}_2 = \frac{k_2 (r_2 b \lambda + q(r_2 - \nu))}{r_2 (b \lambda + q)}. \quad (66)$$

Sobre $G_4 \left(\overline{N}_1, \overline{N}_2, \frac{q}{\lambda}\right)$, embora \overline{N}_1 e \overline{N}_2 possam ser explicitados, não é imediato obter condições necessárias e suficientes sob as quais $\overline{N}_1 > 0$ e $\overline{N}_2 > 0$. No entanto, sob a *hipótese geral do câncer*, temos que as condições para as quais $\overline{N}_1 < 0$ são idênticas às obtidas para $\psi_3 < 0$ (ver desigualdade (95), Apêndice B), que é um dos autovalores de $G_2 \left(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda}\right)$. As condições para $\overline{N}_2 > 0$ são estabelecidas de maneira análoga, já que as taxas de variação $\frac{dN_1}{dt}$ e $\frac{dN_2}{dt}$ do sistema (39) possuem os mesmos termos. Assim, ainda que tais condições não sejam facilmente explicitadas, fica garantida a viabilidade biológica de $G_4 \left(\overline{N}_1, \overline{N}_2, \frac{q}{\lambda}\right)$.

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

$$\check{N}_2 > 0 \implies 0 < q < \frac{r_2 b \lambda}{\nu - r_2}, \text{ com } \nu > r_2. \quad (67)$$

A desigualdade (67) estabelece um limite superior para a taxa de infusão de droga necessária para a cura. Analogamente, de (65), a condição necessária e suficiente para que \check{N}_1 seja positivo em $G_3\left(\check{N}_1, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ é

$$0 < q < \frac{r_1 a \lambda}{\mu - r_1}, \text{ com } \mu > r_1. \quad (68)$$

A análise de estabilidade local das soluções $G_1\left(0, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ e $G_2\left(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda}\right)$ é apresentada no Apêndice B. Em particular, sob a *hipótese geral do câncer*, estabelecemos as condições para as quais a solução $G_2\left(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda}\right)$ é localmente assintoticamente estável.

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

Administração em ciclos

Nas simulações numéricas exibidas a seguir (Figuras 12, 13 e 14) utilizamos os parâmetros listados na Tabela 4.

Tabela 4: Parâmetros das simulações numéricas para câncer humano, sem dinâmica angiogênica.

Parâmetro	Valor	Unidade	Referência/comentário
r_1	10^{-2}	dia ⁻¹	Spratt et al. (1996)
r_2	10^{-3}	dia ⁻¹	$r_2 < r_1$ (ver (41))
k_1	10^{12}	células	Spratt et al. (1996); Weinberg (2008)
k_2	10^{12}	células	$k_2 \sim k_1$
α_1	9×10^{-2}	-	$\alpha_1 < \frac{k_1}{k_2}$ (<i>hipótese geral do câncer</i>)
α_2	9×10^{-2}	-	valor assumido [§]
μ	8	dia ⁻¹	valor assumido [§]
ν	8×10^{-2}	dia ⁻¹	$\nu \ll \mu$ (ver (40))
λ	4, 16	dia ⁻¹	Baxter (2005) [†]
a	2×10^3	mg	valor assumido [§]
b	5×10^6	mg	valor assumido [§]

[†]O valor de λ foi calculado a partir da equação (17) para a meia-vida de 4 horas da ciclofosfamida (Baxter, 2005).

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

Em particular, na Figura 12, observamos que o modelo proposto para tratamento em ciclos apresenta eliminação de células tumorais em proporção constante, assim como postula a *hipótese log-kill*. Tal simulação apresenta resultado quantitativo para ciclofosfamida similar ao de Stamatakos et al. (2010) para epirrubicina, diferindo-se apenas pela ausência de flutuações no número de células tumorais. Não encontramos estas pequenas flutuações pois, ao contrário de Stamatakos et al. (2010), além nosso modelo ser determinístico, é também contínuo.

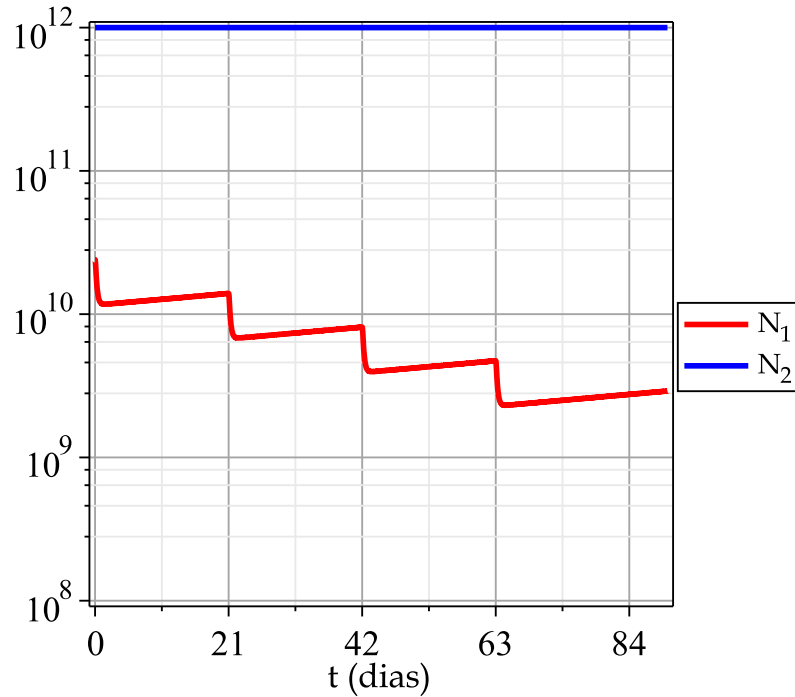


Figura 12: Simulação numérica de tratamento quimioterápico neoadjuvante para o *protocolo padrão*. Condições iniciais: $N_1(0) = 2,4 \times 10^{10}$ células tumorais, $N_2(0) = 10^{12}$ células normais e $Q(0) = 0$, e valores dos parâmetros contidos na Tabela 4. O ciclo $T + \tau$ entre as infusões do medicamento é de 21 dias e o tempo τ de infusão é 3 horas (1/8 dia). A cada infusão, as células tumorais são eliminadas em proporção constante (morte celular logarítmica, *log-kill*), conceito este definido na página 5.

Na Figura 13, comparamos o *protocolo padrão* com outro protocolo cuja dosagem é mais baixa, explicando assim porque baixas doses implicam no fracasso terapêutico.

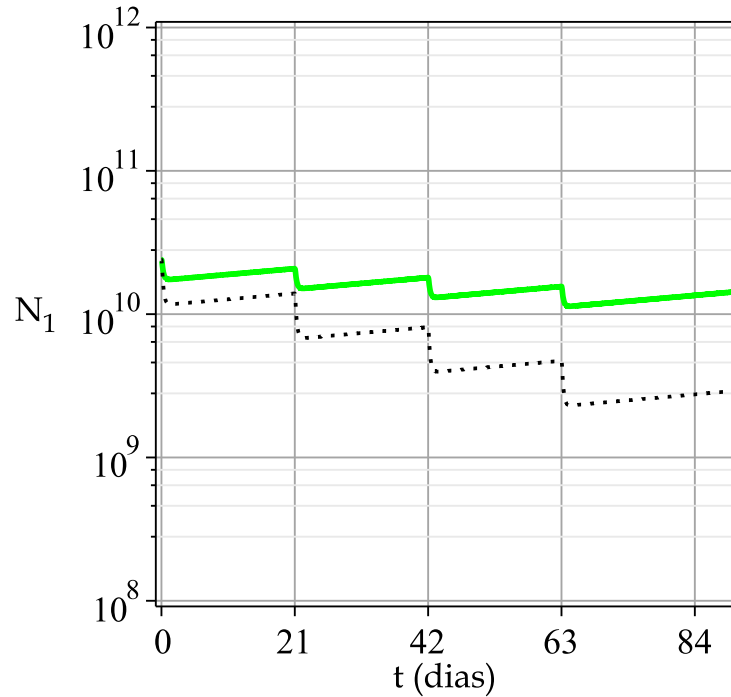


Figura 13: Tratamento quimioterápico neoadjuvante mal sucedido devido a administração de dose muito baixa (curva verde), em que a curva tracejada representa o *protocolo padrão*. Condições iniciais: $N_1(0) = 2,4 \times 10^{10}$ células tumorais, $N_2(0) = 10^{12}$ células normais e $Q(0) = 0$, e valores dos parâmetros listados na Tabela 4. O ciclo $T + \tau$ entre as infusões do medicamento é de 21 dias e o tempo τ de infusão 3 horas ($1/8$ dia). Dose da droga: 370 mg de ciclofosfamida; velocidade de infusão $q = 8 \times 370\text{mg}/\text{dia}$.

Na Figura 14, exibimos simulação de dois ciclos utilizados na prática clínica: infusão a cada 3 semanas - *protocolo padrão* e de outro protocolo cujo ciclo é maior (4 semanas). Não há diferença considerável entre os tamanhos mínimos do tumor em cada protocolo.

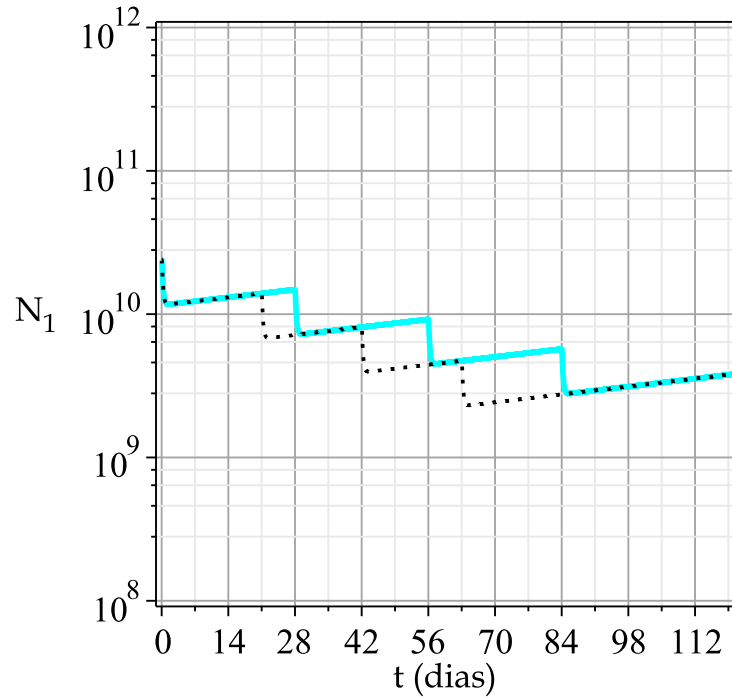


Figura 14: Comparação entre tratamento quimioterápico neoadjuvante para ciclo de 28 dias (curva ciano) e *protocolo padrão*, no qual o ciclo dura 21 dias. Condições iniciais: $N_1(0) = 2,4 \times 10^{10}$ células tumorais e $N_2(0) = 10^{12}$ células normais e $Q(0) = 0$; os valores dos parâmetros encontram-se na Tabela 4. Praticamente não há diferença de tamanho do tumor; do ponto de vista clínico tais protocolos resultam na mesma resposta do paciente à terapia.

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

A seguir, apresentamos as conclusões referentes a este capítulo.

5.3 Conclusões do capítulo 5

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

Para administração em ciclos, obtivemos resultado qualitativo para ciclofosfamida análoga a simulação dada pelo modelo discreto multiescala de Stamatikos et al. (2010) para o tratamento quimioterápico neoadjuvante do câncer de mama com epirrubicina, mas para um modelo contínuo e mais simples.

O modelo de tratamento quimioterápico neoadjuvante aqui introduzido permite comparar diferentes protocolos, quanto à dose administrada e intervalo entre as dosagens. Assim como descrito por Norton (1987), as simulações numéricas apresentadas apontam que o fracasso terapêutico ocorre devido a administração de baixa dose ou longo intervalo de tempo entre as infusões do agente quimioterápico.

Por fim, no próximo capítulo apresentamos a conclusão desta pesquisa.

6 CONCLUSÃO

A fim de analisar quantitativamente a ação antiangiogênica de protocolos de quimioterapia anti-neoplásica, propomos um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias, no qual, através da inclusão da dinâmica das células endoteliais, consideramos a angiogênese de maneira explícita. Dividimos nossa investigação em circunstâncias nas quais a dinâmica angiogênica precisa ou não ser considerada.

Para o *caso limite*, situação na qual a neovascularização encontra-se em equilíbrio, obtivemos, sob a *hipótese geral do câncer*, as condições de estabilidade local da solução de cura do câncer (ver Apêndice B). Quanto aos tratamentos quimioterápicos nos quais a administração se dá em ciclos, que são os mais comumente utilizados, assim como relata Norton (1987), segundo o modelo proposto, também se revelaram como motivos de insucesso terapêutico a administração de baixa dose e o longo intervalo de tempo entre as infusões do agente quimioterápico.

Sem conter atraso temporal, o modelo aqui apresentado prevê que o aumento tumoral se dá principalmente após a angiogênese (Ferrara & Gerber, 2001). Por fim, concluímos que, assim como almejado em estudos pré-clínicos (Bello et al., 2001; Man et al., 2002), segundo o modelo proposto, os protocolos antiangiogênicos, se comparados aos regimes convencionais de tratamento, conferem ao paciente oncológico um aumento de sobrevida. Deste modo, nossos resultados indicam que a quimioterapia metronômica pode ser uma alternativa de tratamento promissora para os pacientes sem perspectiva de cura do câncer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAÚJO, R. P.; MCELWAIN, D. L. S. A history of the study of solid tumor growth: the contribution of mathematical modelling. **Bull Math Biol**, v.66, p.1039–1091, 2004.
- AROESTY, J.; LINCOLN, T.; SHAPIRO, N.; BOCCIA, G. Tumor growth and chemotherapy: mathematical methods, computer simulations, and experimental foundations. **Math Biosc**, v.17, p.243–300, 1973.
- BAJZER, Z.; PAVLOVIC, S. V. Mathematical modeling of tumor growth kinetics. In: ADAM, J. A.; BELLOMO, N. (Ed.). **A survey of models for tumor-immune system dynamics**. Boston: Birkhäuser, 1996. p.126-127.
- BAXTER. Genuxal (ciclofosfamida). In: ALAMTEC (Ed.). **Guia prático de prescrição e consulta**. São Paulo: Aquaprint, 2005. p.197.
- BELLMAN, R. **Mathematical methods in medicine**. Singapore: World Scientific, 1983. 268p.
- BELLO, L.; CARRABBA, G.; GIUSSANI, C.; LUCINI, V.; CERUTTI, F.; SCAGLIONE, F.; LANDRÉ, J.; PLUDERI, M.; TOMEI, G.; VILLANI, R.; CARROLL, R. S.; MCLBLACK, P.; BIKFALVI, A. Low-dose chemotherapy combined with an antiangiogenic drug reduces human glioma growth in Vivo. **Cancer Res**, v.61, n.20, p.7501–7506, 2001.
- von BERTALANFFY, L. A quantitative theory of organic growth (inquiries on growth laws, II). **Human Biol**, v.10, n.2, p.181–213, 1938.

BONASSA, E. M. A. **Enfermagem em quimioterapia**. São Paulo: Livraria Atheneu Editora, 1992. 279p.

BRASIL. Bases do tratamento. In: INCA (Ed.). **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração de ensino**. Rio de Janeiro: INCA, 2008. p.57;414;449.

BRASIL. **Estimativas 2010: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2010. 212p.

BRITTON, N. F. **Essential mathematical biology**. London: Springer, 2002. 335p.

BROWDER, T.; BUTTERFIELD, C. E.; KRALING, B. M.; SHI, B.; MARSHALL, B.; O'REILLY, M. S.; FOLKMAN, J. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. **Cancer Res**, v.60, p.1878–1886, 2000.

BUICK, R. N. Cellular basis of chemotherapy. In: DORR, R. T.; HOFF, D. D. V. (Ed.). **Cancer chemotherapy handbook**. Appleton and Lange, 1994. p.9.

BURISH, T. G.; CAREY, M. P.; KROZELY, M. G.; GRECO, F. A. Conditioned side effects induced by cancer chemotherapy: prevention through behavioral treatment. **J Consult Clin Psych**, v.55, n.1, p.42–48, 1987.

BUSSOLINO, F.; ARESE, M.; AUDEO, E.; GIRAUDO, E.; MARCHIÓ, S.; MITOLA, S.; PRIMO, L.; SERINI, G. Biological aspects of tumour angiogenesis. In: PREZIOSI, L. (Ed.). **Cancer modelling and simulation**. Florida: Chapman and Hall/CRC, 2003. p.75–199.

BYRNE, H. M. Modelling avascular tumour growth. In: PREZIOSI, L. (Ed.). **Cancer model mimul**. Florida: Chapman and Hall/CRC, 2003. p.75–199.

BYRNE, H. M.; ALARCON, T.; OWEN, M. R.; WEBB, S. D.; MAINI, P. K. Modelling aspects of cancer dynamics: a review. **Phil Trans R Soc A**, v.364, p.1563–1578, 2006.

COHEN, J. E. Mathematics is biology's next microscope, only better; biology is mathematics' next physics, only better. **PLoS Biol**, v.2, n.12, p.2017–2023, 2004.

COSTA, M. I. S. **Modelos de dinâmica celular e tumoral e tratamentos quimioterápicos**. Rio de Janeiro: LNCC, 2003. 35p.

D'ONOFRIO, A.; GANDOLFI, A. Tumor eradication by antiangiogenic therapy: analysis and extensions of the model by Hahnfeldt et. al. (1999). **Math Biosc**, v.191, p.p.159–184, 2004.

FERRARA, N.; GERBER, H. P. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis. **Acta Haematol**, v.106, p.148–156, 2001.

FOLKMAN, J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. **N Engl J Med**, v.285, p.1182–1186, 1971.

FOLKMAN, J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. **Semin Oncol**, v.6(suppl 16), p.15–18, 2002.

FREEDMAN, H. I.; NANI, F. K. A mathematical model of cancer treatment by chemotherapy. **Preprint**, p.1–38, 1998.

GATENBY, R. A. Application of competition theory to tumour growth: implications for tumour biology and treatment. **Eur J Cancer**, v.32A, p.722–726, 1996.

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

GATENBY, R. A.; VICENT, T. L. Application of quantitative models from population biology and evolutionary game theory to tumor therapeutic strategies. **Mol Cancer Therap**, v.2, p.919–927, 2003.

GILEWSKI, T. A.; NORTON, L. Norton-Simon hypothesis. In: PERRY, M. (Ed.). **The chemotherapy source book**. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008. p.7-20.

HABR-GAMA, A.; PEREZ, R. O.; PROSCURSHIM, I.; SANTOS, R. M. N.; KISS, D.; GAMA-RODRIGUES, J.; CECCONELLO, I. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? **Int J Radiation Oncology Biol Phys**, v.71, n.4, p.1181–1188, 2008.

HAHNFELDT, P.; J, F.; HLATKY, L. Minimizing long-term tumor burden: the logic for metronomic chemotherapeutic dosing and its antiangiogenic basis. **J Theor Biol**, v.220, n.4, p.545–554, 2003.

HAHNFELDT, P.; PANIGRAHY, D.; FOLKMAN, J.; HLATKY, L. Tumor development under angiogenic signaling: a dynamical theory of tumor growth, treatment response, and postvascular dormancy. **Cancer Res**, v.59, p.4770–4775, 1999.

HANAHAH, D.; BERGERS, G.; BERGSLAND, E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. **J Clin Invest**, v.105, p.1045–1047, 2000.

HOPPENSTEADT, F. C.; MURRAY, J. D. Threshold analysis of a drug use epidemic model. **Math Biosci**, v.53, p.79–87, 1981.

KERBEL, R. S. Tumor angiogenesis: past, present and the near future. **Carcinogenesis**, v.21, n.3, p.505–515, 2000.

KERBEL, R. S.; KAMEM, B. A. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. **Nature Reviews Cancer**, v.4, p.423–436, 2004.

KOMAROVA, N. L. Mathematical modeling of tumorigenesis: mission possible. **Curr Opin Oncol**, v.17, n.1, p.39–43, 2005.

- KRABS, W.; PICKL, S. An optimal control problem in cancer chemotherapy. **Appl Math Comp**, v.217, n.3, p.1117–1124, 2010.
- LOTKA, A. Meeting on the problem of forecasting city populations with special reference to New York city. **J Am Stat Assoc**, v.20, p.569–570, 1925.
- LÜLLMANN, H.; MOHR, K.; ZIEGLER, A.; BIEGER, D. **Color atlas of pharmacology**. New York: Thieme Stuttgart, 2000. 47p.
- MACKENZIE, D. Mathematical modeling and cancer. **Siam News**, v.37, n.1, 2004.
- MALTHUS, T. **An essay on the principle of population**. London: Printed for J Johnson, in St. Paul's Church-Yard, 1798. 125p.
- MAN, S.; BOCCI, G.; FRANCA, G.; GREEN, S. K.; JOTHY, S.; HANAHAN, D.; BOHLEN, P.; HICKLIN, D. J.; BERGERS, G.; KERBEL, R. S. Antitumor effects in mice of low-dose (metronomic) cyclophosphamide administered continuously through the drinking water. **Cancer Res**, v.62, n.10, p.2731–2735, 2002.
- MARTIN, R.; TEO, K. L. **Optimal control of drug administration in cancer chemotherapy**. Singapore: World Scientific, 1993. 187p.
- MICHELSON, S.; GLICKSMAN, A. S.; LEITH, J. T. Growth in solid heterogeneous human colon adenocarcinomas: comparison of simple logistical models. **Cell Prolif**, v.20, n.3, p.343–355, 1987.
- MOSTELLER, R. D. Simplified calculation of body surface area. **N Engl J Med**, p.1098, 1987.
- MURRAY, J. D. **Mathematical biology I: an introduction**. New York: Springer-Verlag, 2002. 551p.
- NORTON, L. Introduction. In: SILVER, R. T.; LAUPER, R. D.; JAROWSKI, C. I. (Ed.). **A synopsis of cancer chemotherapy**. New York: Yorke Medical Books, 1987. p.24.

- PANETTA, J. C.; FISTER, K. R. Optimal control applied to competing chemotherapeutic cell-kill strategies. **SIAM J Appl Math**, v.63, n.6, p.1954–1971, 2003.
- PHIPPS, C. Combination of chemotherapy and antiangiogenic therapies: a mathematical modelling approach. Waterloo, 2009. 121p. Dissertação (Mestrado) - University of Waterloo.
- PINHO, S. T. R.; FREEDMAN, H. I.; NANI, F. K. A chemotherapy model for the treatment of cancer with metastasis. **Math Comp Model**, v.36, p.773–803, 2002.
- PISANI, P.; BRAY, F.; PARKIN, D. M. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. **Int J Cancer**, v.97, p.72–81, 2001.
- POPPER, K. R. **A lógica da pesquisa científica**. São Paulo: Cultrix, 2007. 567p.
- REIS, E. A.; SANTOS, L. B. L.; PINHO, S. T. R. Cellular automata model for avascular solid tumor growth under the effect of therapy. **Physica A: Statist Mechanic Appl**, v.338, n.7, p.1303–1314, 2009.
- RETSKY, M. Letter to the editor. **J Theor Biol**, v.229, n.3, p.289, 2004.
- RODRIGUES, D. S.; MANCERA, P. F. A.; PINHO, S. T. R. Quimioterapia anti-neoplásica e modelagem matemática. In: XXXIII CONGRESSO NACIONAL DE MATEMÁTICA APLICADA E COMPUTACIONAL, SBMAC, 2010. **Anais do CNMAC**; resumos. Águas de Lindóia: SBMAC, 2010.
- SCHAEBEL, F. M. Concepts for systematic treatment of micrometastases. **Cancer**, v.35, p.15–24, 1975.
- SKIPPER, H. E.; SCHAEBEL-JR., F. M.; WILCOX, W. S. Experimental evaluation of potential anticancer agents XIII: on the criteria and kinetics associated with curability of experimental leukemia. **Cancer Chemother Rep**, v.35, p.1–111, 1964.
- SPRATT, J. S.; MEYER, J. S.; SPRATT, J. A. Rates of growth of human neoplasms: part II. **J Surg Oncol**, v.61, n.2, p.68–73, 1996.

STAMATAKOS, G. S.; KOLOKOTRONI, E. A.; DIONYSIOU, D. D.; GEORGIADI, E. C.; DESMEDT, C. An advanced discrete state-discrete event multiscale simulation model of the response of a solid tumor to chemotherapy: mimicking a clinical study. **J Theor Biol**, v.266, n.1, p.124–139, 2010.

VAIDYA, V. G.; ALEXANDRO-JR., F. J. Evaluation of some mathematical models for tumor growth. **Int J Bio-Med Comp**, v.13, n.1, p.19–35, 1982.

VERHULST, F. Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement. **correspondance Mathématique et Physique**, v.10, p.113–117, 1838.

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

Apêndice A

ANÁLISE DE ESTABILIDADE: TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO SOB DINÂMICA ANGIOGÊNICA

Apresentamos aqui a análise de estabilidade do modelo de tratamento quimioterápico neoadjuvante contínuo (sistema (37) para $q(t) = q > 0$).

Temos que a matriz jacobiana $\mathbb{J}(N_1, N_2, L_1, Q)$ do sistema (37) é dada por

$$\mathbb{J}(N_1, N_2, L_1, Q) = \begin{pmatrix} j_{11} & j_{12} & j_{13} & j_{14} \\ j_{21} & j_{22} & 0 & j_{24} \\ j_{31} & 0 & j_{33} & j_{34} \\ 0 & 0 & 0 & -\lambda \end{pmatrix}, \quad (69)$$

em que

$$j_{11} = \frac{r_1(k_1 - 2N_1 - \alpha_1 N_2)}{k_1} - \frac{\mu Q}{a + Q}, \quad j_{22} = \frac{r_2(k_2 - 2N_2 - \alpha_2 N_1)}{k_2} - \frac{\nu Q}{b + Q},$$
$$j_{12} = -\frac{r_1 N_1 \alpha_1}{k_1}, \quad j_{21} = -\frac{r_2 N_2 \alpha_2}{k_2},$$
$$j_{14} = -\frac{\mu N_1}{a + Q} + \frac{\mu N_1 Q}{(a + Q)^2}, \quad j_{24} = -\frac{\nu N_2}{b + Q} + \frac{\nu N_2 Q}{(b + Q)^2}, \quad j_{34} = -\frac{\eta L_1}{c + Q} + \frac{\eta L_1 Q}{(c + Q)^2},$$
$$j_{31} = \phi - \omega L_1, \quad j_{33} = \sigma - \omega N_1 - \frac{\eta Q}{c + Q}.$$

Avaliada em $P_1 \left(0, 0, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$, a matriz jacobiana torna-se

$$\mathbb{J} \left(0, 0, 0, \frac{q}{\lambda}\right) = \begin{pmatrix} \frac{r_1 a \lambda + q(r_1 - \mu)}{a \lambda + q} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{r_2 b \lambda + q(r_2 - \nu)}{b \lambda + q} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\sigma c \lambda + q(\sigma - \eta)}{c \lambda + q} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\lambda \end{pmatrix}, (70)$$

cujos autovalores são

$$\Omega_1 = \frac{r_1 a \lambda + q(r_1 - \mu)}{a \lambda + q}, \quad (71)$$

$$\Omega_2 = \frac{r_2 b \lambda + q(r_2 - \nu)}{b \lambda + q}, \quad (72)$$

$$\Omega_3 = \frac{\sigma c \lambda + q(\sigma - \eta)}{c \lambda + q}, \quad (73)$$

$$\Omega_4 = -\lambda. \quad (74)$$

Biologicamente, o ponto de equilíbrio $P_1 \left(0, 0, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ tem que ser instável; caso contrário o tratamento quimioterápico eliminaria as células tumorais, mas também as normais. Como $\lambda > 0$, então $\Omega_4 < 0$. Deste modo, basta que Ω_1 ou Ω_2 ou Ω_3 seja positivo para que $P_1 \left(0, 0, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ seja instável. A condição para $\Omega_2 > 0$ é apresentada em (54), e para $\Omega_1 > 0$ é a desigualdade (68). Analogamente, $\Omega_3 > 0$ implica que

$$0 < q < \frac{\sigma c \lambda}{\eta - \sigma}, \quad \text{com } \eta > \sigma. \quad (75)$$

Assim, se pelo menos uma das desigualdades dadas por (54), (68) ou (75) é satisfeita, então $P_1 \left(0, 0, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ é instável. Vejamos agora sob quais condições a solução de equilíbrio $P_2 \left(0, \hat{N}_2, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ (cura via tratamento), é estável.

Avaliada em $P_2 \left(0, \widehat{N}_2, 0, \frac{q}{\lambda} \right)$, a matriz jacobiana torna-se

$$\mathbb{J} \left(0, \widehat{N}_2, 0, \frac{q}{\lambda} \right) = \begin{pmatrix} p_{11} & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{r_2 \widehat{N}_2 \alpha_2}{k_2} & p_{22} & 0 & -\frac{\nu \widehat{N}_2 \lambda^2 b}{(b\lambda + q)^2} \\ \phi & 0 & \frac{\sigma c\lambda + q(\sigma - \eta)}{c\lambda + q} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\lambda \end{pmatrix}, \quad (76)$$

em que $p_{11} = \frac{r_1(a\lambda + q)(k - \alpha_1 \widehat{N}_2) - \mu q k}{k(a\lambda + q)}$ e $p_{22} = \frac{r_2(b\lambda + q)(k_2 - 2\widehat{N}_2) - \nu q k_2}{k_2(b\lambda + q)}$.

Substituindo $\widehat{N}_2 = \frac{k_2(r_2 b\lambda + q(r_2 - \nu))}{r_2(b\lambda + q)}$ em p_{22} , obtemos que os autovalores de $\mathbb{J} \left(0, \widehat{N}_2, 0, \frac{q}{\lambda} \right)$, denotados por θ_i ($i=1, 2, 3, 4$), são tais que

$$(a\lambda + q) \left(k(r_1 - \theta_1) - r_1 \alpha_1 \widehat{N}_2 \right) - \mu q k = 0, \quad (77)$$

$$\theta_2 = -\frac{r_2 b\lambda + q(r_2 - \nu)}{b\lambda + q} = -\Omega_2, \quad (78)$$

$$\theta_3 = \frac{\sigma c\lambda + q(\sigma - \eta)}{c\lambda + q} = \Omega_3, \quad (79)$$

$$\theta_4 = -\lambda = \Omega_4. \quad (80)$$

Quanto às condições de estabilidade de $P_2 \left(0, \widehat{N}_2, 0, \frac{q}{\lambda} \right)$, temos que $\theta_4 < 0$, e, $\theta_2 < 0$ se a desigualdade (54) for satisfeita. O autovalor θ_3 é negativo quando a desigualdade (75) não é verificada ou, alternativamente, direcionando-se tal análise para o efeito antiangiogênico da quimioterapia metrônômica, temos que $\theta_3 < 0$ se

$$\eta > \frac{\sigma(c\lambda + q)}{q}, \quad (81)$$

ou seja, há um limite inferior para a intensidade do efeito antiangiogênico, abaixo do qual não há cura da doença, limite este dado por (81). Finalmente, prosseguindo à análise de sinal de θ_1 , substituindo-se $\widehat{N}_2 = \frac{k_2(r_2 b\lambda + q(r_2 - \nu))}{r_2(b\lambda + q)}$ em (77), temos que a condição sob a qual $\theta_1 < 0$ não pode ser obtida sem pressuposições adicionais. No entanto, impondo $\alpha_1 k_2 - k < 0$, segue que as condições para θ_1 são análogas às condições para $\psi_3 < 0$, apresentadas no Apêndice B (ver equação (91)), nas quais, para tanto, devemos trocar k_1 por k para obter, sob a hipótese que $\alpha_1 k_2 - k < 0$, as condições tais que $\theta_1 < 0$.

Apêndice B

ANÁLISE DE ESTABILIDADE: CASO LIMITE SEM DINÂMICA ANGIOGÊNICA

Apresentamos aqui a análise de estabilidade do modelo de tratamento quimioterápico contínuo, para o caso limite, dado por (37) para $q(t) = q > 0$.

A matriz jacobiana \mathbb{N} do sistema (37) é dada por

$$\mathbb{N}(N_1, N_2, Q) = \begin{pmatrix} n_{11} & n_{12} & n_{13} \\ n_{21} & n_{22} & n_{23} \\ 0 & 0 & -\lambda \end{pmatrix}, \quad (82)$$

em que

$$n_{11} = \frac{r_1(k_1 - 2N_1 - \alpha_1 N_2)}{k_1} - \frac{\mu Q}{a + Q}, \quad n_{22} = \frac{r_2(k_2 - 2N_2 - \alpha_2 N_1)}{k_2} - \frac{\nu Q}{b + Q},$$

$$n_{12} = -\frac{r_1 N_1 \alpha_1}{k_1}, \quad n_{21} = -\frac{r_2 N_2 \alpha_2}{k_2},$$

$$n_{13} = -\frac{\mu N_1}{a + Q} + \frac{\mu N_1 Q}{(a + Q)^2}, \quad n_{23} = -\frac{\nu N_2}{b + Q} + \frac{\nu N_2 Q}{(a + Q)^2}.$$

Avaliada em $G_1 \left(0, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$, a matriz jacobiana torna-se

$$\mathbb{N} \left(0, 0, \frac{q}{\lambda}\right) = \begin{pmatrix} \frac{r_1 a \lambda + q(r_1 - \mu)}{a \lambda + q} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{r_2 b \lambda + q(r_2 - \nu)}{b \lambda + q} & 0 \\ 0 & 0 & -\lambda \end{pmatrix}, \quad (83)$$

cujos autovalores são

$$\Theta_1 = \frac{r_1 a \lambda + q(r_1 - \mu)}{a \lambda + q}, \quad (84)$$

$$\Theta_2 = \frac{r_2 b \lambda + q(r_2 - \nu)}{b \lambda + q}, \quad (85)$$

$$\Theta_3 = -\lambda. \quad (86)$$

O ponto de equilíbrio $G_1 \left(0, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ tem que ser instável; caso contrário o tratamento quimioterápico eliminaria as células tumorais e também as células normais. Como $\lambda > 0$, então $\Theta_3 < 0$. Portanto basta que Θ_1 e/ou Θ_2 seja(m) positivo(s) para que $G_1 \left(0, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ seja instável; a condição para $\Theta_2 > 0$ é apresentada em (54), e para $\Theta_1 > 0$ é a desigualdade (68).

Assim, se $\Theta_1 > 0$, $G_1 \left(0, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ é instável e $G_3 \left(\check{N}_1, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ tem sentido biológico. Analogamente, se $\Theta_2 > 0$, $G_1 \left(0, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ é instável e $G_2 \left(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda}\right)$ é biologicamente viável.

A seguir, apresentamos sob quais condições o modelo prevê eliminação de tumor pelo tratamento quimioterápico.

A matriz jacobiana avaliada em $G_2 \left(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda}\right)$ é dada por

$$\mathbb{N} \left(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda}\right) = \begin{pmatrix} n_{11} & 0 & 0 \\ -\frac{r_2 \check{N}_2 \alpha_2}{k_2} & n_{22} & \frac{-\nu \check{N}_2 \lambda^2 b}{(b \lambda + q)^2} \\ 0 & 0 & -\lambda \end{pmatrix}, \quad (87)$$

em que $n_{11} = \frac{r_1(a\lambda + q)(k_1 - \alpha_1 \check{N}_2) - \mu q k_1}{k_1(a\lambda + q)}$ e $n_{22} = \frac{r_2(b\lambda + q)(k_2 - 2\check{N}_2) - \nu q k_2}{k_2(b\lambda + q)}$.

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

$$P(\psi) = \frac{(\lambda + \psi) R(\psi) D(\psi)}{k_1 k_2 (a\lambda + q)(b\lambda + q)}, \quad (88)$$

em que

$$R(\psi) = (b\lambda + q) \left(k_2(r_2 - \psi) - 2r_2 \check{N}_2 \right) - \nu q k_2, \quad (89)$$

$$D(\psi) = (a\lambda + q) \left(k_1(r_1 - \psi) - r_1 \alpha_1 \check{N}_2 \right) - \mu q k_1. \quad (90)$$

Temos então que $\psi_1 = -\lambda < 0$ é uma raiz de $P(\psi)$. Os outros autovalores restantes são as duas raízes dos polinômios $R(\psi)$ e $D(\psi)$. Substituindo $\check{N}_2 = \frac{k_2(r_2 b \lambda + q(r_2 - \nu))}{r_2(b\lambda + q)}$ em (89), obtemos que $\psi_2 = -\Theta_2$ (ver equação (85)) é raiz de $R(\psi)$. Deste modo, se a desigualdade (54) é verificada, então $\psi_2 < 0$.

O terceiro autovalor ψ_3 é encontrado substituindo-se (66) em (90), a saber

$$\psi_3 = \frac{\mathcal{A}q^2 + \mathcal{B}q + \mathcal{C}}{k_1 r_2 (a\lambda + q)(b\lambda + q)}, \quad (91)$$

em que

$$\mathcal{A} = r_2 k_1 (r_1 - \mu) + \alpha_1 k_2 r_1 (\nu - r_2), \quad (92)$$

$$\mathcal{B} = (a + b)(r_1 r_2 \lambda (k_1 + \alpha_1 k_2)) + \lambda (r_1 a \nu \alpha_1 k_2 - r_2 b \mu k_1), \quad (93)$$

$$\mathcal{C} = r_1 r_2 a b \lambda^2 (k_1 - \alpha_1 k_2). \quad (94)$$

Para que o ponto de equilíbrio $G_2 \left(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda}\right)$ seja localmente assintoticamente estável, além da condição (54), ψ_3 tem que negativo. Assim, utilizando (91), desejamos que

$$\frac{\mathcal{A}q^2 + \mathcal{B}q + \mathcal{C}}{k_1 r_2 (a\lambda + q)(b\lambda + q)} < 0 \implies \mathcal{A}q^2 + \mathcal{B}q + \mathcal{C} < 0. \quad (95)$$

Substituindo (92), (93) e (94) em (95), temos que

$$\mathcal{D}\alpha_1 - \mathcal{E} < 0, \quad (96)$$

em que

$$\mathcal{D} = -r_1 k_2 (a\lambda + q)(r_2(b\lambda + q) - \nu q), \quad (97)$$

$$\mathcal{E} = -r_2 k_1 (b\lambda + q)(r_1(a\lambda + q) - \mu q), \quad (98)$$

resultando em

$$\mathcal{D}\alpha_1 < \mathcal{E}. \quad (99)$$

Para analisar a desigualdade (99), faz-se necessário estudar separadamente as situações nas quais $\mathcal{D} > 0$ e $\mathcal{D} < 0$. Da equação (97),

$$\mathcal{D} > 0 \iff \frac{\nu q}{r_2(b\lambda + q)} < 1, \quad (100)$$

$$\mathcal{D} < 0 \iff \frac{\nu q}{r_2(b\lambda + q)} > 1. \quad (101)$$

Quanto a \mathcal{E} , temos que

$$\mathcal{E} > 0 \iff \frac{\mu q}{r_1(a\lambda + q)} < 1, \quad (102)$$

$$\mathcal{E} < 0 \iff \frac{\mu q}{r_1(a\lambda + q)} > 1. \quad (103)$$

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

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

$$0 < \alpha_1 < \frac{\mathcal{E}}{\mathcal{D}}, \quad (104)$$

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

Assim, para $\frac{\mathcal{E}}{\mathcal{D}} \geq \frac{k_1}{k_2}$, se a condição dada em (54) é satisfeita, então sob a *hipótese geral do câncer* o ponto fixo de cura $G_2\left(0, k_2, \frac{q}{\lambda}\right)$ é localmente assintoticamente estável.

Se $0 < \frac{\mathcal{E}}{\mathcal{D}} < \frac{k_1}{k_2}$, a *hipótese geral do câncer* provê uma condição necessária para a cura da doença. Neste caso, $G_2\left(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda}\right)$ é localmente assintoticamente estável se as desigualdades (54) e (104) são satisfeitas.

Para $\mathcal{D} > 0$ e $\mathcal{E} < 0$ $G_2\left(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda}\right)$ é instável, já que neste caso a desigualdade (104) não pode ser satisfeita para α positivo.

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

Se $\mathcal{D} < 0$, então

$$\alpha_1 > \frac{\mathcal{E}}{\mathcal{D}}. \quad (105)$$

Quando $\mathcal{D} < 0$ e $\mathcal{E} < 0$, $\frac{\mathcal{E}}{\mathcal{D}} > 0$ e para $\frac{\mathcal{E}}{\mathcal{D}} < \frac{k_1}{k_2}$, $G_2\left(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda}\right)$ é localmente assintoticamente estável se as desigualdades (54), (64) e (105) forem satisfeitas. Tais desigualdades combinadas resultam em

$$\frac{\mathcal{E}}{\mathcal{D}} < \alpha_1 < \frac{k_1}{k_2}. \quad (106)$$

Quando $\mathcal{D} < 0$ e $\mathcal{E} < 0$, se $\frac{\mathcal{E}}{\mathcal{D}} \geq \frac{k_1}{k_2}$, então sob a *hipótese geral do câncer* $G_2\left(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda}\right)$ é instável.

Se $\mathcal{D} < 0$ e $\mathcal{E} > 0$, então $\frac{\mathcal{E}}{\mathcal{D}} < 0$. Ainda assim se a desigualdade (54) é verificada, então $G_2\left(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda}\right)$ é localmente assintoticamente estável.