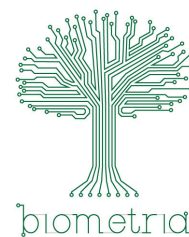




Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Instituto de Biociências – Câmpus de Botucatu
Programa de Pós-graduação em Biometria



Modelagem matemática de células tumoriais mamárias sob efeito de quimioterapia

Maria Eliza Antunes

Botucatu
2022

Maria Eliza Antunes

Modelagem matemática de células tumoriais mamárias sob efeito de quimioterapia

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biometria da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera

Botucatu
2022

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

Antunes, Maria Eliza.

Modelagem matemática de células tumorais mamárias sob efeito de quimioterapia / Maria Eliza Antunes. - Botucatu, 2022

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

Orientador: Paulo Fernando de Arruda Mancera
Capes: 90100000

1. Mamas - Câncer - Tratamento. 2. Quimioterapia.
3. Equações diferenciais ordinárias. 4. Equações diferenciais - Soluções numéricas.

Palavras-chave: Câncer de mama; Equações diferenciais ordinárias; Estimação de parâmetros.

*Aos meus pais, Lucélia e Ademilson,
pelo amor incondicional,
por todo incentivo e apoio durante todos esses anos,
dedico-lhes este trabalho.*

Agradecimentos

Aos meus pais, Ademilson e Lucélia, e meu irmão Willian. Se consegui chegar até aqui, foi graças ao apoio e amor que tive por parte de vocês. Esse trabalho é uma conquista nossa!

Ao Samuel, meu melhor parceiro e companheiro nessa aventura, por sempre acreditar em mim, me apoiar e também me fazer desacelerar quando necessário. Se cheguei até aqui, é porque tive você ao meu lado.

Aos meus queridos amigos, sejam os de infância até aqueles que tive o prazer de conhecer e conviver na pós-graduação. Quem tem um amigo tem tudo, e já dizia Milton Nascimento: “amigo é coisa pra se guardar no lado esquerdo do peito, mesmo que o tempo e a distância, digam não”.

Ao Prof. Dr. Paulo Mancera, por ter aceitado me orientar e por toda a paciência e disponibilidade durante esse período difícil, principalmente por conta da pandemia. Que venham muitos outros cafés, bate-papos e aprendizados. Obrigada pela oportunidade de ter aprendido além da matemática com você.

A todos os meus professores, que me transmitiram conhecimento dentro e fora da sala de aula desde o ensino básico até a pós-graduação. Admiro muito todos vocês.

Aos funcionários do Departamento de Bioestatística e da Seção Técnica de Pós-Graduação, pelos serviços prestados e acolhimento durante esses dois anos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Biometria, por todo o acolhimento, ensinamentos e oportunidades.

À Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

A todos aqueles que sempre torceram e vibraram pelas minhas conquistas.

Entendimento é, afinal de contas, aquilo sobre o que versa a ciência - e a ciência é muito mais do que meros cálculos computacionais realizados mecanicamente.

Roger Penrose

Resumo

O câncer de mama é o mais diagnosticado no mundo segundo dados da Organização Mundial da Saúde, além de ser o mais incidente em todas as regiões brasileiras. Entre os principais fatores de risco para seu desenvolvimento estão a idade, idade da menarca e da menopausa, obesidade, exposição à radiação, localização geográfica, hereditariedade, mutações genéticas e níveis de estrogênio. Modelos matemáticos podem fornecer contribuições fundamentais para a pesquisa do câncer, auxiliando no entendimento dos mecanismos envolvidos nos processos de crescimento tumoral, angiogênese, protocolos terapêuticos, entre outros. Neste trabalho, propusemos dois modelos matemáticos de equações diferenciais ordinárias relacionados ao câncer de mama. O primeiro modelo buscou descrever, utilizando dados experimentais, o crescimento de duas linhagens celulares de câncer de mama, MCF-7 e MDA-MB-231, sob tratamento com paclitaxel e citrato de ródio (II). Foi possível realizar análise de estabilidade local e estimar os parâmetros relacionados ao crescimento das células cancerosas e a eficiência dos tratamentos nessas células. O segundo modelo proposto, adimensional, levou em conta a competição entre células normais, cancerosas e imunes, além do tratamento quimioterápico, para avaliar o impacto do estrogênio na dinâmica tumoral. Foi possível realizar uma análise de estabilidade local para impor condições de estabilidade do sistema. Além disso, através de simulações numéricas considerando cenários de tratamento quimioterápico com administração contínua e em ciclos, foi possível observar as situações descritas pelos pontos de equilíbrio e o impacto do nível de estrogênio circulante nas respectivas populações celulares.

Palavras-chave: Câncer de mama, Equações diferenciais ordinárias, Estimação de parâmetros.

Abstract

Breast cancer is the most diagnosed cancer in the world according to data from the World Health Organization, being the most incident in all Brazilian regions. Among the main risk factors for its development are age, menarche and menopause age, obesity, exposure to radiation, geographic location, heredity, genetic mutations, and estrogen levels. Mathematical models can provide fundamental contributions to cancer research, helping in the understanding of the mechanisms involved in the processes of tumor growth, angiogenesis, and therapeutic protocols, among others. In this work, we proposed two mathematical models of ordinary differential equations related to breast cancer. The first model sought to describe, using experimental data, the growth of two breast cancer cell lines, MCF-7 and MDA-MB-231, under treatment with paclitaxel and rhodium citrate (II). It was possible to estimate the parameters related to the growth of cancer cells and the efficiency of treatments on these cells. The second proposed model took into account the competition between normal, cancerous and immune cells, in addition to chemotherapeutic treatment, to evaluate the impact of estrogen on tumor dynamics. It was possible to perform a local stability analysis to impose stability conditions on the system. In addition, through numerical simulations considering chemotherapy treatment scenarios with continuous and cyclic administration, it was possible to observe the situations described by the equilibrium points and the impact of the circulating estrogen level on the respective cell populations.

Keywords: Breast cancer, Ordinary differential equations, Parameter estimation.

Lista de figuras

Figura 1 – Representação dos <i>hallmarks</i> do câncer propostos por Hanahan e Weinberg (2000) (três primeiras colunas, da esquerda para a direita) e Hanahan e Weinberg (2011) (última coluna). Criado com BioRender.com	2
Figura 2 – Principais modalidades terapêuticas utilizadas para o tratamento do câncer. .	6
Figura 3 – Estrutura da glândula mamária, adaptado de ACS (2019b). Criado com BioRender.com.	9
Figura 4 – Representação de um ducto da glândula mamária. Criado com BioRender.com.	10
Figura 5 – Representação de um ducto saudável, com carcinoma ductal <i>in situ</i> e carcinoma ductal invasivo. Criado com BioRender.com	18
Figura 6 – Classificações do câncer de mama do ponto de vista molecular e histológico.	20
Figura 7 – Origem e vias relacionadas de diferentes tipos de tumores de mama triplo-negativos e tipo <i>basal-like</i> . Adaptado de (RUIJTER et al., 2011).	22
Figura 8 – Ajuste de curva do crescimento populacional da linhagem MDA-MB-231 com dados experimentais de tratamento com paclitaxel $q = 0,05\mu\text{M}$ considerando $N(0) = 37500$ células/cm ² e $Q(0) = 0$	39
Figura 9 – Ajuste de curva do crescimento populacional da linhagem MDA-MB-231 com dados experimentais de tratamento com citrato de ródio (II) $q = 500\mu\text{M}$ e considerando $N(0) = 37500$ células/cm ² e $Q(0) = 0$	40
Figura 10 – Ajuste de curva do crescimento populacional da linhagem MCF-7 com dados experimentais disponíveis em Carneiro et al. (2011), tratada com paclitaxel $q = 50\mu\text{M}$ e considerando $N(0) = 227699,4$ células/cm ² e $Q(0) = 0$	41
Figura 11 – Ajuste de curva do crescimento populacional da linhagem MCF-7 com dados experimentais disponíveis em Carneiro et al. (2011), tratada com citrato de ródio (II) $q = 500\mu\text{M}$ e considerando $N(0) = 329326$ células/cm ² e $Q(0) = 0$	42
Figura 12 – População de células normais, cancerosas e imunes para diferentes valores de π_1 na situação descrita pelo ponto de equilíbrio P_1 . Condições iniciais: $H(0) = 1$, $T(0) = 10^{-5}$, $I(0) = 1,379310345$, $Q(0) = 0$ e $E(0) = 0,5$	59
Figura 13 – População de células normais, cancerosas e imunes para diferentes valores de π_1 na situação descrita pelo ponto de equilíbrio P_2 . Condições iniciais: $H(0) = 1$, $T(0) = 10^{-5}$, $I(0) = 1,379310345$, $Q(0) = 0$ e $E(0) = 2,0$	60
Figura 14 – População de células normais, cancerosas e imunes para diferentes valores de π_1 na situação descrita pelo ponto de equilíbrio P_3 . Condições iniciais: $H(0) = 1$, $T(0) = 10^{-5}$, $I(0) = 1,379310345$, $Q(0) = 0$ e $E(0) = 0,5$	61
Figura 15 – População de células normais, cancerosas e imunes para diferentes valores de π_1 na situação descrita pelo ponto de equilíbrio P_4 . Condições iniciais: $H(0) = 1$, $T(0) = 10^{-5}$, $I(0) = 1,379310345$, $Q(0) = 0$ e $E(0) = 0,5$	62

Figura 16 – População de células normais e cancerosas sob tratamento quimioterápico em ciclos para diferentes valores de π_1 . Condições iniciais: $H(0) = 1$, $T(0) = 10^{-5}$, $I(0) = 1,379310345$, $Q(0) = 0$ e $E(0) = 2,0$	63
Figura 17 – População de células normais e cancerosas sob tratamento quimioterápico em ciclos para diferentes valores de π_1 . Condições iniciais: $H(0) = 1$, $T(0) = 10^{-5}$, $I(0) = 1,379310345$, $Q(0) = 0$ e $E(0) = 2,0$	64
Figura 18 – População de células normais e cancerosas sob tratamento quimioterápico em ciclos para diferentes valores de π_1 . Condições iniciais: $H(0) = 1$, $T(0) = 10^{-5}$, $I(0) = 1,379310345$, $Q(0) = 0$ e $E(0) = 0,5$	64
Figura 19 – Comparação do modelo logístico ajustado aos dados reais de Kuznetzov et al. (1994). Fonte: de Pillis e Radunskaya (2002)	95
Figura 20 – Simulações do modelo para ambos os grupos. Na esquerda, todas as simulações individuais correspondentes a cada conjunto de parâmetros ajustados específicos do animal. Na direita, as curvas de crescimento médio (média $\pm$ erro padrão). Fonte: Benzekry et al. (2015).	96

Lista de tabelas

Tabela 1 – Principais diferenças entre os tumores benignos e malignos, baseado em INCA (2011).	2
Tabela 2 – Intervenções avaliadas para a detecção precoce e prevenção primária do câncer de mama, baseado em INCA (2015).	15
Tabela 3 – Valores utilizados e obtidos no processo de estimação utilizando dados da linhagem MDA-MB-231 tratada com $q = 0,05\mu\text{M}$ de paclitaxel.	38
Tabela 4 – Valores utilizados e obtidos no processo de estimação utilizando dados da linhagem MDA-MB-231 tratada com $q = 500\mu\text{M}$ de citrato de ródio (II).	39
Tabela 5 – Valores utilizados e obtidos no processo de estimação utilizando dados da linhagem MCF-7 tratada com $q = 50\mu\text{M}$ de paclitaxel.	40
Tabela 6 – Valores utilizados e obtidos no processo de estimação utilizando dados da linhagem MCF-7 tratada com $q = 500\mu\text{M}$ de citrato de ródio (II).	42
Tabela 7 – Resultados da análise de estabilidade local do modelo (4.1) utilizando os valores e parâmetros estimados dos tratamentos das linhagem MDA-MB-231 e MCF-7 com paclitaxel e citrato de ródio (II).	43
Tabela 8 – Parâmetros e respectivos significados.	46
Tabela 9 – Valores utilizados nas simulações.	60

Lista de abreviaturas e siglas

AEM	Autoexame das mamas
ACS	American Cancer Society
<i>BL1</i>	<i>Basal-like 1</i>
<i>BL2</i>	<i>Basal-like 2</i>
<i>BRCA1</i>	<i>Breast cancer 1</i>
<i>BRCA2</i>	<i>Breast cancer 2</i>
CDI	Carcinoma ductal invasivo
CLI	Carcinoma lobular invasivo
CDIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
CLIS	Carcinoma lobular <i>in situ</i>
CMF	Ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil
CMTN	Câncer de mama triplo negativo
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ECM	Exame clínico das mamas
EDF	Equação diferencial de ordem fracionária
EDO	Equação diferencial ordinária
EDP	Equação diferencial parcial
EGF	Fator de crescimento endotelial (<i>Endothelial growth factor</i>)
EQM	Erro quadrático médio
ER	Receptor de estrogênio (<i>Estrogen Receptor</i>)
HER2	Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano
IMC	Índice de massa corporal
IMQ	Imuno-histoquímica
INCA	Instituto Nacional do Câncer

LCM	Linfoma de células do manto
NK	Matadoras naturais (<i>Natural Killer</i>)
NIH	National Institutes of Health
OMS	Organização Mundial da Saúde
PARP	Inibidores de poli adenosina difosfato ribose polimerase
PR	Receptor de progesterona (<i>Progesterone Receptor</i>)
RMSE	Raiz do erro quadrático médio (<i>Root Mean Square Error</i>)
RLA	Receptor luminal andrógeno
RNM	Ressonância nuclear magnética
TRH	Terapia de reposição hormonal
UICC	Union for International Cancer Control
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular (<i>Vascular endothelial growth factor</i>)
VEGF-A	Fator de crescimento endotelial vascular A (<i>Vascular endothelial growth factor A</i>)
WHO	World Health Organization

Sumário

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Aspectos biológicos do câncer	1
1.2	Formas de tratamentos do câncer	5
1.3	Objetivos	8
2	O CÂNCER DE MAMA	9
2.1	A glândula mamária	9
2.2	O câncer de mama	10
2.3	Classificação do câncer de mama	16
2.4	Câncer de mama triplo negativo	20
3	MODELOS MATEMÁTICOS EM CÂNCER	25
3.1	Modelagem matemática do crescimento tumoral	25
3.2	Modelos matemáticos e o câncer de mama	29
4	MODELOS MATEMÁTICOS DE CÉLULAS TUMORAIS MAMÁRIAS SOB TRATAMENTO	35
4.1	Modelo I: crescimento tumoral de linhagens celulares sob tratamento	35
4.1.1	Análise de estabilidade local	36
4.1.2	Estimação de parâmetros	37
4.2	Modelo II: crescimento tumoral sob influência do sistema imune e estrogênio com tratamento quimioterápico	44
4.2.1	Análise de estabilidade local	47
4.2.2	Simulações numéricas	58
4.2.2.1	Caso I: Administração contínua	58
4.2.2.2	Caso II: Administração em ciclos	62
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	65
	Referências	67
	Apêndices	79
	APÊNDICE A – GLOSSÁRIO	80
	APÊNDICE B – ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS	89

B.1	Caso linear	89
B.2	Caso não linear	91
B.2.1	Método de Newton	91
B.2.2	Método de Gauss-Newton	92
B.2.3	O método de Levenberg-Marquardt	93
B.2.4	Exemplo I	94
B.2.5	Exemplo II	95

1 Introdução

O câncer é uma das principais causas de morte no Brasil (INCA, 2019) e no mundo (WHO, 2020). A mais recente estimativa mundial, realizada em 2018, mostra que ocorreram 18 milhões de novos casos da doença, o que levou à 9,6 milhões de óbitos (INCA, 2019). Estima-se que, globalmente, 1 em cada 5 pessoas desenvolve câncer durante a vida, sendo que 1 em cada 8 homens e 1 em cada 11 mulheres morrem em decorrência do mesmo (UICC, 2020). Hoje, o câncer é responsável por cerca de 1 em cada 6 mortes em todo o mundo - mais do que o HIV, a tuberculose e a malária juntos (ACS, 2020). Para cada ano do triênio 2020-2022, espera-se no Brasil cerca de 177 mil novos casos de câncer de pele não melanoma, o mais incidente, seguido pelos cânceres de mama e próstata. Especificamente no caso do câncer de mama, espera-se 66.280 novos casos, o que representa cerca de 61 casos para cada 100 mil mulheres (INCA, 2019). Através das estatísticas fica evidente a importância e a necessidade do desenvolvimento de pesquisas na área do câncer.

1.1 Aspectos biológicos do câncer

O termo tumor é utilizado para descrever um aumento de volume observado em alguma parte do corpo. As células normais possuem um processo de multiplicação natural, onde grande parte delas crescem, multiplicam-se e morrem de maneira ordenada. A proliferação celular não implica necessariamente na presença de malignidade e pode ser controlada ou não. No caso de um crescimento celular não controlado, há a presença de uma massa anormal que possui um crescimento quase autônomo, que persiste mesmo após o término dos estímulos que o provocaram (INCA, 2011). Essa massa provoca um aumento de volume no local onde está inserida, e nesse caso os tumores são chamados de neoplasia. Em relação à classificação, os chamados tumores benignos consistem em massas expansivas de lento crescimento e que comprimem o tecido circundante. Já os tumores malignos possuem um rápido crescimento, colonizando órgãos distantes e invadindo o tecido circundante (ALISSON, 2001). Um resumo dessa classificação é apresentado na Tabela 1.

A palavra câncer vem do grego *karkinos*, que significa caranguejo (MUKHERJEE, 2012), sendo utilizada pela primeira vez por Hipócrates por volta de 400 a.C. O câncer designa um conjunto de mais de 600 doenças que surgem como resultado de mudanças que ocorrem na

Tabela 1 – Principais diferenças entre os tumores benignos e malignos, baseado em [INCA \(2011\)](#).

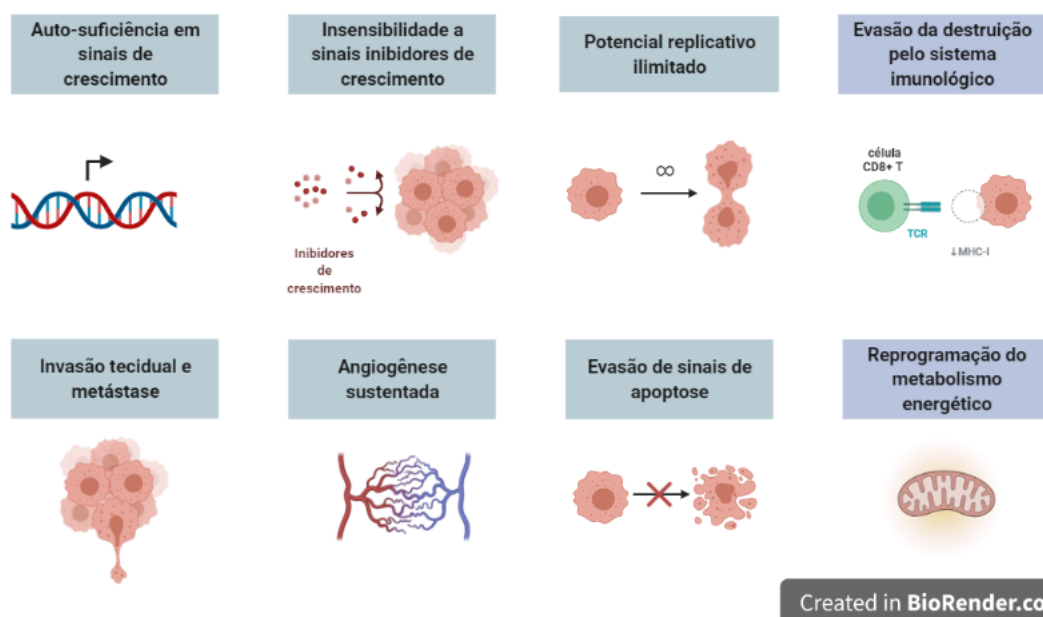
Tumores malignos	Tumores benignos
Células anaplásicas [†] e pobres em diferenciação	Células bem diferenciadas
Estrutura atípica	Estrutura típica
Crescimento rápido	Crescimento progressivo
Massa pouco delimitada, localmente invasiva	Massa bem delimitada e expansiva
Invasão de tecidos adjacentes	Não há invasão de tecidos adjacentes
Metástase presente de forma frequente	Não ocorrência de metástases

[†]Desenvolvimento incompleto ou anormal de uma célula ou de um tecido.

sequência de DNA dos genomas das células ([STRATTON; CAMPBELL; FUTREAL, 2009](#)).

Segundo [Hanahan e Weinberg \(2000\)](#), o câncer é uma doença que envolve mudanças genômicas dinâmicas e muitos estudos buscavam encontrar uma estrutura que permitisse a compreensão da diversidade entre as doenças malignas, que são complexas. Assim, os autores definiram os *hallmarks* do câncer, características moleculares, bioquímicas e celulares que são compartilhadas por grande parte dos cânceres humanos. Cada uma dessas características, que surgem através de mudanças fisiológicas durante o desenvolvimento do tumor, representa a violação bem-sucedida de um mecanismo de defesa anticâncer presente em células e tecidos. Algum tempo depois, [Hanahan e Weinberg \(2011\)](#) incorporaram outros dois *hallmarks* emergentes de generalidade do câncer que abrangem as contribuições do microambiente tumoral, já que os tumores contêm uma coleção de células recrutadas que contribuem para a aquisição das características marcantes que criam esse microambiente. A Figura 1 traz uma ilustração dos *hallmarks*, que serão descritos a seguir de maneira breve.

Figura 1 – Representação dos *hallmarks* do câncer propostos por [Hanahan e Weinberg \(2000\)](#) (três primeiras colunas, da esquerda para a direita) e [Hanahan e Weinberg \(2011\)](#) (última coluna). Criado com BioRender.com



- *Autossuficiência em sinais de crescimento:* é a característica fundamental das células cancerosas. Os tecidos normais controlam, através do ciclo de crescimento e da divisão celular, a produção e liberação dos sinais de crescimento, garantindo a homeostase do número de células e a manutenção e funcionamento do tecido. Porém, as células cancerosas possuem a capacidade de desregular esses sinais e gerar muitos de seus próprios sinais, tornando-se auto-suficientes. Isso reduz a dependência dessas células da estimulação de seu microambiente de tecido normal, interrompendo a homeostase. Existem algumas alternativas que explicam essa auto-suficiência, como o fato de que as células podem produzir ligantes do fator de crescimento, que geram uma sinalização proliferativa autócrina. Além disso, também podem enviar sinais para estimular as células normais dentro do estroma associado ao tumor, que retribuem fornecendo às células cancerosas vários fatores de crescimento;
- *Invasão tecidual e metástase:* a metástase consiste na formação de um novo tumor a partir de um tumor primário, onde não há continuidade física entre os sítios tumorais. Esse processo se inicia com a invasão local das células cancerosas e é composto por várias etapas, sendo que seu sucesso depende das demais *hallmarks* aqui descritas. Várias classes de proteínas envolvidas na ligação de células ao seu entorno em um tecido são alteradas em células metastáticas, que por sua vez podem ficar dormentes por um longo período e se adaptarem lentamente a seus novos ambientes, o que faz com que os tumores metastáticos levem anos para se desenvolverem;
- *Insensibilidade a sinais inibidores de crescimento:* no tecido normal existem vários sinais antiproliferativos que operam para manter o estado de quiescência celular e a homeostase do tecido. As células monitoram seu ambiente externo durante um determinado período do ciclo celular (G1) e, com base nos sinais detectados, decidem se proliferam, ficam quiescentes ou entram em um estado pós-mitótico. As células cancerosas possuem a capacidade de contornar esses mecanismos de inibição dos sinais de crescimento, inativando ações de genes supressores de tumor, que operam de várias maneiras para limitar o crescimento e a proliferação celulares;
- *Angiogênese sustentada:* o oxigênio e os nutrientes fornecidos pela vasculatura são cruciais para a função e sobrevivência das células, incluindo as células cancerosas. Após a formação de um tecido, o crescimento de novos vasos sanguíneos - o processo de angiogênese - é transitório e cuidadosamente regulado. Os tumores ativam a mudança angiogênica ao alterar o equilíbrio dos indutores da angiogênese e dos inibidores de compensação através de diferentes estratégias moleculares. Entre os mais conhecidos indutores e inibidores da angiogênese está o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF);
- *Potencial replicativo ilimitado:* todos os tipos de células de mamíferos possuem um programa autônomo intrínseco que limita sua multiplicação e que pode ser ativado por telô-

meros encurtados ou sinais de crescimento conflitantes. Depois que essas populações de células progridem por um certo número de duplicações, as mesmas interrompem a divisão, um processo denominado senescência. Em algum ponto durante a progressão do tumor, as populações de células pré-malignas rompem a barreira desse mecanismo e adquirem potencial replicativo ilimitado;

- *Evasão de sinais de apoptose:* a resistência adquirida à apoptose é uma marca registrada do câncer. O mecanismo apoptótico está presente em todos os tipos de células do organismo e realiza uma série de etapas precisas com o objetivo de matar determinada célula. A resistência à apoptose pode ser adquirida por células cancerosas por meio de uma variedade de estratégias mas, certamente, a perda mais comum de um regulador pró-apoptótico por mutação envolve a perda da função supressora do p53. A proteína p53 mutada é observada em mais de 50% dos cânceres humanos e resulta na remoção de um componente-chave do sensor de danos ao DNA que pode induzir a cascata efetora apoptótica;
- *Evasão ao ataque e à destruição pelo sistema imunológico:* o sistema imunológico desempenha um importante papel na progressão tumoral, podendo gerar uma resistência ou erradicação da formação e progressão da doença. O monitoramento imunológico pode ser defeituoso em tumores, principalmente em indivíduos imunocomprometidos, já que células cancerosas podem evitar a destruição imunológica, desativando componentes do sistema que foram enviados para eliminá-las;
- *Reprogramação do metabolismo energético:* ajustes no metabolismo energético auxiliam o crescimento e a divisão das células cancerosas, constituindo peça chave na progressão tumoral. As células cancerosas podem reprogramar seu metabolismo de glicose e, portanto, sua produção de energia, limitando seu metabolismo energético e levando a um estado denominado “glicólise aeróbica”. Esse redirecionamento do metabolismo energético é amplamente coordenado por proteínas que estão envolvidas de uma forma ou de outra com as principais características do câncer.

Compreender os eventos que fazem com que as células adquiram as capacidades anteriormente listadas é fundamental. Assim, surgiu no início do século XX a técnica de cultura celular, com o objetivo de estudar o comportamento das células em um ambiente controlado fora do organismo, onde as mesmas podem crescer e se dividir normalmente, de forma similar a quando estão crescendo *in vivo* (VILELA et al., 2003). Existem três tipos de cultura celular: células primárias, células transformadas e a linhagem celular contínua, sendo a última caracterizada por células que possuem uma alta taxa de proliferação e que não perdem as características de origem, podendo ser mantidas em cultura por um longo período (ALVES; GUIMARÃES, 2010). Entre as vantagens do uso de linhagens celulares temos a relativa facilidade de manipulação farmacológica e genética, a variedade de ensaios funcionais disponíveis e, em alguns casos, a possibilidade de manter a identidade da população epitelial cancerosa (KAO et al., 2009). A

primeira linhagem celular surgiu na década de 50 e é utilizada até hoje, composta por células imortais que conseguem ser cultivadas com sucesso em laboratório: as células HeLa. Essas células são morfologicamente e geneticamente distintas do tecido original, e sua descoberta possibilitou o desenvolvimento de pesquisas relacionadas a vacinas, mapeamento genético e tratamento de doenças (ALBERTS et al., 2010).

1.2 Formas de tratamentos do câncer

Avanços em métodos de detecção precoce e mudanças no estilo de vida podem gerar uma perspectiva de redução das taxas de morte por câncer. Porém, não há como garantir que isso será efetivo e, por consequência, o tratamento ainda será necessário caso a doença se desenvolva (ALBERTS et al., 2010). O tratamento do câncer normalmente envolve mais de uma modalidade terapêutica (ALISSON, 2001), como a quimioterapia (uso de drogas para destruir as células cancerosas), radioterapia (uso de radiação ionizante para destruir as células cancerosas), cirurgia (remoção cirúrgica de tumores sólidos), imunoterapia (uso do sistema imune para destruir células cancerosas), entre outros. A escolha irá depender do tipo de câncer e do quão avançado ele está (NIH, 2019). Vale ressaltar que apesar de inúmeras opções de tratamento, erradicar todas as células cancerosas é um processo difícil. A cirurgia, por exemplo, raramente consegue eliminar todas as metástases. Já a quimioterapia, ao mesmo tempo que elimina células cancerosas, também elimina células normais, o que se torna extremamente prejudicial para o organismo (ALBERTS et al., 2010). Segundo Mukherjee (2012), o segredo do combate ao câncer consiste em impedir que as mutações ocorram em células suscetíveis e/ou descobrir meios de eliminar as células mutantes sem comprometer o crescimento normal. A Figura 2 traz um esquema das principais modalidades terapêuticas utilizadas no tratamento do câncer.

Neste trabalho abordamos a quimioterapia, forma de tratamento sistêmico do câncer que teve seu primeiro uso reportado no início século XX, como uma tentativa de estreitar o universo de produtos químicos que podiam afetar a doença. Para isso, cientistas desenvolveram métodos com o objetivo de rastrear produtos químicos usando tumores transplantáveis em roedores (DEVITA JR.; CHU, 2008). O tratamento utiliza as chamadas drogas quimioterápicas (ou antineoplásicas), que são administradas em intervalos regulares ou de maneira contínua, variando de acordo com o protocolo terapêutico (INCA, 2011) por via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intracranial ou tópica. Essas drogas também podem ser associadas a partículas nano magnéticas para uso na prática clínica. Alguns estudos obtiveram bons resultados nessa associação utilizando quimioterápicos já estabelecidos para tratamento do câncer de mama, como o paclitaxel e a doxorubicina (ASADISHAD; VOSSOUGH; ALAMZADEH, 2010; MA et al., 2010). Uma outra área promissora envolve o uso de compostos metálicos porém, o desenvolvimento de tratamentos utilizando esses elementos ocorreu de maneira lenta, já que muitos apresentam alta toxicidade, impedindo seu uso na prática clínica (NUNES, 2010). Alguns compostos do grupo da platina apresentam uma atividade anticâncer comprovada, como o rutênio, ródio e



Figura 2 – Principais modalidades terapêuticas utilizadas para o tratamento do câncer.

o titânio (PEIXOTO et al., 2015; KATSAROS; ANAGNOSTOPOULOU, 2002). O citrato de ródio (II), composto que apresenta uma atividade antitumoral significativa, é um bom exemplo. O mesmo possui grupos funcionais livres em sua estrutura molecular, o que permite a produção de formulações droga-partícula (NUNES, 2010).

Os quimioterápicos podem ser classificados com relação à ação no ciclo celular (RODRIGUES; MANCERA; PINHO, 2011; RODRIGUES, 2011). Assim, as drogas ciclo-específicas atuam de maneira mais ativa em células que se encontram numa fase específica do ciclo celular. Essa especificidade faz com que exista um limite de células que podem ser erradicadas em uma única administração, o que resulta na necessidade de uma exposição mais prolongada à droga. Já as drogas ciclo-inespecíficas atuam em qualquer fase do ciclo e se mostram mais eficazes no tratamento de tumores grandes com menos células em divisão no momento da administração. Nesse caso, o número de células eliminadas é proporcional à quantidade de droga administrada, ou seja, quanto maior a dose, maior a fração de células mortas. A quimioterapia também pode ser classificada quanto a sua finalidade (RODRIGUES; MANCERA; PINHO, 2011; RODRIGUES, 2011), sendo:

- adjuvante: realizada após o tratamento principal, com o objetivo de eliminar possíveis resíduos de células cancerosas que posteriormente podem formar metástases;
- curativa: usada como tratamento principal com o objetivo de erradicar as células cancerosas;

- neoadjuvante: realizada antes do tratamento principal como tentativa de reduzir o volume de células cancerosas;
- paliativa: visa melhorar a qualidade de vida do paciente;
- potencializadora: o tratamento é combinado com a radioterapia para melhorar a relação dose terapêutica/dose tóxica do tratamento.

O protocolo padrão de tratamento quimioterápico utiliza substâncias isoladas ou combinadas que são administradas com a maior frequência possível e em doses máximas toleradas, tendo como alvo principal as células cancerosas (RODRIGUES; MANCERA; PINHO, 2011). Há também a modalidade metronômica, onde o objetivo é eliminar as células endoteliais responsáveis pela neovascularização do tumor, administrando quimioterápicos de maneira crônica (ou seja, de maneira frequente e continuamente por longos períodos) e em baixas doses (BABOLI et al., 2020; MAINETTI et al., 2020; RODRIGUES; MANCERA; PINHO, 2016).

Em alguns casos, as células cancerosas podem apresentar resistência ao tratamento. Essa resistência normalmente é intrínseca ao câncer, mas a medida em que a terapia se torna mais eficaz, a resistência adquirida também se torna comum (GOTTESMAN, 2002; SWAYDEN et al., 2020). Entre as possíveis razões para o desenvolvimento da resistência há o transporte alterado da droga através da membrana plasmática das células, respostas genéticas, reparo de DNA aprimorado, alteração em moléculas-alvo, acesso a células-alvo, efeitos metabólicos e fatores de crescimento (LUQMANI, 2005). A heterogeneidade tumoral também pode contribuir, já que as células cancerosas diferem entre si e, conseqüentemente, possuem fenótipos e genótipos distintos quando estão sob tratamento quimioterápico (BELSUZARRI et al., 2018; SWAYDEN et al., 2020). Para contornar a quimiorresistência, diferentes estratégias têm sido empregadas. Uma delas é a terapia combinada com diferentes classes de drogas que possuem algumas características em comum, como modos e locais de ações diferentes, baixa toxicidade, intervalos de ciclos reduzidos e propriedades ativas contra o tumor, quando empregadas de maneira individual (LUQMANI, 2005). A terapia com anticorpos monoclonais também vem se mostrando uma alternativa viável (MECHETNER; RONINSON, 1992), pois consegue inibir a transcrição, tradução ou também a função de proteínas que estão associadas à resistência (PEARSON et al., 1991).

As estatísticas aqui apresentadas evidenciam a necessidade de novos estudos e pesquisas envolvendo o câncer, desde seu surgimento até formas de tratamento e detecção, principalmente por se tratar de uma doença tão heterogênea. Este texto encontra-se estruturado da seguinte maneira:

- No Capítulo 2 abordamos o câncer de mama através da revisão de trabalhos relacionados da literatura sobre a doença e suas principais características;
- No Capítulo 3 revisamos e apresentamos trabalhos da literatura sobre a modelagem matemática do crescimento tumoral e do câncer de mama;

- No Capítulo 4 apresentamos dois modelos matemáticos que envolvem a dinâmica do câncer de mama sob tratamento. O primeiro modelo busca descrever o crescimento tumoral de duas linhagens celulares de câncer de mama sob efeito de dois tratamentos distintos. Nele, apresentamos a análise de estabilidade local e o processo de estimação de parâmetros. Já o segundo modelo busca descrever o crescimento tumoral sob tratamento quimioterápico, considerando o efeito do sistema imune e a presença do estrogênio. Também apresentamos a análise de estabilidade local do modelo e simulações numéricas com tratamento quimioterápico contínuo e em ciclos;
- No Capítulo 5 apresentamos as principais conclusões.

1.3 Objetivos

Os objetivos desse trabalho são estimar parâmetros de um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias que descreve o crescimento de duas linhagens celulares de câncer de mama, e analisar e fazer simulações computacionais de um segundo modelo matemático, também de equações diferenciais ordinárias, para auxiliar na compreensão da dinâmica do câncer de mama sob efeito de estrogênio e quimioterapia.

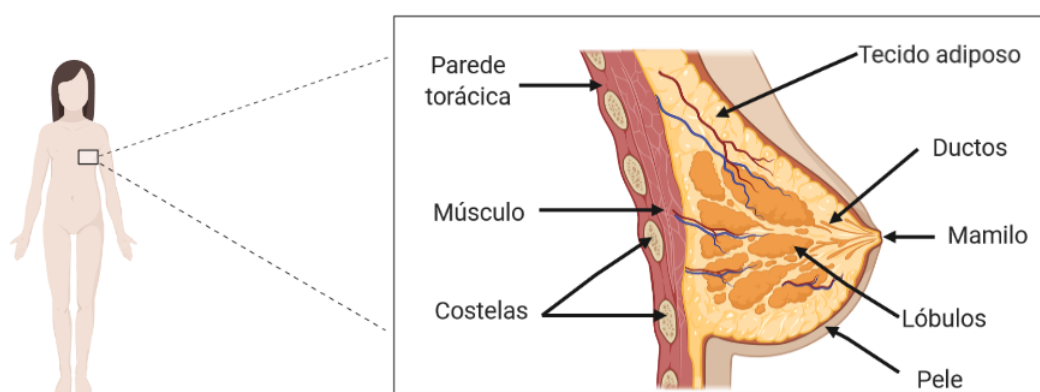
2 O câncer de mama

O câncer de mama é o mais diagnosticado no mundo segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2021), além de ser o mais incidente em todas as regiões brasileiras (excluindo-se os casos de câncer de pele não melanoma), tendo 66.280 novos casos estimados para cada ano do triênio 2020-2022 (INCA, 2019). Neste capítulo, abordamos as principais características da doença, passando pela estrutura da glândula mamária (Seção 2.1), os aspectos biológicos do câncer de mama (Seção 2.2), sua classificação do ponto de vista histológico e molecular (Seção 2.3), dando ênfase ao câncer de mama triplo negativo (CMTN), que é o subtipo mais agressivo (Seção 2.4).

2.1 A glândula mamária

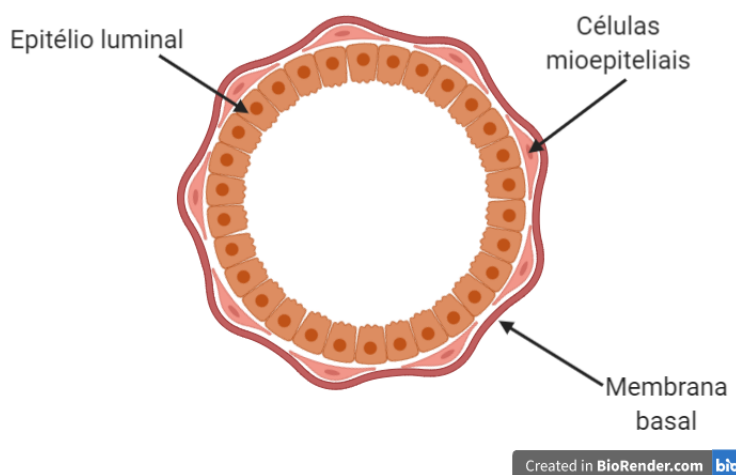
A glândula mamária é um órgão altamente evoluído e especializado. Está presente em ambos os sexos (porém mais desenvolvido em mulheres), aos pares, um de cada lado da parede torácica anterior, se estendendo da segunda à sexta costela no plano vertical e do esterno à linha axilar anterior no plano horizontal. A Figura 3 traz uma ilustração da glândula, que é formada por um sistema de ductos ramificados a partir do mamilo, tendo como principal função a secreção de leite, além de constituir um acessório vital ao sistema reprodutor feminino (ACS, 2019b; KHAN; SAJJAD, 2020).

Figura 3 – Estrutura da glândula mamária, adaptado de ACS (2019b). Criado com BioRender.com.



Em relação à sua constituição, a glândula mamária é composta por alvéolos secretórios (tecido glandular), que são conectados através do sistema de ductos, que por sua vez estão embebidos em tecido conjuntivo (ARAÚJO, 2009). As células epiteliais da glândula estão dispostas em duas camadas, sendo uma luminal e uma mioepitelial basal, onde ambas estão circundadas pela membrana basal (DEUGNIER et al., 2002), como ilustrado na Figura 4. A proliferação dessas células epiteliais é parte essencial do desenvolvimento da mama. Na puberdade, o estradiol influencia a expansão do sistema de ductos (FOIDART et al., 1998), de modo que as células epiteliais dos ductos se proliferam e um aumento na glândula ocorre (SOMPAYRAC, 2004).

Figura 4 – Representação de um ducto da glândula mamária. Criado com BioRender.com.



2.2 O câncer de mama

Nesta seção, os trabalhos apresentados estão divididos de acordo com o assunto a ser abordado: características biológicas do câncer de mama (ARAÚJO, 2009; ACS, 2019a; GALVÃO et al., 2011; REIS-FILHO; PUSZTAI, 2011; HANAHAN; WEINBERG, 2000; HANAHAN; WEINBERG, 2011), fatores de risco para o desenvolvimento da doença (ADAMI et al., 1986; ANDERS et al., 2009; KROENKE et al., 2016; HSIEH et al., 1990; MASO et al., 2008; IRWIN et al., 2008; RONCKERS; ERDMANN; LAND, 2004; PARKIN et al., 2002; MEISNER; FEKRAZAD; ROYCE, 2005; GARBER; OFFIT, 2005; SOMPAYRAC, 2004; PIKE et al., 1993; MUFUDZA; SOROFA; CHIYAKA, 2012; CLEMONS; GOSS, 2001), formas de detecção e principais sintomas (INCA, 2015; ACS, 2019a; WHO, 2007; ACHAT; CLOSE; TAYLOR, 2005; HYNDMAN; HOLMAN; DAWES, 2000) e tratamento (MUKHERJEE, 2012; KUANG; NAGY; EIKENBERRY, 2016; WAKS; WINER, 2019; ARAÚJO, 2009).

O câncer de mama é um grupo de doenças heterogêneas que possui diferentes entidades patológicas, as quais apresentam comportamentos clínicos distintos (ARAÚJO, 2009), sendo o

segundo tipo de câncer que mais acomete brasileiras¹. Como mostrado em [ACS \(2019a\)](#), grande parte dos cânceres de mama começa nos ductos que conectam os lóbulos ao mamilo, porém a doença também pode se desenvolver a partir dos lóbulos ou de outras células ou tecidos da mama. Segundo [Galvão et al. \(2011\)](#), a doença, de um ponto de vista biológico, é originada por inúmeras mudanças genéticas que alteram diversos eventos celulares como a proliferação, apoptose e angiogênese, características essenciais que definem o câncer ([HANAHAHAN; WEINBERG, 2000](#); [HANAHAHAN; WEINBERG, 2011](#)). [Reis-Filho e Pusztai \(2011\)](#) mostram que, por ter uma característica heterogênea, o câncer de mama apresenta diferentes fatores de risco, resultados e resposta aos diferentes tipos de tratamento.

Existem alguns fatores de risco que podem aumentar a chance do desenvolvimento da doença e impactar em seu prognóstico. [Adami et al. \(1986\)](#) analisaram a relação entre a idade no momento do diagnóstico e a sobrevida relativa utilizando dados do registro nacional sueco de câncer de 57.068 mulheres acometidas pela doença entre 1960 e 1978. Nesse estudo, mulheres de 45 a 49 anos apresentaram o melhor prognóstico, com uma sobrevida relativa de 5 anos excedendo a de pacientes mais jovens. Porém, essa sobrevida diminuiu acentuadamente após os 49 anos - particularmente em mulheres com idades entre 50 e 59 anos - sendo que mulheres mais velhas (maiores de 75 anos) mostraram as piores taxas, o que demonstra a importância do diagnóstico precoce e exames de rastreamento.

[Anders et al. \(2009\)](#) e [Kroenke et al. \(2016\)](#) analisaram dados de mulheres diagnosticadas com câncer de mama com menos de 40 anos, que representavam aproximadamente 7% dos casos diagnosticados da doença. As taxas de sobrevida foram piores quando comparadas as de mulheres mais velhas (entre 41 e 75 anos). Além disso, as estatísticas mostraram uma discrepância na sobrevida entre mulheres mais jovens e mais velhas, que se tornou progressivamente pior ao longo do último quarto de século. O estudo supõe que isso ocorreu devido às diferenças biológicas dependentes da idade, sendo que a maioria das descobertas terapêuticas e científicas foram realizados com o foco em mulheres mais velhas, já que mulheres mais jovens com câncer de mama requerem uma abordagem de tratamento diferente. O estudo também afirma que as modalidades terapêuticas utilizadas para o tratamento da doença mostraram ter um impacto significativo na saúde das mulheres, incluindo na idade de sua menopausa, fertilidade futura, saúde óssea, entre outros. Em [Kroenke et al. \(2016\)](#), as mulheres mais jovens diagnosticadas com câncer de mama relataram maiores níveis de dor, problemas de saúde mental e socialização, quando comparadas com mulheres de meia-idade ou idosas também diagnosticadas.

[Hsieh et al. \(1990\)](#) realizaram um amplo estudo em busca de associação e interação entre a idade da menarca, da menopausa, altura e obesidade como fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama, analisando um conjunto de dados oriundos de um estudo de caso de incidência da doença desenvolvido em mais de 7 países. Entre os principais resultados, maiores índices de obesidade e maior altura, de forma independente, se mostraram um fator de risco para mulheres

¹ <https://www.inca.gov.br/campanhas/cancer-de-mama/2020/outubro-rosa-2020>

na pós-menopausa. Outros fatores de risco estabelecidos foram a idade da menopausa (tardia) e menarca (precoce). Para Pike et al. (1993), a relação do peso com o risco de desenvolvimento do câncer de mama depende da idade: mulheres na pós-menopausa possuem o risco de câncer de mama aumentado se são obesas, em contraste com mulheres na pré-menopausa, onde o aumento de peso está associado a uma pequena diminuição no risco. Maso et al. (2008) utilizaram informações de acompanhamento de 1.453 mulheres com câncer de mama invasivo incidente, diagnosticadas entre 1991 e 1994, para avaliar o efeito da obesidade e de um amplo espectro de outros fatores que podem impactar na mortalidade devido a doença. O índice de massa corporal (IMC) alto ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) foi o fator de risco relacionado ao estilo de vida que mais consistentemente piorou o prognóstico do câncer de mama. Além disso, o baixo consumo de vegetais e frutas, além do consumo de cigarros, também foram associados a uma sobrevida marginalmente pior.

Irwin et al. (2008) investigaram a associação entre atividade física em diferentes fases do diagnóstico (anterior ao diagnóstico, no segundo ano após o diagnóstico e mudança na atividade física entre esses dois pontos de referência) e uma possível melhora no prognóstico do câncer de mama através de um estudo observacional de 933 mulheres portadoras da doença entre 1995 e 1998. Todos os tipos de atividade física foram considerados, incluindo atividades recreativas, ocupacionais e domésticas. Os resultados, obtidos através de modelos de riscos proporcionais de Cox, mostraram que a prática de atividade física de intensidade moderada após o diagnóstico pode melhorar o prognóstico da doença, já que em comparação com mulheres que eram inativas, as mulheres que aumentaram a atividade física depois do diagnóstico apresentaram um risco 45% menor de morte, enquanto que as mulheres que diminuíram a atividade física após o diagnóstico tiveram um risco quatro vezes maior.

Ronckers, Erdmann e Land (2004) apresentaram um resumo sobre câncer de mama associado à radiação ionizante no contexto de fatores de risco estabelecidos para a doença, sendo que os resultados derivam de estudos epidemiológicos de pacientes expostos a radiação médica (para fins diagnósticos e terapêuticos) e de sobreviventes da bomba atômica na Segunda Guerra Mundial. A magnitude do risco por dose unitária depende de alguns fatores, como por exemplo o momento em que há a exposição à radiação, sendo que uma exposição antes dos 20 anos acarretaria em um maior risco de desenvolvimento da doença quando comparado com mulheres expostas em idades mais avançadas. Além disso, alguns estudos também constataram que a segunda década de vida, a adolescência, representaria a janela mais sensível em termos de exposição à radiação e suscetibilidade ao câncer de mama. Porém, os autores enfatizam o desafio em estudar a interação entre genes e a radiação no contexto do câncer de mama em humanos, pois seria necessário uma grande população exposta à diferentes doses de radiação, estimações precisas de dose na mama, e disponibilidade de amostras sanguíneas, por exemplo.

Parkin et al. (2002) constataram que mais da metade dos casos de câncer de mama ocorre em países industrializados, com as taxas de incidência mais altas na maioria das áreas

desenvolvidas. Isso se deve em parte, à presença de programas de rastreamento que detectam cânceres invasivos precoces, alguns dos quais, de outra forma, teriam sido diagnosticados mais tarde ou não teriam sido diagnosticados. Além disso, existem diferenças genéticas e no estilo de vida entre as populações, incluindo dieta e exposição ambiental, que também podem impactar na incidência da doença. Duggan et al. (2021) realizaram um estudo de base populacional que utilizou as estimativas da taxa de mortalidade padronizada por idade nacional de mulheres com 69 anos ou menos obtidas no GLOBOCAN 2020². Como conclusão, países com baixas taxas de mortalidade por câncer de mama são caracterizados por maiores níveis de cobertura de serviços essenciais de saúde e maior número de centros públicos de câncer, o que em grande parte das vezes está relacionado à países mais desenvolvidos. Entre os que alcançam reduções sustentadas da mortalidade pela doença, a maioria dos cânceres de mama é diagnosticada em um estágio inicial, o que reforça a importância de programas de diagnóstico precoce e ações de prevenção.

Um outro fator de risco a ser considerado é a hereditariedade. Meisner, Fekrazad e Royce (2005) mostraram que apenas cerca de 5% dos casos de câncer de mama podem ser considerados formas hereditárias da doença, e outros 10% a 15% podem ser considerados como tendo uma predisposição. Se a mãe, irmã ou filha de uma mulher tem histórico de câncer de mama, seu risco aumenta em aproximadamente o dobro do risco populacional. Além disso, se uma mulher tem dois parentes de primeiro grau afetados, seu risco relativo aumenta de quatro a seis vezes em comparação com alguém sem histórico familiar. Os fatores de risco genéticos mais bem caracterizados são representados por mutações da linha germinativa em *breast cancer 1 (BRCA1)* e *breast cancer 2 (BRCA2)*. A BRCA é uma proteína que tem como função manter a taxa de mutação sob controle. Se esses genes supressores de tumor apresentam mutação, a proteína não funciona corretamente, o que aumenta as chances de desenvolvimento de câncer de mama e de ovário (SOMPAYRAC, 2004).

Em Garber e Offit (2005), o risco de câncer de mama associado a mutações genéticas foi avaliado. Para o gene *BRCA1*, o risco é estimado na faixa de 50% a 80% enquanto que para o *BRCA2*, a faixa é de 40% a 70%. O estudo ressalta que os valores são influenciados pela população do estudo, sendo maiores a partir de estudos de histórico familiar e um pouco menores a partir de estudos de populações no geral. O risco associado a uma predisposição hereditária pode ser modificado ou reduzido por fatores de estilo de vida, exposições exógenas e endógenas e outras estratégias. Os riscos de câncer em portadores de *BRCA1* mutado estão confinados principalmente à mama e ovário, enquanto o pâncreas, próstata, melanoma e outros riscos de câncer são aumentados em portadores de *BRCA2* mutado.

O estrogênio, grupo de hormônios que possui um papel importante no desenvolvimento sexual e reprodutivo das mulheres, também pode representar um fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama. O mesmo atua como um mensageiro químico no organismo e, durante o ciclo menstrual e a gravidez, há um aumento em seu nível. Na mama, como na

² <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>

maioria dos outros órgãos-alvo estrogênicos, o hormônio é responsável pelo crescimento e o desenvolvimento inicial, mas também prepara o tecido para os efeitos subsequentes de outros hormônios, como a progesterona e a prolactina (RYAN, 1982).

Pike et al. (1993) sugerem que os hormônios ovarianos podem contribuir para o desenvolvimento do câncer de mama em todos os estágios, especialmente a progesterona e o estrogênio. Esses hormônios promovem a proliferação (e diferenciação celular) no epitélio mamário normal e também nas células cancerosas, através da ativação de genes reconhecidos por suas proteínas receptoras particulares. Segundo Clemons e Goss (2001), dados experimentais sugerem que o estrogênio promove o desenvolvimento de câncer de mama em roedores, exercendo efeitos proliferativos nas células cancerosas, por mecanismos que envolvem a geração de radicais livres que podem danificar o DNA. Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012) afirmam que o estrogênio pode agir como um carcinógeno ou genotóxico, danificando diretamente o DNA das células, ou como mitógeno, estimulando o tecido mamário a se dividir e aumentando a chance do surgimento de erros na divisão celular.

Segundo INCA (2015), a detecção precoce é uma forma de prevenção secundária do câncer de mama e é um fator importante para um prognóstico positivo, já que pode identificar a doença em estágios iniciais e aumenta as possibilidades de realização de tratamentos menos agressivos e com uma maior taxa de sucesso. A estratégia de diagnóstico precoce do câncer de mama é formada por três itens principais:

1. população alerta aos sintomas e sinais da doença;
2. profissionais da saúde capacitados para correta avaliação de casos suspeitos;
3. serviços de saúde preparados para garantir um diagnóstico com garantia da integralidade da assistência em toda a linha de cuidado.

É importante ressaltar que há diferenças entre a detecção precoce e as ações de prevenção primária, como mostrado na Tabela 2. A OMS frisa que ações de prevenção primária visam evitar a ocorrência da doença ao reduzir a exposição da população aos fatores de risco, enquanto que as formas de detecção precoce visam reduzir a mortalidade pela doença e não reduzem a incidência da mesma (WHO, 2007).

Tabela 2 – Intervenções avaliadas para a detecção precoce e prevenção primária do câncer de mama, baseado em [INCA \(2015\)](#).

Ações de prevenção primária
Mamografia
Autoexame das mamas (AEM)
Exame clínico das mamas (ECM)
Ressonância nuclear magnética (RNM)
Ultrassonografia
Termografia [†]
Tomossíntese [‡]
Ações de diagnóstico precoce
Estratégias de conscientização
Identificação de sinais e sintomas
Confirmação diagnóstica em um único serviço

[†]Método diagnóstico por imagem, que capta, registra e analisa o calor irradiado pela superfície do corpo;

[‡]Tecnologia que adquire uma série de imagens bidimensionais (2D) da mama comprimida durante o deslocamento em arco do tubo de raio-X.

O sintoma físico mais comum da doença consiste em um caroço indolor, que também pode ser identificado nas axilas já que, em alguns casos, o câncer se espalha para os gânglios linfáticos até mesmo antes de o tumor original (da mama) ser grande o suficiente para ser sentido. Alguns outros sintomas incluem dor ou peso nos seios, inchaço persistente, espessamento ou vermelhidão da pele, secreção espontânea e descamação do mamilo. As características físicas dos nódulos mamários benignos e malignos se sobrepõem substancialmente. Assim, a avaliação clínica completa envolve avaliação tripla, integrando informações do exame clínico, imagem radiológica e biópsia por agulha percutânea ([ACS, 2019a](#)). O Ministério da Saúde segue a orientação da OMS e recomenda a mamografia de rastreamento (realizada quando não há sintomas) para mulheres entre 50 e 69 anos, a cada dois anos ([INCA, 2021](#)).

[Achat, Close e Taylor \(2005\)](#) buscaram identificar associações entre crenças e conhecimentos sobre câncer de mama e mamografia, indicadores socioeconômicos, fatores relacionados à saúde e realização de mamografia entre 2.974 mulheres com idades entre 50-69 anos. O estudo encontrou fortes associações positivas entre idade, conhecimento e crença nos benefícios do rastreamento, indicadores de estado de saúde e utilização de serviços. Porém, a regularidade da mamografia se mostrou um problema, já que a grande maioria das entrevistadas relatou a realização de apenas uma mamografia. Assim, campanhas para incentivar a triagem inicial e repetida na faixa etária-alvo recomendada pela OMS se mostram importantes ações de diagnóstico precoce.

[Hyndman, Holman e Dawes \(2000\)](#) investigaram a resposta de um público de mulheres a um convite para comparecer à um exame de mamografia, e se essa resposta poderia ser aumentada pela realocação estratégica das clínicas. As mulheres convidadas para comparecer à mamografia

foram classificadas quanto ao atendimento, nível socioeconômico e distância da clínica de triagem. Um sistema de informações geográficas foi usado para investigar se a resposta poderia ser aumentada com a realocação de clínicas para facilitar o acesso. Como resultado, mulheres de áreas mais desfavorecidas, não rastreadas anteriormente pelo programa de rastreamento mamográfico, apresentaram uma maior resposta a um convite para fazer o exame se o local estivesse mais próximo de sua residência. Sendo assim, o estudo concluiu que a resposta da população-alvo poderia ser aumentada se os locais de exame existentes fossem substituídos por seis novas clínicas localizadas mais próximas de áreas desfavorecidas, aumentando assim a possibilidade de ações de rastreamento e diagnóstico precoce.

Com relação ao tratamento, do final do século 19 até a metade do século 20, o câncer de mama era visto como uma doença local que se espalhava a partir de seu epicentro, sendo tratada em grande parte com a mastectomia radical (MUKHERJEE, 2012; KUANG; NAGY; EIKENBERRY, 2016). Com o passar dos anos, essa visão foi sendo superada, já que a doença possui um comportamento sistêmico e forma metástases muito cedo, antes mesmo da detecção clínica. Sendo assim, a terapia local passou a ser minimizada e a quimioterapia sistêmica foi usada para direcionar as metástases ocultas. Porém, mais recentemente a doença passou a ser entendida como algo entre um fenômeno puramente local e sistêmico, e o interesse passou a ser em entender a dinâmica da recorrência da doença após o tratamento local (KUANG; NAGY; EIKENBERRY, 2016).

Waks e Winer (2019) realizaram uma revisão sobre as modalidades terapêuticas disponíveis e seus principais objetivos. Para o câncer de mama não metastático, a terapia consiste na ressecção cirúrgica e amostragem ou remoção dos linfonodos axilares, tendo como objetivo erradicar o tumor da mama e dos gânglios linfáticos regionais e prevenir a recorrência metastática. Como terapia sistêmica há o uso da quimioterapia neoadjuvante, adjuvante ou ambas combinadas, sendo que o subtipo do câncer de mama, que será discutido posteriormente, orienta o tipo de terapia sistêmica a ser administrada. Já para o câncer de mama metastático, os objetivos terapêuticos são prolongar a vida e atenuar os sintomas, já que o mesmo permanece incurável em praticamente todas as pacientes afetadas, utilizando as abordagens sistêmicas já descritas anteriormente. Sendo assim, o direcionamento terapêutico do câncer de mama exige esforços que incluam múltiplas abordagens. Independentemente da modalidade terapêutica, é necessário considerar em todas as esferas as características individuais do paciente, tanto do ponto de vista clínico quanto do psicológico, visando obter uma melhor qualidade de vida pós tratamento (ARAÚJO, 2009).

2.3 Classificação do câncer de mama

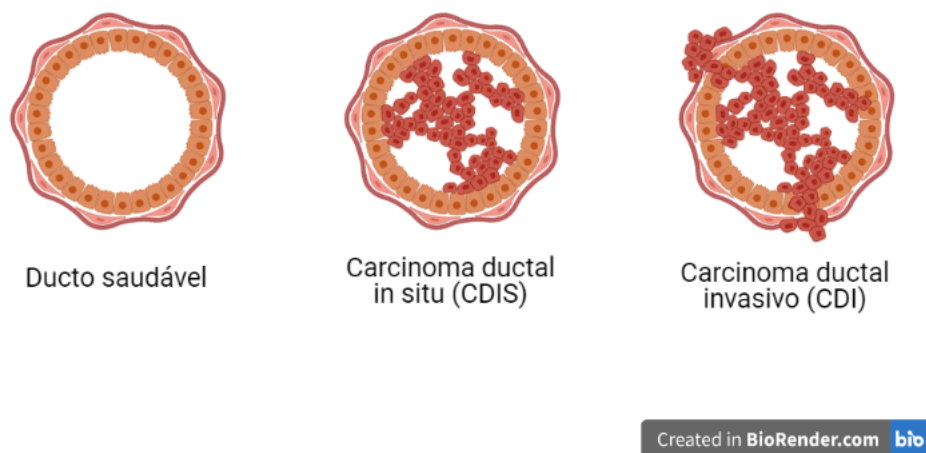
A classificação do câncer de mama tem como objetivo principal auxiliar em um diagnóstico preciso da doença e na predição do comportamento do tumor, facilitando assim a tomada de decisão na prática clínica. Dada a complexidade da doença, há um esforço no desenvolvimento de

sistemas de classificação que considerem sua diversidade. Sendo assim, nesta seção abordamos as classificações do câncer de mama do ponto de vista histológico (ACS, 2019a; STOUT et al., 2018; TSANG; TSE, 2020; INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER, 2009; ARAÚJO, 2009; VIALE, 2018) e molecular (ACS, 2019a; TSANG; TSE, 2020; GEYER; MARCHIO; REIS-FILHO, 2009; LOIBL; GIANNI, 2017; HALL; CAMERON, 2009; MALHOTRA et al., 2010). Além disso, também apresentamos algumas características das linhagens de câncer de mama utilizadas neste trabalho (COMSA; CÎMPEAN; RAICA, 2015; LEE; OESTERREICH; DAVIDSON, 2015; CHAVEZ; GARIMELLA; LIPKOWITZ, 2010; CAILLEAU; OLIVÉ; CRUCIGER, 1978).

A classificação histológica do câncer de mama é composta por duas classes: o câncer *in situ* e o câncer invasivo. Se tratando da primeira, o carcinoma ductal *in situ* (CDIS) e o carcinoma lobular *in situ* (CLIS) são considerados os dois principais tipos. No entanto, acredita-se que o CLIS seja uma condição benigna que está associada ao risco aumentado de câncer de mama, mas sem o potencial de progredir para um câncer invasivo. Já o CDIS é considerado um precursor potencial do câncer invasivo e o risco de câncer de mama subsequente é maior no local ou próximo ao local do mesmo (ACS, 2019a). Stout et al. (2018) estimaram que de 3% à 5% das mulheres com diagnóstico de CDIS serão diagnosticadas com câncer de mama *in situ* ou invasivo na mama oposta dentro de 10 anos de seu diagnóstico inicial. Já o câncer de mama invasivo possui mais de 20 variações, sendo o mais comum o câncer ductal invasivo (CDI), que representa 70% a 80% de todos os cânceres invasivos, seguido por carcinomas lobulares invasivos (CLI) (cerca de 10% de todos os cânceres invasivos). O restante são os tipos histológicos menos comuns, como carcinomas mucinoso, papilar, tubular, entre outros (TSANG; TSE, 2020). Vale ressaltar que os sistemas de promoção de crescimento que são ativados para que uma célula cancerosa se prolifere e penetre na membrana basal não são anormais, mas os mesmos que as células normais da mama usam para gerar novos ductos. Consequentemente, a progressão do CDIS para o CDI resulta da ativação inadequada de sistemas de promoção de crescimento perfeitamente normais (SOMPAYRAC, 2004).

Uma ilustração dos principais cânceres de mama ductais é apresentada na Figura 5. O estadiamento da doença é realizado com base na classificação dos tumores malignos levando em conta o tamanho, comprometimento dos linfonodos e a ocorrência ou não de metástases (INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER, 2009). Essas características também são importantes indicadores prognósticos para a doença, auxiliando no direcionamento clínico (ARAÚJO, 2009).

Figura 5 – Representação de um ducto saudável, com carcinoma ductal *in situ* e carcinoma ductal invasivo. Criado com BioRender.com



Há uma desvantagem nessa classificação histológica, pois grande parte de todos os cânceres de mama irão eventualmente se tornar CDI's ou CLI's. Isso implica que a classificação não é capaz de espelhar de fato a heterogeneidade da doença, porque agrupa na mesma classe, tumores que têm perfil biológico e clínico muito diferente (VIALE, 2018). Assim, Geyer, Marchio e Reis-Filho (2009) realizaram uma revisão sobre a contribuição de métodos moleculares para a compreensão do câncer de mama, já que tumores que possuem a mesma histologia podem apresentar comportamento clínico diverso. Em conclusão, o estudo mostra que as técnicas moleculares estão remodelando a forma como o câncer de mama é percebido, combinando técnicas morfológicas, imuno-histoquímicas (IMQ) e moleculares.

A classificação molecular da doença é feita por meio da análise da expressão gênica, um processo muitas vezes caro e complicado, o que dificulta sua aplicação na prática clínica (ACS, 2019a). No entanto, essa análise pode ser aproximada utilizando métodos de rotina para avaliação clínica de marcadores biológicos. Entre esses marcadores há o receptor de estrogênio (ER), o receptor de progesterona (PR) e o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). A avaliação de ER, PR e HER2 é rotina no tratamento do câncer de mama, pois os mesmos são marcadores de prognóstico e importantes fatores preditivos para terapia hormonal e anti-HER2 (TSANG; TSE, 2020).

Os receptores ER e PR são expressos em cerca de 75% de todos os cânceres de mama e indicam a capacidade de resposta do tumor à terapia hormonal. Os mesmos são receptores de esteroides sexuais nucleares que realizam o estímulo do crescimento de mama normal e neoplásico. Os cânceres que são ER+ normalmente são PR+ e na grande maioria dos casos são menos agressivos. Porém, há uma pequena parcela dos cânceres de mama que mostram positividade apenas para um receptor de hormônio, sendo mais agressivos e menos responsivos à terapia hormonal quando comparados aos ER+/PR+ (GEYER; MARCHIO; REIS-FILHO, 2009; ACS, 2019a). Já a positividade do HER2 representa a superexpressão da proteína de mesmo nome, e é responsável por cerca de 15–20% dos cânceres de mama. Essa superexpressão é

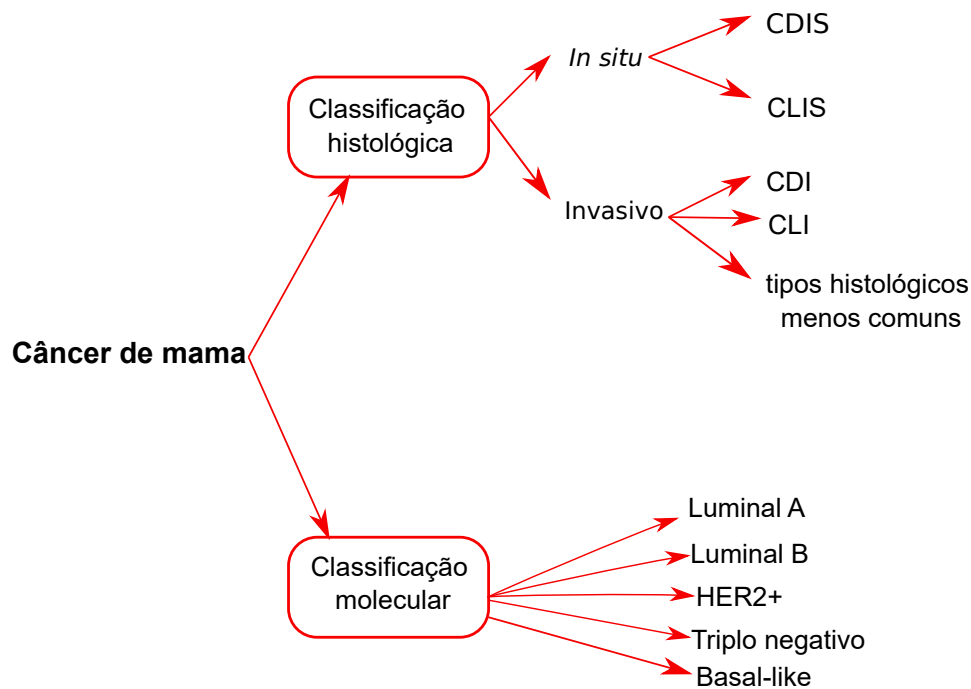
testada através de uma combinação de técnicas de imuno-histoquímica e de hibridização *in situ* de DNA (LOIBL; GIANNI, 2017). Pacientes HER2+ são fortes candidatos ao tratamento com Trastuzumabe, um anticorpo monoclonal que quando descoberto, representou uma nova fase no tratamento da doença (HALL; CAMERON, 2009; TSANG; TSE, 2020).

Com base nesses receptores, a classificação molecular do câncer de mama divide a doença nos subtipos:

- Luminal A: é o subtipo mais comum. Possui um crescimento lento, baixo grau histológico e é menos agressivo quando comparado aos outros. Está associado a um prognóstico mais favorável, em parte porque geralmente responde à terapia hormonal. É HER2- e ER+, possuindo maior expressão de genes relacionados à esse último receptor;
- Luminal B: esse subtipo tende a ter um maior grau histológico do que o luminal A, possui maior capacidade proliferativa e consequentemente um pior prognóstico. É altamente positivo para a proteína Ki67 (um indicador de um grande número de células em divisão) e/ou HER2. É mais comum em mulheres na pré-menopausa e naquelas com mutação do gene *BRCA1*;
- HER2+: esse subtipo é ER-, PR- e, na maioria das vezes, possui superexpressão de HER2 e de genes associados à via desse hormônio. Apresenta comportamento clínico agressivo, mas o uso generalizado de terapias direcionadas para cânceres HER2 + melhorou substancialmente os resultados para esses pacientes;
- Triplo negativo: não expressa nenhum dos receptores hormonais devido a mutação, em grande parte relacionada ao *BRCA1*. Também não superexpressa o HER2. Possui altas taxas de recorrência;
- *Basal-like*: possui características basais/mioepiteliais, um elevado grau nuclear e atividade mitótica. É ER- e PR-, podendo também ser HER2-. Pode apresentar mutação no gene p53 e, normalmente, apresenta mutação *BRCA1*. Cerca de 75% dos CMTN's se enquadram no subtipo tipo *basal-like*.

Segundo Malhotra et al. (2010), a aplicação dessa classificação molecular na prática clínica pode fornecer informações úteis em relação ao prognóstico específico do paciente, risco de recidiva e probabilidade de resposta patológica completa. Isso pode, por exemplo, permitir a identificação de pacientes para os quais os benefícios da terapia neoadjuvante superam os riscos. Alternativamente, os pacientes com risco aumentado de recidiva podem se beneficiar de uma estratégia de tratamento mais agressiva ou uma maior vigilância em relação às possíveis metástases (ACS, 2019a; ARAÚJO, 2012; MALHOTRA et al., 2010). A Figura 6 mostra um resumo da classificação da doença.

Figura 6 – Classificações do câncer de mama do ponto de vista molecular e histológico.



Como apresentado na Seção 1.2, linhagens celulares são uma importante ferramenta para a compreensão da dinâmica do câncer. Neste trabalho utilizamos dados experimentais de duas linhagens celulares de câncer de mama. A primeira é a MCF-7, uma linhagem do subtipo luminal A, ER+ e PR +, que possui um comportamento pouco agressivo e não invasivo, além de um baixo potencial metastático. Foi estabelecida em 1973 na Fundação do Câncer de Michigan de uma paciente de 69 anos, a irmã Catherine Frances Mallon, que anteriormente tinha sido submetida a uma mastectomia em ambas as mamas. Após a realização de uma radioterapia da parede torácica pós-operatória, uma recorrência no local foi observada e tratada. Porém, alguns anos depois, a paciente desenvolveu metástase na parede pleural. Assim, os pesquisadores tentaram desenvolver uma linhagem celular a partir de uma excisão de um nódulo da parede torácica e de um derrame pleural (COMSA; CÎMPEAN; RAICA, 2015; LEE; OESTERREICH; DAVIDSON, 2015). A outra linhagem aqui utilizada é a MDA-MB-231, composta por células epiteliais de um adenocarcinoma mamário metastático. A linhagem foi estabelecida em 1951 a partir de um derrame pleural de uma mulher branca de 51 anos e possui um comportamento altamente agressivo, invasivo e pouco diferenciado. Por se tratar de uma linhagem do CMTN, a mesma não apresenta expressão de ER, PR e nem superexpressão do HER2 (CHAVEZ; GARIMELLA; LIPKOWITZ, 2010; CAILLEAU; OLIVÉ; CRUCIGER, 1978).

2.4 Câncer de mama triplo negativo

Nesta seção abordamos o CMTN com base em estudos disponíveis na literatura, em sua maioria revisões, tratando das principais características (RUIJTER et al., 2011; CAREY et al., 2010; LEHMANN et al., 2011; LEHMANN et al., 2016), diferenças entre o CMTN e o

câncer de mama *basal-like* (IRWIN JR.; CAREY, 2008; RUIJTER et al., 2011), prognóstico (DENT et al., 2021; ISMAIL-KHAN; BUI, 2010) e terapias disponíveis (CAREY et al., 2010; ISMAIL-KHAN; BUI, 2010; RUIJTER et al., 2011; FOULKES; SMITH; REIS-FILHO, 2010; STAGG; ALLARD, 2013; LEE; DJAMGOZ, 2018; MAINETTI et al., 2020).

O CMTN é caracterizado pela não expressão dos receptores hormonais ER e PR e pela não super-expressão do HER2. Está associado a um mau prognóstico, pois há baixa taxa de sobrevida em cinco anos e altas taxas de recorrência após a terapia adjuvante (RUIJTER et al., 2011). Os cânceres de mama encontrados em portadores da mutação *BRCA1* também são frequentemente CMTN e *basal-like*. O subtipo ocorre com mais frequência em mulheres jovens, especialmente afro-americanas, e tende a exibir um comportamento metastático agressivo (CAREY et al., 2010).

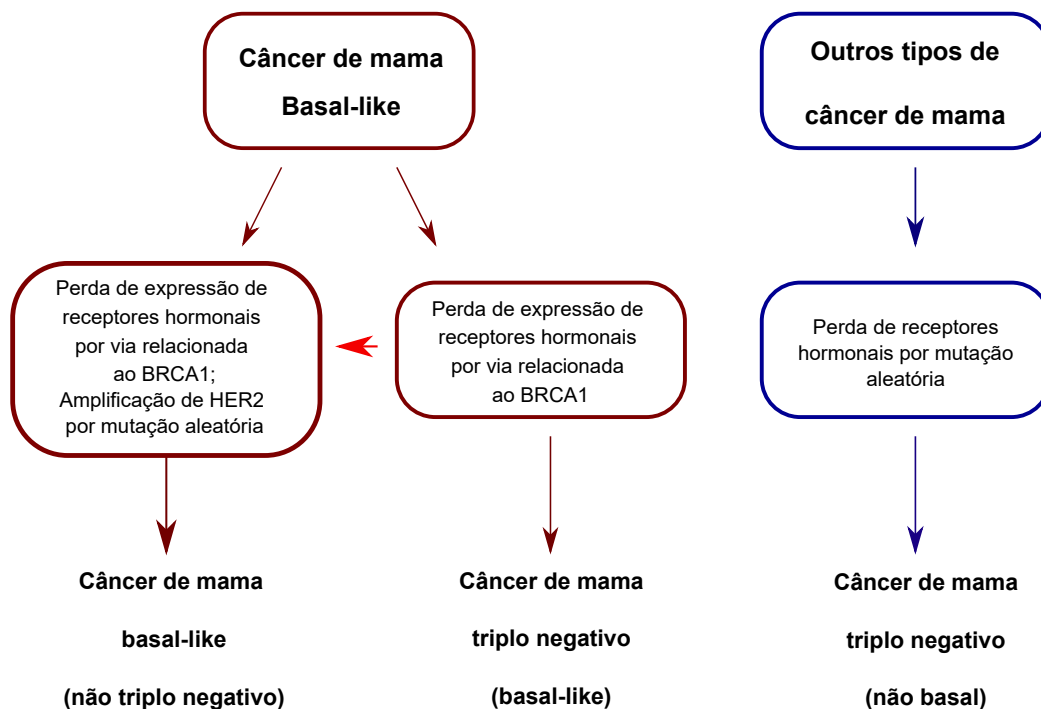
Lehmann et al. (2011) constataram que dentro do CMTN há uma heterogeneidade, que reflete em diferentes respostas às modalidades terapêuticas. Sendo assim, uma classificação desses subtipos seria necessária para identificar melhor as terapias de base molecular. O estudo propôs então a divisão da doença em 6 subtipos moleculares. Porém, em 2016 esses resultados foram refinados e Lehmann et al. (2016) passaram a definir o CMTN em apenas quatro subtipos moleculares principais: *Basal-like 1 (BL1)*, *Basal-like 2 (BL2)*, Mesenquimal e Receptor Luminal Andrógeno (RLA), que exibem diferentes características clínicas e padrões de progressão.

Irwin Jr. e Carey (2008) realizaram uma revisão envolvendo a definição e as características do CMTN, estratégias de tratamento atuais e orientações futuras para o tratamento. O estudo enfatiza que embora a maioria dos CMTN's tenha perfil de expressão basal e que a maioria dos tumores do tipo *basal-like* seja CMTN, ambas as categorias têm discordância de até 30%. Isso deixa claro que nem todo CMTN é *basal-like*, e nem todo tumor *basal-like* é CMTN. Ruijter et al. (2011) também corroboram com essa diferença, esclarecendo que o CMTN que também é *basal-like* apresenta a maior homogeneidade em termos de desenvolvimento tumoral, prognóstico e opções de intervenção clínica. O esquema apresentado na Figura 7 traz um resumo sobre o surgimento do CMTN.

Dent et al. (2021) acompanharam por aproximadamente 8 anos, 1.601 mulheres portadoras de câncer de mama invasivo, sendo que 180 delas (11,2%) tinham CMTN. As pacientes com CMTN mostraram uma probabilidade aumentada de recorrência à distância e morte dentro de 5 anos do diagnóstico quando comparadas com as demais. O padrão de recorrência também é qualitativamente diferente; entre o grupo CMTN, o risco de recorrência distante atingiu o pico em 3 anos e diminuiu rapidamente depois disso. Entre o grupo “outro”, o risco de recorrência se mostrou constante ao longo do período de acompanhamento.

Ismail-Khan e Bui (2010) verificaram que o mau prognóstico da doença pode estar relacionado ao pobre intervalo livre de doença no cenário adjuvante, sobrevida livre de progressão encurtada no cenário metastático e à falta de terapia direcionada. Além disso, o estudo também demonstrou que os carcinomas de mama do tipo *basal-like* frequentemente abrigam defeitos no processo de duplicação de DNA, rompendo o mecanismo de reparo através de recombinações

Figura 7 – Origem e vias relacionadas de diferentes tipos de tumores de mama triplo-negativos e tipo *basal-like*. Adaptado de (RUIJTER et al., 2011).



homólogos, como a disfunção de *BRCA1*. Os defeitos nesse mecanismo são característicos de células deficientes em *BRCA1*, o que pode resultar em um CMTN *basal-like*. Embora o CMTN seja sensível à quimioterapia, a recidiva precoce é mais provável em pacientes com CMTN do que com outros subtipos, e metástases viscerais, incluindo metástases cerebrais, são comumente observadas.

Em relação ao tratamento, esses tumores respondem em partes à quimioterapia convencional (CHAUDHARY; WILKINSON; KONG, 2018), mas apresentam recidiva com mais frequência do que os subtipos luminais. Assim, novas terapias sistêmicas são necessárias com urgência, pois a maioria dos pacientes com CMTN e/ou recidiva de *basal-like* com metástases à distância não respondem à terapias hormonais e agentes direcionados a HER2 (CAREY et al., 2010; LEE; DJAMGOZ, 2018). Ainda segundo Ismail-Khan e Bui (2010), novos agentes direcionados estão sendo atualmente investigados para terapia, incluindo inibidores de VEGF e os inibidores de poli adenosina difosfato ribose[polimerase (PARP). Ambos têm se mostrado promissores no tratamento do CMTN.

Ruijter et al. (2011) apontaram algumas evidências para o fato de que a adição de taxanos ao tratamento adjuvante de mulheres com CMTN melhora os resultados de sobrevida significativamente em comparação com administração de regimes de antracilina não contendo taxano. Além disso, a revisão também traz alguns estudos que relacionaram a realização de quimioterapia pré-operatória em pacientes com CMTN com uma maior resposta ao tratamento, quando comparado com outros subtipos de câncer de mama. Isso mostra que a quimioterapia pré-operatória serve não apenas como uma avaliação *in vivo* da quimiossensibilidade, mas também como um

marcador substituto do resultado a longo prazo.

A revisão feita por [Foulkes, Smith e Reis-Filho \(2010\)](#) traz alguns estudos envolvendo o uso de novos agentes citotóxicos, incluindo a ixabepilona, que se mostraram promissores no início do tratamento da doença. Análises retrospectivas sugeriram que a adição de docetaxel ou paclitaxel a regimes adjuvantes contendo antraciclina pode ser de maior benefício para o tratamento de cânceres ER- e HER2-. Alguns estudos compararam também os efeitos da ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil com regimes contendo antraciclina, sugerindo que os últimos são mais eficazes contra o CMTN.

[Stagg e Allard \(2013\)](#) relacionaram o CMTN e a imunoterapia, apresentando uma visão geral das evidências científicas que sugerem que o resultado clínico em CMTN é afetado por células imunes que se infiltram no tumor. Além disso, o estudo também descreve antígenos associados a tumor recentemente identificados na doença, além de uma revisão de literatura sobre as imunoterapias disponíveis e que podem ser usadas no tratamento, incluindo vacinas tumorais, inibidores de *checkpoint* imunológico e terapias celulares adotivas. O estudo argumenta que pacientes selecionados com CMTN com infiltrados tumorais linfocíticos no momento do diagnóstico podem se beneficiar de terapias de base imunológica e que essas imunoterapias serão mais benéficas em combinação com drogas citotóxicas que potencializam a imunidade antitumoral adaptativa.

[Lee e Djamgoz \(2018\)](#) realizaram uma completa revisão sobre novas modalidades terapêuticas e alvos promissores para tratamento do CMTN metastático, identificados por meio de estudos pré-clínicos e epidemiológicos. Esforços recentes para realizar a caracterização molecular do CMTN revelaram vários alvos terapêuticos emergentes como o PARP, receptores e não-receptores tirosina-quinase, pontos de controle imunológico, entre outros. Porém, o estudo afirma que heterogeneidade da doença limita os benefícios clínicos de muitas dessas terapias e a resistência aos medicamentos se desenvolve após o uso de muitas monoterapias direcionadas, devido à regulação positiva das vias de sinalização compensatória.

[Mainetti et al. \(2020\)](#) avaliaram o efeito terapêutico de um tratamento quimioterápico metronômico que combina losartan (originalmente desenvolvido para tratamento de hipertensão arterial) e ciclofosfamida em dois modelos animais de adenocarcinoma mamário triplo negativo. Os resultados mostram que essa adição melhorou significativamente o resultado terapêutico, estimulando a resposta imune, diminuindo a hipóxia intratumoral e remodelando o microambiente tumoral, tudo isso sem sinais de toxicidade nos animais. Assim, os autores sugerem fortemente que a aplicação desse protocolo no cenário clínico em um futuro próximo poderia ser bem sucedida.

Os trabalhos apresentados nesse capítulo constituem alguns exemplos da vasta literatura existente sobre o câncer de mama, seus fatores de risco, classificações do ponto de vista histológico e molecular, e modalidades terapêuticas. Fica clara a importância de novos estudos, principalmente em relação ao CMTN, que possui o pior prognóstico de todos os subtipos da doença.

Segundo [Yin et al. \(2019\)](#), o uso de modelos matemáticos pode auxiliar numa melhor caracterização da evolução do câncer, o que traria benefícios para a realização de tratamentos personalizados com objetivo de contornar uma possível resistência, por exemplo. Desta forma, a modelagem matemática constitui uma peça chave que pode auxiliar no entendimento de fenômenos como o crescimento tumoral, além de contribuir para o desenvolvimento de estratégias de controle de tumor, otimizando e personalizando tratamentos.

3 Modelos matemáticos em câncer

Como apresentado nas seções anteriores, o câncer é uma doença complexa que apresenta grandes desafios em relação a tratamentos, cinética de crescimento tumoral, entre outros. Essa complexidade, segundo [Altrock, Liu e Michor \(2015\)](#), é bem adequada à abordagens quantitativas, pois oferece desafios e oportunidades para o desenvolvimento de novas ferramentas, como por exemplo modelos matemáticos. Esses modelos vêm sendo desenvolvidos com o objetivo de melhor compreender o processo dinâmico da proliferação celular, prever o crescimento tumoral, otimizar protocolos terapêuticos, entre outros ([TABASSUM; ROSLI; MAZALAN, 2019](#)). Nesse capítulo, apresentamos modelos matemáticos focados no estudo da dinâmica do câncer, especificamente do crescimento tumoral (Seção 3.1) e do câncer de mama (Seção 3.2).

3.1 Modelagem matemática do crescimento tumoral

Nesta seção, os trabalhos apresentados são divididos de acordo com o assunto a ser abordado: modelos matemáticos e sua aplicação na pesquisa do câncer ([ALTROCK; LIU; MICHOR, 2015](#); [SILVA, 2020](#); [BRADY; ENDERLING, 2019](#); [SCHATTLER; LEDZEWICZ, 2015](#); [EFTIMIE; BRAMSON; EARN, 2011](#); [RODRIGUES; MANCERA; PINHO, 2011](#); [RODRIGUES; MANCERA; PINHO, 2016](#); [CHEN; JIAO; TORQUATO, 2014](#); [CHAMSEDDINE; REJNIA, 2019](#)) e a modelagem do crescimento tumoral ([MURPHY; JAAFARI; DOBROVOLNY, 2016](#); [BENZEKRY et al., 2014](#); [RODRIGUES, 2011](#); [BYRNE, 2003](#); [SPRATT; MEYER; SPRATT, 2014](#); [EFTIMIE; BRAMSON; EARN, 2011](#); [DE PILLIS; RADUNSKAYA, 2000](#); [DE PILLIS et al., 2007](#); [DE PILLIS; GU; RADUNSKAYA, 2006](#)).

Segundo [Altrock, Liu e Michor \(2015\)](#), modelos matemáticos são objetos que possuem a capacidade de descrever um sistema a partir da abstração e do formalismo matemático. Através desses modelos é possível realizar análises e consequentemente extrapolar situações originalmente analisadas, permitindo previsões, manipulação de hipóteses e descrição quantitativa de associações entre diferentes componentes de um sistema. O poder dessa ferramenta reside em sua capacidade de revelar princípios físicos anteriormente desconhecidos ou contra-intuitivos, que em um primeiro momento podem ter sido negligenciados ou perdidos por uma abordagem qualitativa da biologia, por exemplo ([SILVA, 2020](#)). Sendo assim, modelos matemáticos e computacionais tornaram-se instrumentos cada vez mais utilizados na avaliação de hipóteses, teorias

e na construção de predições quantitativas (BRADY; ENDERLING, 2019; ALTROCK; LIU; MICHOR, 2015).

A modelagem matemática pode fornecer contribuições fundamentais para a pesquisa do câncer (ALTROCK; LIU; MICHOR, 2015), auxiliando no entendimento dos mecanismos como o crescimento tumoral, angiogênese, dormência tumoral, administração de protocolos terapêuticos e descobertas de novas modalidades, entre outros (SCHATTLER; LEDZEWICZ, 2015; EFTIMIE; BRAMSON; EARN, 2011). Porém, é importante ressaltar que o uso da modelagem é um desafio, já que como visto anteriormente, o câncer é uma doença heterogênea que possui um microambiente tumoral complexo, com diferentes comportamentos em diferentes escalas temporais. Para contornar essas dificuldades, modelos preditivos com habilidade de descrever cenários relativos ao crescimento, declínio e tratamento de tumores vêm surgindo cada vez mais, como frutos de um esforço interdisciplinar. Por isso, o campo da modelagem matemática frequentemente mistura tipos de câncer, condições experimentais e até escalas espaço-temporais (BRADY; ENDERLING, 2019). A escolha do melhor modelo depende das características do evento a ser modelado e ainda segundo Altrock, Liu e Michor (2015), para que a modelagem obtenha sucesso, os parâmetros do modelo precisam ser cuidadosamente atribuídos e calibrados, vindos de uma integração entre a literatura experimental e a prática clínica.

Diversas metodologias matemáticas podem ser empregadas na modelagem matemática do câncer (RODRIGUES; MANCERA; PINHO, 2011). Modelos contínuos abrangem variáveis dependentes do espaço e tempo de forma contínua, fazendo uso de equações diferenciais ordinárias (EDO) e equações diferenciais parciais (EDP) (RODRIGUES; MANCERA; PINHO, 2016). Já no caso da modelagem discreta, onde duas ou mais dinâmicas são assumidas na proliferação celular, alguns estudos fazem uso de autômatos celulares e também de modelos baseados em agente (CHEN; JIAO; TORQUATO, 2014). Além disso, existem modelos híbridos, que combinam características da modelagem discreta e contínua (CHAMSEDDINE; REJNIA, 2019).

Apesar da complexidade interna, a cinética do crescimento tumoral segue leis relativamente simples que podem ser expressas como modelos matemáticos, que acabam se tornando a base para qualquer outro modelo usado para entender os mecanismos de funcionamento do câncer (MURPHY; JAAFARI; DOBROVOLNY, 2016; BENZEKRY et al., 2014). O fenômeno de crescimento tumoral é objeto de estudo e investigação há mais de 60 anos, o que resultou na observação de que seus princípios podem obedecer leis gerais de crescimento populacional e serem expressos através de equações matemáticas como as EDO's (BENZEKRY et al., 2014). A modelagem do crescimento tumoral se torna útil pois além de testar hipóteses ou teorias de crescimento, pode também estimar o futuro ou até mesmo o passado da progressão do tumor, tornando-se uma poderosa ferramenta de prognóstico.

Embora não exista uma lei universal que descreva o crescimento tumoral, existem inúmeros modelos matemáticos que buscam compreender o fenômeno (RODRIGUES, 2011). A premissa básica parte do modelo exponencial (Malthus), considerando que o crescimento consiste

na proliferação de uma fração constante do volume do tumor. Porém, como na prática não há um tempo constante para a duplicação do tumor e no modelo considera-se um crescimento ilimitado das células cancerosas, o mesmo não consegue descrever a dinâmica por muito tempo (RODRIGUES, 2011). Assim, outros modelos mais elaborados foram surgindo, como o modelo de Verhulst (ou logístico), que consegue incorporar o fato de que as células cancerosas competem por recursos vitais do organismo. Porém, assim como o modelo de Malthus, o modelo de Verhulst possui algumas limitações em relação ao ajuste de dados experimentais (RODRIGUES, 2011; BYRNE, 2003). O modelo de Gompertz, que é o amplamente mais aceito para descrever a dinâmica do crescimento tumoral, surgiu em 1825 como uma tentativa de modelar a replicação e morte celular. O modelo fornece uma curva de crescimento populacional com característica sigmoideal, onde há um crescimento acelerado para pequenas populações e um crescimento desacelerado para grandes populações. No caso das células cancerosas, estudos realizados utilizando dados experimentais mostram que o crescimento inicial de um tumor é muito mais rápido do que o crescimento de tumores já detectáveis (SPRATT; MEYER; SPRATT, 2014), o que corrobora com o uso modelo de Gompertz, onde a desaceleração da curva sigmoideal para grandes populações pode ser explicada pelo nível finito de nutrientes para as células cancerosas (EFTIMIE; BRAMSON; EARN, 2011). Após o desenvolvimento do modelo de Gompertz, outros surgiram: alguns pressupondo que os tumores crescem exponencialmente, mas a maioria considerando a desaceleração do crescimento. Um exemplo é o modelo de von Bertalanffy, que inspirado em seus estudos sobre metabolismo, desenvolveu uma lei geral de crescimento derivada de equações de equilíbrio de processos metabólicos (BENZEKRY et al., 2014; EFTIMIE; BRAMSON; EARN, 2011).

Estudos como Murphy, Jaafari e Dobrovolny (2016) e Benzekry et al. (2014) propuseram-se a verificar a diferença entre esses modelos clássicos de EDO's que visam representar o crescimento tumoral. Para os dados disponíveis em Benzekry et al. (2014), o modelo logístico generalizado exibiu os melhores resultados de ajuste (tanto individual como em grupo) e apresentou alto poder descritivo, juntamente com o modelo de Gompertz. Já no estudo de Murphy, Jaafari e Dobrovolny (2016), cada um dos modelos foi ajustado aos dados experimentais truncados, juntamente com os os parâmetros estimados. Os resultados sugeriram que a escolha adequada do modelo de crescimento é extremamente importante para prever corretamente o crescimento futuro dos tumores e avaliar o impacto do tratamento. Isso porque os modelos avaliados divergiram além do último ponto de tempo coletado experimentalmente, o que pode representar um problema já que na maioria das vezes, modelos matemáticos são utilizados para realizar previsões além do tratamento. Assim, fica evidente a necessidade de uma consideração cuidadosa nas suposições do modelo, principalmente quanto ao seu uso no planejamento de terapias.

O modelo proposto por de Pillis e Radunskaya (2000) considera o crescimento tumoral e as diferentes interações que ocorrem devido ao tratamento quimioterápico, buscando identificar protocolos que melhorassem esses regimes terapêuticos. Os autores enfatizam que não buscavam resultados quantitativos, já que o comportamento qualitativo do modelo pode representar a

dinâmica de tumores reais no que diz respeito à resposta ao tratamento. O modelo adimensional é composto por 4 EDO's e assume que a droga mata todos os tipos de células, mas que a taxa de morte difere para cada uma delas, com a curva de resposta em todos os casos dada por uma exponencial $F(u) = a(1 - e^{-ku})$, em que $F(u)$ é a fração de morte celular para uma determinada quantidade de droga u no local do tumor e a é o coeficiente de resposta à droga. Como os detalhes farmacocinéticos da droga são desconhecidos, os autores consideraram $k = 1$. Considera-se um cenário em que o máximo possível do tumor foi removido por cirurgia ou outro tratamento, e quando a quimioterapia é iniciada, a massa tumoral inicial é pequena (sendo que uma população cancerosa adimensional de 10^{-5} corresponde à 10^6 células em um modelo dimensional). As células cancerosas e normais foram modeladas por um crescimento logístico e em relação ao tratamento, o estudo utilizou um algoritmo de controle ideal buscando minimizar o número de células cancerosas em algum momento especificado, com a restrição de não matar muitas células normais. Os resultados sugeriram a administração da droga de maneira contínua por períodos relativamente longos de tempo (na ordem de dias), o que vai contra os protocolos padrões utilizados na prática clínica, que administram o medicamento por um curto período de tempo (na ordem de horas), com repetições por semana.

de Pillis, Gu e Radunskaya (2006) utilizam de modelos já existentes de crescimento tumoral (como o apresentado em de Pillis e Radunskaya (2000) e de Pillis e Radunskaya (2003)) para incorporar uma resposta do sistema imunológico, expandindo estes modelos ao incluir o efeito de vacinas antitumorais e imunoterapias em conjunto com quimioterápicos. Um modelo de seis EDO's é proposto, tendo como variáveis a população de células cancerosas, células *natural killers* (NK), células CD8+T, número de linfócitos circulantes, concentração de quimioterápico e concentração de imunoterápico. Assim como em de Pillis e Radunskaya (2000), a curva de resposta ao tratamento quimioterápico é dada por uma exponencial $F(M_\Phi) = K_\Phi(1 - e^{-M})\Phi$, em que Φ representa as respectivas populações celulares. O estudo realiza toda a análise da dinâmica do sistema e também traz simulações numéricas envolvendo dados experimentais em humanos e roedores, a fim de auxiliar no desenvolvimento dessas terapias combinadas.

de Pillis et al. (2007) também consideram o crescimento tumoral e o tratamento quimioterápico em seu modelo, com um foco nas interações tumor-células imunes e em estratégias para administrar o tratamento de forma otimizada. O modelo é muito similar ao apresentado em de Pillis e Radunskaya (2000), porém com duas principais diferenças: a inclusão da população de linfócitos circulantes como uma medida da saúde do paciente ao invés da população de células normais e, a fim de simplificar a análise do controle ideal, o tratamento quimioterápico representado por termos de ações de massa. Como resultado geral, o modelo demonstra que se for possível administrar medicamentos suficientes para matar o tumor rapidamente e empurrar as variáveis de estado para o equilíbrio livre do tumor, a população de células cancerosas irá se encaminhar para zero, sendo essa dose inicial a melhor maneira de combater o tumor.

3.2 Modelos matemáticos e o câncer de mama

Nas últimas décadas, houve um esforço para compreender a história natural do câncer de mama e desenvolver e estudar estratégias de controle do tumor primário e metastático através de modelos matemáticos (KUANG; NAGY; EIKENBERRY, 2016). Nesta seção, os trabalhos relacionados são apresentados de acordo com o fenômeno a ser modelado: crescimento tumoral (BLUMENSON; BROSS, 1969; SPRATT et al., 1992; OLEA et al., 1994; MUFUDZA; SOROFA; CHIYAKA, 2012; WEI, 2018; TYURYUMINA; NEZNANO, 2018; MEHDIZADEH et al., 2021), tamanho do tumor (VERSCHRAEGEN et al., 2005; NAVI, 2020) e tratamento (PANETTA, 1997; ROE-DALE; ISAACSON; KUPFERSCHMID, 2011; MCKENNA et al., 2017; JARRETT et al., 2019; YOUSEF et al., 2020; YOUSEF; BOZKURT; ABDELJAWAD, 2020). Além disso, um estudo sobre proliferação celular (ELADDADI; ISAACSON, 2008) e um envolvendo a otimização e câncer de mama (OKE; MATADI; XULU, 2018) também são apresentados.

Blumenson e Bross (1969) propuseram um modelo matemático com o objetivo de descrever o desenvolvimento do câncer de mama, desde o surgimento da primeira célula cancerosa até a possível ocorrência de metástase. O modelo analisou separadamente 4 conceitos da doença: o crescimento tumoral, o atraso do paciente em relatar a doença, o envolvimento nodal e o início e crescimento de metástases distantes. O processo de modelagem envolveu conceitos de probabilidade condicional e considerou uma divisão do grupo original de pacientes em dois subgrupos, caracterizados por dois conjuntos diferentes de parâmetros: o grupo A, que consistia em pacientes cujo tumor tinha um tempo de duplicação rápido e que apresentavam alto risco de envolvimento nodal e metástases remotas, e o grupo B, que representava pacientes com um tempo de duplicação relativamente mais lento e menor risco de envolvimento nodal e metástases. Essa divisão mostrou melhores resultados na previsão do comportamento da doença porém, o estudo deixa claro que os resultados não fornecem uma prova conclusiva de que essa divisão seria a única existente, já que o câncer de mama possui um comportamento heterogêneo.

Spratt et al. (1992) buscaram ajustar, através do método dos mínimos quadrados, dados reais de estudos mamográficos de 448 pacientes portadores de câncer de mama primário. Para o ajuste, foram utilizados modelos matemáticos conhecidos de crescimento tumoral, como a equação exponencial, equações de desaceleração do crescimento, a equação de Gompertz e algumas formas generalizadas da equação logística. Após a escolha do melhor modelo, análises de regressão individuais foram executadas em cada um dos 448 pacientes, permitindo o cálculo do tempo de duplicação do tumor. Como conclusão, a análise forneceu evidências de que o crescimento do câncer de mama no período clínico inicial é melhor modelado por uma forma da equação logística. Uma desaceleração significativa do crescimento do tumor estava ocorrendo no momento em que o mesmo era detectado mamograficamente, sendo que a equação exponencial é a que menos se ajustou aos dados. Observações como essas tornam a modelagem matemática do câncer de mama mais precisa, principalmente no período clínico inicial, utilizando modelos de desaceleração da taxa de crescimento.

Um outro estudo que também buscou ajustar dados de câncer de mama através de modelos matemáticos foi realizado por [Olea et al. \(1994\)](#). Utilizando o modelo de Gompertz, Logístico e o de von Bertalanffy, foi realizado um ajuste de dados provenientes de 60 esferóides da linhagem MCF-7. Com esse ajuste, foi possível obter medidas mais informativas em relação ao crescimento desses esferóides e também compreender a resposta da doença à exposição de 3 tratamentos distintos: hormônios, radiação e drogas quimioterápicas. Através desses dados, os parâmetros de cada um dos modelos foi estimado, e alguns parâmetros secundários como o volume máximo do esferóide e o tempo de duplicação do mesmo foram calculados. Além disso, para avaliar melhor as curvas de crescimento sob os diferentes tratamentos, uma linearização do volume celular também foi feita. As curvas de crescimento mostraram que a doença possui uma cinética complexa, tendo uma primeira fase de crescimento exponencial, seguida por uma diminuição constante da taxa de crescimento e, por fim, um aumento progressivo do tempo de duplicação. O modelo de Gompertz se mostrou o mais adequado para lidar com isso, definindo de maneira mais satisfatória as fases do crescimento. Já o de von Bertalanffy falhou ao descrever a fase inicial exponencial, porém mostrou bons coeficientes de correlação. Por fim, o modelo logístico foi o menos satisfatório em relação aos ajustes.

[Mufudza, Sorofa e Chiyaka \(2012\)](#) propuseram dois modelos matemáticos de competição, com e sem a presença do estrogênio, para avaliar o impacto do mesmo na dinâmica do câncer de mama, considerando a população de células normais, cancerosas e imunes. O estudo traz simulações computacionais dos modelos, além da análise de estabilidade local e global de ambos, apresentando as condições para que diferentes situações ocorram, entre elas o equilíbrio livre da doença. Como conclusão, o sistema só é estável se a resistência exercida pelo sistema imune for maior que a taxa de crescimento do tumor. A presença em excesso de estrogênio no sistema (devido ao uso de anticoncepcionais e/ou terapia de reposição hormonal (TRH), por exemplo) torna o sistema instável. Sendo assim, o mesmo é favorável para o crescimento das células cancerosas ao mesmo tempo em que é desfavorável para as células normais e imunes.

[Wei \(2018\)](#) propôs um modelo matemático que visava compreender o crescimento da linhagem celular MCF-7 e sua relação com o sistema imunológico. O modelo era composto por 4 EDO's, tendo como variáveis a população de células cancerosas MCF-7, o nível circulante de estradiol, a população de células NK, a população de linfócitos T citotóxicos e a população de leucócitos. O estudo supôs que o crescimento da população de células cancerosas seguia uma curva logística ou sigmoideal, incluindo três fases: uma fase exponencial, uma fase linear e uma fase de platô. As simulações numéricas do modelo proposto mostraram que um sistema imunológico enfraquecido, com células NK persistentemente baixas e uma ativação mais lenta da resposta imunológica, pode falhar em controlar o crescimento de um tumor que um sistema imunológico saudável seria capaz de controlar. Além disso, o efeito da concentração de estradiol na formação do tumor não é significativo, o que está de acordo com observações de pesquisas anteriores.

O estudo realizado por Tyuryumina e Neznano (2018) visava melhorar a precisão da previsão do desenvolvimento do câncer de mama, através de um modelo matemático já presente na literatura, que por sua vez buscava descrever tanto o crescimento do tumor primário de mama quanto o crescimento secundário da metástase à distância, além de permitir previsões sobre futuras manifestações metastáticas após a ressecção do tumor primário. O modelo se baseia em um crescimento exponencial e é composto por duas EDO's e algumas equações determinísticas lineares e não lineares. Como conclusão, o modelo conseguiu descrever corretamente o período de crescimento do câncer de mama primário, o período de crescimento da metástase do câncer de mama à distância secundária e a sobrevida de 10-15 anos dos pacientes com câncer de mama, considerando o estágio da doença. Assim, o estudo melhorou a previsão do processo de desenvolvimento da doença, determinando a variedade de períodos críticos de crescimento que influenciariam na predição de sobrevida.

Mehdizadeh et al. (2021) propuseram um modelo matemático de crescimento tumoral, na tentativa de replicar um estudo in vitro de linhagem de células de CMTN que induziu a dormência tumoral imunológica após o tratamento com quimioterapia. O modelo matemático era composto por 4 EDO's com quatro variáveis: células cancerosas proliferativas, células cancerosas em estado de dormência, células imunes T CD8 + e células imunes NK. O modelo conseguiu reproduzir o estado de dormência, eliminação e escape imunológico do câncer de acordo com os dados experimentais relatados anteriormente e gerou uma hipótese testável, sugerindo que as células cancerosas dormentes podem ser consideradas em uma possível vacina para debilitar a progressão do câncer de mama agressivo e prevenir a formação de metástases.

Verschraegen et al. (2005) buscaram uma relação entre o tamanho do tumor e a mortalidade no câncer de mama em estágio inicial, utilizando dados resumidos de 83.686 casos registrados de carcinoma primário de mama entre 1988 e 1997. O processo de modelagem do problema utilizou uma abordagem de regressão de Poisson, buscando derivar o efeito do tamanho do tumor como uma função matemática. Várias equações matemáticas foram utilizadas para ajustar a curva de dados gerada, sendo que a de Gompertz obteve o ajuste mais flexível sem exigir uma precisão excessiva. Os resultados obtidos destacaram que, em média, cada aumento em milímetro do tamanho do tumor está associado a um aumento relativo considerável na mortalidade para tumores menores do que para tumores maiores, o que evidencia a importância da triagem e diagnóstico precoce.

Navi (2020) uniu técnicas de modelagem matemática e *machine learning* com o objetivo de prever o tamanho de tumores de câncer de mama de maneira individual, utilizando dados de 1.869 mulheres portadoras da doença. O modelo matemático era composto por 4 EDO's não lineares e 2 EDP's, com condições iniciais que envolviam a presença de mutações genéticas pré-puberdade, a saúde do tecido mamário e o tamanho do tumor, sendo que esse último foi retirado de um banco de dados, para que cada modelo fosse customizado de maneira individual para as pacientes. As soluções do modelo foram inseridas na base de dados novamente e uma

série de algoritmos foram aplicados. Ao fazer a inserção desses resultados novamente no banco de dados, diferentes parâmetros das técnicas de *machine learning* foram melhorados, o que impactou de maneira positiva na previsão do tamanho do tumor para cada mulher.

Panetta (1997) propôs um modelo matemático para descrever os efeitos de um quimioterápico ciclo específico, o paclitaxel, no tratamento do câncer de mama e ovário. O modelo era constituído por duas EDO's, tendo como variáveis as células em proliferação, sensíveis ao tratamento, e as células quiescentes, resistentes ao tratamento. Utilizando dados clínicos, a principal investigação consistiu em determinar como a variação do período de tratamento, fase ativa, força da dose e a fração de proliferação celular poderiam afetar essa intervenção terapêutica. Os resultados mostraram que um curto período de tempo entre as doses (no caso do câncer de mama, de 7-14 dias) fornecia melhores resultados em relação ao tratamento do que o tempo usualmente utilizado (21 dias entre as doses). O autor então encorajou a realização de novos estudos, a fim de comparar os modelos matemáticos com dados clínicos e encontrar o melhor protocolo para cada caso.

Roe-Dale, Isaacson e Kupferschmid (2011) buscaram investigar o papel da especificidade do ciclo celular e da resistência às drogas em tratamentos quimioterápicos do câncer de mama que utilizam um esquema sequencial de CMF (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracil) e doxorrubicina. Fazendo algumas suposições, o estudo desenvolveu dois modelos individuais levando em conta o ciclo celular e a resistência as drogas e, posteriormente, uniu ambos para gerar um modelo geral composto por 4 EDO's. Nesse modelo, as células foram separadas por estado do ciclo celular em duas categorias, que também eram separadas em células que expressam o gene MDR1 (um dos responsáveis pelo mecanismo de resistência) e aqueles que não expressam. Como resultado, simulações do modelo mostraram que é a resistência, e não a especificidade do ciclo celular, a responsável pela superioridade desse regime sequencial de tratamento. Porém, seriam necessárias mais definições, experimentos adicionais e estudos teóricos para compreender essa combinação de drogas.

McKenna et al. (2017) propuseram uma abordagem experimental utilizando modelos matemáticos para descrever como a concentração e a duração da terapia com doxorrubicina moldariam a dinâmica da população de células no tratamento do câncer de mama. O estudo utilizou 4 linhagens celulares de câncer de mama (MDA-MB-468, MDA-MB-231, MDA-MB-453 e SUM-149PT) com o objetivo de abranger diferentes subtipos da doença. Um primeiro modelo compartimental foi desenvolvido, composto por 3 EDO's e tendo como variáveis as concentrações de doxorrubicina nos compartimentos extracelular, livre (droga que se difundiu na célula) e ligado (droga que se ligou ao DNA). Também houve o desenvolvimento de um modelo de resposta ao tratamento, que levou em conta um crescimento logístico que poderia ser modificado por duas funções de resposta dependentes do tempo: a taxa de proliferação e a taxa de mortalidade por dose específica. Como resultado, os modelos forneceram uma abordagem que permitiu a previsão de alterações tumorais em resposta à farmacocinética da doxorrubicina *in vivo*. Esse

tipo de previsão pode contribuir para que modelos biológicos de resposta à tratamento sejam mais refinados e personalizados.

Jarrett et al. (2019) investigaram a quimioterapia combinada de trastuzumabe e paclitaxel no tratamento do câncer de mama do tipo HER2+. O objetivo da investigação foi identificar potenciais efeitos sinérgicos devido ao sequenciamento dessas terapias, avaliando as relações de interação medicamentosa com base na ordem, no momento e na quantidade de dose dos medicamentos. Para isso, foram utilizadas imagens *in vitro* de um experimento com a linhagem celular BT474 e modelos matemáticos composto por EDO's foram desenvolvidos para descrever a resposta dessas células cancerosas a cada um dos regimes terapêuticos. Posteriormente, para simular terapias de combinação das drogas, os dois modelos foram combinados em um sistema de três EDO's, que mostrou maior sinergia para regimes em que o trastuzumabe foi administrado antes do paclitaxel, sugerindo que o trastuzumabe acelera os efeitos citotóxicos do paclitaxel. O estudo afirmou também que mais dados *in vitro* seriam necessários para melhor caracterizar a cooperação entre os dois medicamentos e se esses regimes de tratamento podem ser otimizados.

Yousef et al. (2020) desenvolveram um modelo matemático de câncer de mama com o objetivo de analisar o crescimento tumoral e um tratamento envolvendo quimioterapia e imunoterapia, onde uma dieta cetogênica, reforço imunológico e drogas anti câncer foram utilizados como intervenção de controle para minimizar a população tumoral. Essa intervenção teve como objetivo fortalecer o sistema imunológico e minimizar a dosagem de quimioterápico necessário para o tratamento. O modelo principal foi composto por 4 EDO's, tendo como variáveis a população de células normais, população de células cancerosas (do tipo luminal), a resposta imune e o compartimento de estrogênio. Um segundo modelo também foi desenvolvido, incorporando o efeito Allee (do tipo fraco e forte) ao descrever a dinâmica do crescimento tumoral, onde abaixo de um determinado limiar, a população de células cancerosas caminharia para a extinção. Entre as principais conclusões do estudo, a análise de estabilidade do modelo mostrou que se a invasão das células cancerosas às células normais for pequena, o tumor pode ser eliminado dos tecidos mamários devido a resposta imune e ao nível de estrogênio observado no ponto de equilíbrio livre da doença. Já para o ponto de equilíbrio que representa a morte, a taxa de dieta cetogênica influenciou a resposta imunológica na luta contra o crescimento tumoral, mas não conseguiu parar o aumento do nível de estrogênio. Com os mesmos objetivos, um outro estudo realizado por Yousef, Bozkurt e Abdeljawad (2020) também desenvolveu um modelo matemático relacionando crescimento tumoral, tratamento quimioterápico, imunoterápico e dieta cetogênica, só que utilizando equações diferenciais de ordem fracionária (EDF).

Eladdadi e Isaacson (2008) desenvolveram um modelo matemático que buscou investigar os efeitos da superexpressão do HER2 na proliferação celular no câncer de mama. Para a construção do modelo, os autores levaram em conta as interações entre os receptores e seus ligantes e a dinâmica da proliferação celular, principalmente a relação entre a ligação receptor-ligante e a densidade celular. O modelo de proliferação foi composto por 4 EDO's que tinham como

variáveis o número de receptores do fator de crescimento epidérmico (EGF) ligados, o número de complexos ternários, a concentração de ligantes do EGF e o número total de células. As simulações do modelo ilustraram a existência de um comportamento de limite (expressão do HER2), ou seja, uma dependência em que a taxa de crescimento da população de células é mínima abaixo de um número limite por célula e, em seguida, aumenta rapidamente para um valor relativamente constante acima desse número limite. Assim, o modelo conseguiu provar a hipótese de que a superexpressão de HER2 leva ao aumento da proliferação dependente de ligante nessas células.

Oke, Matadi e Xulu (2018) aplicaram a teoria do controle ótimo para descobrir um ajuste ideal de droga em terapias governadas por um modelo matemático de EDO's. Esse modelo tinha por objetivo minimizar o número de células cancerosas, considerando diferentes parâmetros de controle, como combinações de quimioterápicos e uma dieta cetogênica. Os autores obtiveram as condições necessárias para o controle ótimo da doença empregando o princípio máximo de Pontryagin, fazendo uma análise qualitativa desse controle ótimo do modelo. Os resultados mostraram que um indivíduo tem a chance de desenvolver câncer de mama dependendo do nível dos parâmetros de controle que estariam sendo aplicados para combater as células cancerosas. A presença de estrogênio em excesso no sistema o torna instável, implicando em que qualquer quantidade adicional do hormônio introduzido no corpo por meio do controle de natalidade ou TRH aumenta a taxa de formação de tumor. O estudo também evidenciou as vantagens da utilização desses controles de terapia, combinando as drogas anticâncer e procedimentos de dieta cetogênica.

Os trabalhos discutidos nesse capítulo exemplificam a importância do uso de modelos matemáticos para melhor compreender os diversos processos envolvidos na dinâmica do câncer, especificamente do câncer de mama, que é tema deste trabalho.

4 Modelos matemáticos de células tumorais mamárias sob tratamento

Neste capítulo apresentamos o desenvolvimento de dois modelos matemáticos envolvendo equações diferenciais ordinárias. O primeiro tem como referência o estudo desenvolvido por [de Pillis e Radanskaya \(2000\)](#) e busca descrever o crescimento de duas linhagens celulares de câncer de mama, MCF-7 e MDA-MB-231, sob efeito de tratamentos utilizando paclitaxel e citrato de ródio (II)¹. As variáveis consideradas são o número de células cancerosas e a concentração de quimioterápico no sítio tumoral. Já o segundo modelo, tem como referência os estudos de [de Pillis e Radanskaya \(2000\)](#), [de Pillis, Gu e Radanskaya \(2006\)](#) e [Mufudza, Sorofa e Chiyaka \(2012\)](#), tendo por objetivo descrever o crescimento tumoral do câncer de mama sob tratamento quimioterápico, considerando o efeito do sistema imune e da presença do estrogênio. Para o desenvolvimento do modelo, as variáveis consideradas são o número de células normais, cancerosas, imunes, a concentração de quimioterápico no sítio tumoral e o nível de estrogênio presente no organismo.

Os aspectos biológicos modelados, conceitos e estudos que envolvem o câncer de mama estão presentes nos Capítulos 1 e 2. Além disso, os modelos de [de Pillis e Radanskaya \(2000\)](#), [de Pillis, Gu e Radanskaya \(2006\)](#) e [Mufudza, Sorofa e Chiyaka \(2012\)](#) também são citados nas Seções 3.1 e 3.2.

4.1 Modelo I: crescimento tumoral de linhagens celulares sob tratamento

Como apresentado nas seções 1.2 e 2.2, a quimioterapia é uma das modalidades terapêuticas principais no tratamento do câncer, incluindo o câncer de mama. Porém, em alguns casos, também como apresentado na seção 2.4, o tratamento quimioterápico convencional não é suficiente para a eliminação tumoral. Neste caso, novas modalidades e alvos terapêuticos se fazem necessários. Apresentamos a seguir um modelo matemático que busca descrever o efeito de dois

¹ O citrato de ródio (II) é um composto promissor para terapia do câncer. [Peixoto et al. \(2015\)](#) mostraram que o mesmo apresentou uma atividade satisfatória contra um tumor de Ehrlich ao mesmo tempo em que teve baixa toxicidade quando comparado a outros tratamentos convencionais.

tratamentos distintos sob células cancerosas. O primeiro tratamento utiliza um quimioterápico já bem estabelecido na prática clínica, o paclitaxel, enquanto que o segundo utiliza um tratamento alternativo, o citrato de ródio (II). Vale ressaltar que não levamos em conta a população de células normais em nosso modelo. Assim, baseado em [de Pillis e Radunskaya \(2000\)](#) e considerando o número de células cancerosas, $N(t)$, e a concentração do agente quimioterápico, $Q(t)$, o modelo proposto é dado por

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{k}\right) - \mu(1 - e^{-Q})N, \\ \frac{dQ}{dt} = q - \lambda Q. \end{cases} \quad (4.1)$$

O parâmetro r denota a taxa de crescimento das células cancerosas, enquanto k representa a capacidade suporte do tumor. O parâmetro μ é a taxa de tratamento das células cancerosas, ou seja, o termo $\mu(1 - e^{-Q})N$ representa a quantidade de células cancerosas eliminadas pelo tratamento utilizado. Aqui, assim como proposto por [de Pillis e Radunskaya \(2000\)](#), assumimos que a droga mata todos os tipos de células e possui uma curva de resposta exponencial do tipo $F(Q) = \mu(1 - e^{-Q})$. Por fim, q representa a dose única de quimioterápico e λ denota a taxa de eliminação da droga. Utilizando o modelo proposto acima, a análise de estabilidade linear e o processo de estimação de parâmetros são apresentados a seguir.

4.1.1 Análise de estabilidade local

Os pontos de equilíbrio consistem nas soluções do sistema

$$\begin{cases} rN \left(1 - \frac{N}{k}\right) - \mu(1 - e^{-Q})N = 0, \\ q - \lambda Q = 0. \end{cases} \quad (4.2)$$

Nesse caso, encontramos dois pontos de equilíbrio $P = (N^*, Q^*)$:

- $P_1 = \left(0, \frac{q}{\lambda}\right)$: tratamento eficaz em eliminar células cancerosas,
- $P_2 = \left(\frac{k(\alpha - \mu + r)}{r}, \frac{q}{\lambda}\right)$: tratamento ineficaz em eliminar células cancerosas

em que $\alpha = \mu \exp\left(-\frac{q}{\lambda}\right)$. Para que um ponto de equilíbrio seja admissível do ponto de vista biológico, seus componentes devem ser não negativos ([PARAJDI et al., 2021](#)). Nesse caso, o ponto P_1 é admissível enquanto que para P_2 , o ponto é admissível se $r > -\alpha + \mu$, enquanto que se $r < -\alpha + \mu < 0$, o ponto é não admissível para os fins de modelagem desse trabalho.

Seguindo a análise de estabilidade local, a matriz jacobiana associada ao sistema (4.2) e aplicada no ponto de equilíbrio $P = (N^*, Q^*)$ é dada por

$$J(N^*, Q^*) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial N}(N^*, Q^*) & \frac{\partial f_1}{\partial Q}(N^*, Q^*) \\ \frac{\partial f_2}{\partial N}(N^*, Q^*) & \frac{\partial f_2}{\partial Q}(N^*, Q^*) \end{pmatrix}. \quad (4.3)$$

Aplicando o ponto P_1 em (4.3), temos

$$J(P_1) = \begin{pmatrix} \alpha - \mu + r & 0 \\ 0 & -\lambda \end{pmatrix},$$

que tem como autovalores associados

$$\Upsilon_1 = \alpha - \mu + r, \quad (4.4)$$

$$\Upsilon_2 = -\lambda. \quad (4.5)$$

O mesmo processo é feito para o ponto P_2 , obtendo

$$J(P_2) = \begin{pmatrix} -\alpha + \mu - r & \frac{-\alpha K(\alpha - \mu + r)}{r} \\ 0 & -\lambda \end{pmatrix}$$

e

$$\Upsilon_1 = -\alpha + \mu - r, \quad (4.6)$$

$$\Upsilon_2 = -\lambda. \quad (4.7)$$

Como estabelecido anteriormente, para a existência do ponto P_2 , temos $r > -\alpha + \mu$. Analisando os autovalores, caso essa condição seja satisfeita, o ponto P_1 é ponto de sela, enquanto P_2 é localmente assintoticamente estável. Caso contrário, temos que P_1 é localmente assintoticamente estável enquanto P_2 é ponto de sela.

4.1.2 Estimação de parâmetros

O processo de estimação de parâmetros foi realizado através da ferramenta *lsqnonlin* disponível no MATLAB ©². Para isso, foi necessário fornecer o sistema (4.1), juntamente com

² Licença 41047170.

suas condições iniciais e a função objetivo a ser minimizada, que nesse caso é o erro quadrático médio (EQM) (KAY, 1993; MORETTIN; BUSSAB, 2010), definido por

$$EQM = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - y_i)^2, \quad (4.8)$$

em que $\hat{y}_i$ representa os valores estimados e y_i os valores observados. Além do EQM, para cada estimação obteve-se a raiz do erro quadrático médio (RMSE), dada por

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - y_i)^2}{n}}. \quad (4.9)$$

Mais informações sobre o processo de estimação estão disponíveis no Apêndice B, onde se descreve com mais detalhes a técnica de ajuste de dados utilizada nas equações presentes em (4.1).

O primeiro conjunto de dados utilizados para estimação foram fornecidos pela docente da UnB Izabel C. R. Silva e consistiam em número de células/cm² em 24h, 48h e 72h da linhagem MDA-MB-23, exposta a dois tratamentos distintos: paclitaxel (dose única com concentração de 0,05 μ M) e o citrato de ródio (II) (dose única com concentração de 500 μ M). A Figura 8 mostra a curva ajustada de crescimento populacional celular da linhagem MDA-MB-231 tratada com paclitaxel 0,05 μ M aos valores experimentais medidos, em que as condições iniciais foram fornecidas com o conjunto de dados experimentais. É possível notar que a estimação resultou em uma curva que representou o comportamento do conjunto de dados. Os respectivos valores estimados são apresentados na Tabela 3 e o RMSE relacionado a essa estimação foi de $2,55 \times 10^2$, o que indica um bom ajuste já que os dados utilizados são da ordem de 10^4 e não utilizamos a escala log.

Tabela 3 – Valores utilizados e obtidos no processo de estimação utilizando dados da linhagem MDA-MB-231 tratada com $q = 0,05\mu$ M de paclitaxel.

Parâmetros	Valores	Unidade	Fonte
r	0,09	dia ⁻¹	Estimado
K	1×10^5	(célula/cm ²) ⁻¹	Valor assumido
μ	7,85	dia ⁻¹	Estimado
q	0,05	(μ M)/dia	Dose de paclitaxel
λ	0,92	dia ⁻¹	Estimado

A Figura 9 mostra a curva ajustada do crescimento da linhagem MDA-MB-231 aos dados experimentais, só que desta vez tratada com citrato de ródio (II) 500 μ M. Assim como no caso anterior, as condições iniciais foram fornecidas com o conjunto de dados experimentais e a estimação resultou em uma curva que representou o comportamento do conjunto de dados. O RMSE relacionado ao processo de estimação foi de $8,77 \times 10^2$ e os respectivos valores estimados são apresentados na Tabela 4. Assim como no caso apresentado anteriormente, temos um RMSE que indica um bom ajuste, já que os dados utilizados são da ordem de 10^4 . Dessa forma, o modelo se adaptou de forma semelhante aos dois tratamentos considerados.

Figura 8 – Ajuste de curva do crescimento populacional da linhagem MDA-MB-231 com dados experimentais de tratamento com paclitaxel $q = 0,05\mu\text{M}$ considerando $N(0) = 37500$ células/cm² e $Q(0) = 0$.

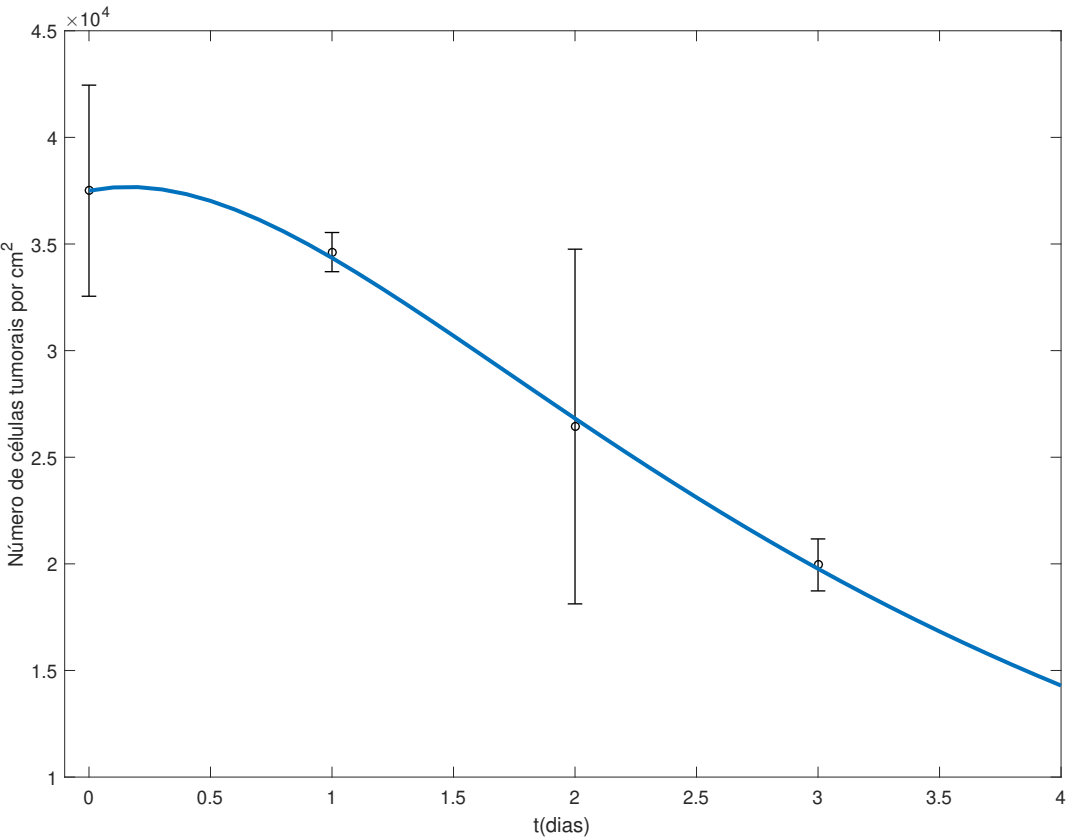
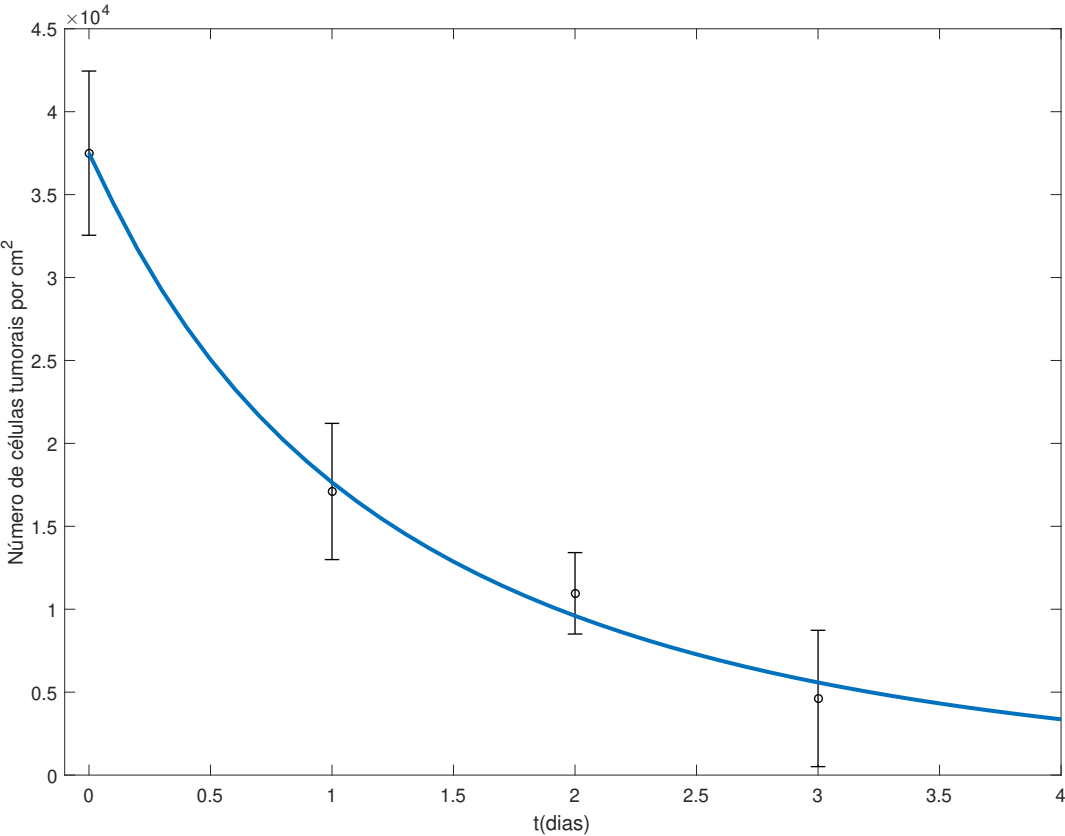


Tabela 4 – Valores utilizados e obtidos no processo de estimação utilizando dados da linhagem MDA-MB-231 tratada com $q = 500\mu\text{M}$ de citrato de ródio (II).

Parâmetros	Valores	Unidade	Fonte
r	1,16	dia^{-1}	Estimado
k	1×10^5	$(\text{célula}/\text{cm}^2)^{-1}$	Valor assumido
μ	1,62	dia^{-1}	Estimado
q	500	$(\mu\text{M})/\text{dia}$	Dose de citrato de ródio (II)
λ	50	dia^{-1}	Pinho, Freedman e Nani (2002)

O segundo conjunto de dados experimentais foram retirados do artigo de [Carneiro et al. \(2011\)](#) e são referentes à linhagem MCF-7, também tratada com paclitaxel (com concentração de $50 \mu\text{M}$) e com citrato de ródio (concentração de $500 \mu\text{M}$). Assim como no caso anterior, temos o número de células/cm² em 24h, 48h e 72h. Para as estimações, as condições iniciais foram obtidas através de uma proporção utilizando os dados disponíveis em [Carneiro et al. \(2011\)](#) e os dados da linhagem MDA-MB-231 citados anteriormente. A Figura 10 mostra a curva ajustada de

Figura 9 – Ajuste de curva do crescimento populacional da linhagem MDA-MB-231 com dados experimentais de tratamento com citrato de ródio (II) $q = 500\mu\text{M}$ e considerando $N(0) = 37500$ células/cm² e $Q(0) = 0$.



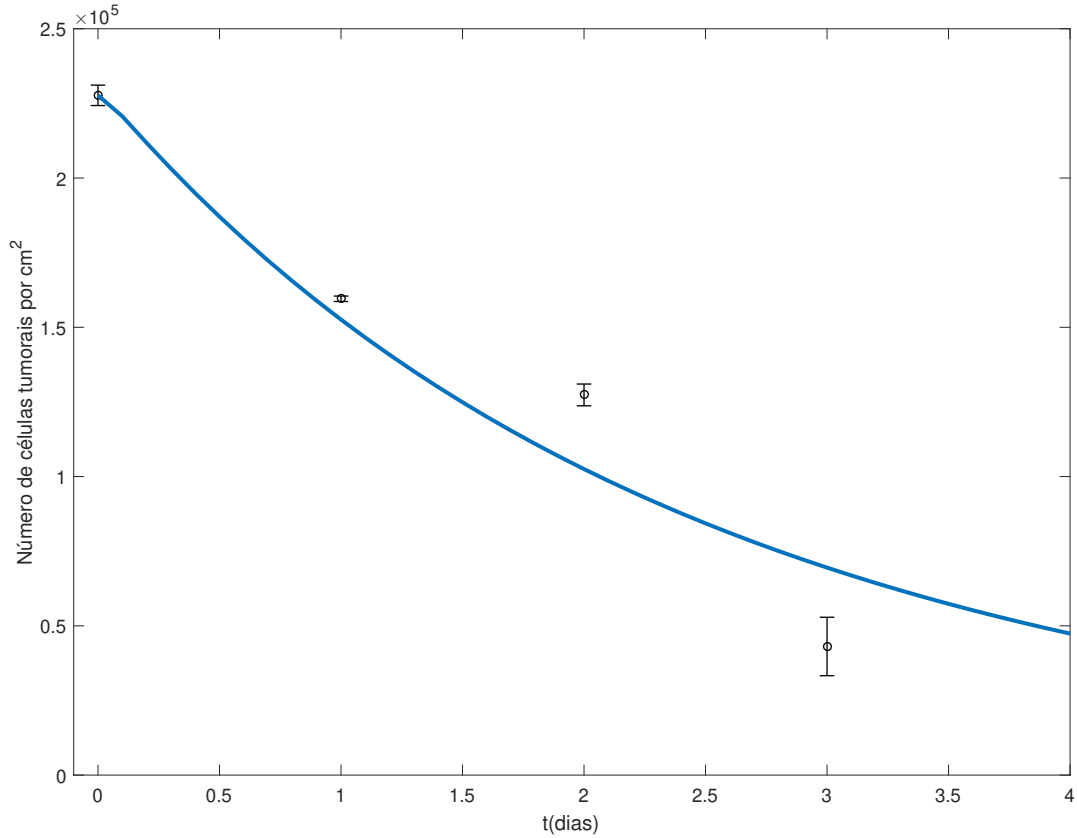
crescimento populacional celular da linhagem MCF-7 tratada com paclitaxel $50\mu\text{M}$, a partir dos valores experimentais disponíveis em [Carneiro et al. \(2011\)](#). Assim como nos casos anteriores, a estimação resultou em uma curva que representou o comportamento do conjunto de dados. Os respectivos valores estimados estão apresentados na Tabela 5 e o RMSE relacionado à essa estimação, de $1,85 \times 10^4$, é o maior quando comparado aos demais ajustes, mesmo considerando que os valores aqui utilizados são da ordem de 10^5 .

Tabela 5 – Valores utilizados e obtidos no processo de estimação utilizando dados da linhagem MCF-7 tratada com $q = 50\mu\text{M}$ de paclitaxel.

Parâmetros	Valores	Unidade	Fonte
r	0,08	dia ⁻¹	Estimado
k	4×10^5	(célula/cm ²) ⁻¹	Valor assumido
μ	0,5	dia ⁻¹	Estimado
q	50	(μM)/dia	Carneiro et al. (2011)
λ	20	dia ⁻¹	Pinho, Freedman e Nani (2002)

A Figura 11 também traz a curva de crescimento populacional da linhagem MCF-7, só

Figura 10 – Ajuste de curva do crescimento populacional da linhagem MCF-7 com dados experimentais disponíveis em [Carneiro et al. \(2011\)](#), tratada com paclitaxel $q = 50\mu\text{M}$ e considerando $N(0) = 227699,4$ células/cm² e $Q(0) = 0$.



que desta vez ajustada aos dados de tratamento com citrato de ródio (II) $500\mu\text{M}$. O tempo de simulação foi estendido para 100 dias, a fim de avaliar o crescimento dessa população, já que há um decréscimo da viabilidade celular com o passar do tempo (24h e 48h) porém, em 72h, esse número volta a crescer. Segundo [Carneiro et al. \(2011\)](#), durante o tratamento, as células aumentaram sua condensação nuclear e tornaram-se mais arredondadas e com bolhas, o que caracteriza eventos de apoptose que são desejados em um tratamento. Sendo assim, uma hipótese é a de que as células desenvolveram mecanismos de defesa, que podem ser mecanismos de resistência e, consequentemente, a viabilidade celular volta a crescer em 72h. Porém, esse crescimento não impactou na solução do modelo com os parâmetros estimados. O RMSE relacionado à essa estimação foi de $1,49 \times 10^4$ e os respectivos valores estimados estão apresentados na Tabela 6. Para os ajustes com dados da linhagem MCF-7, obtivemos um maior RMSE quando comparados aos ajustes da linhagem MDA-MB-231.

Figura 11 – Ajuste de curva do crescimento populacional da linhagem MCF-7 com dados experimentais disponíveis em [Carneiro et al. \(2011\)](#), tratada com citrato de ródio (II) $q = 500\mu\text{M}$ e considerando $N(0) = 329326$ células/cm² e $Q(0) = 0$.

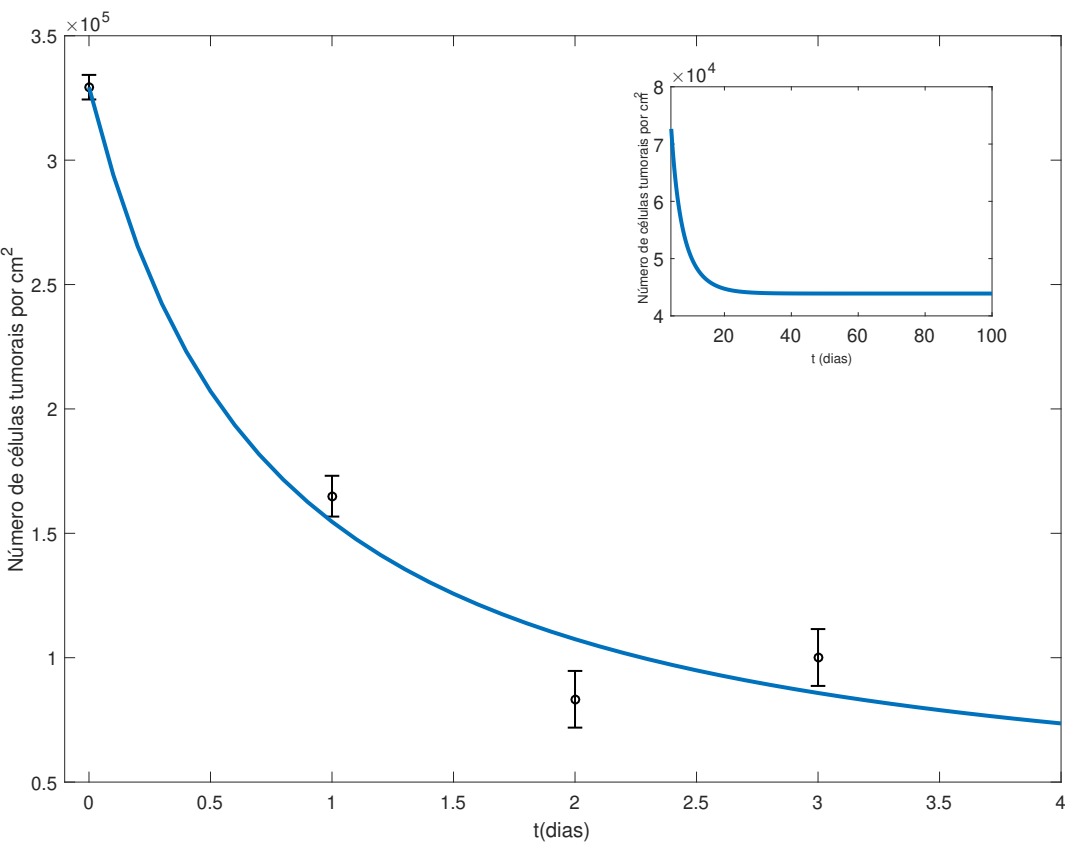


Tabela 6 – Valores utilizados e obtidos no processo de estimação utilizando dados da linhagem MCF-7 tratada com $q = 500\mu\text{M}$ de citrato de ródio (II).

Parâmetros	Valores	Unidade	Fonte
r	1,74	dia^{-1}	Estimado
k	4×10^5	$(\text{célula}/\text{cm}^2)^{-1}$	Valor assumido
μ	1,55	dia^{-1}	Estimado
q	500	$(\mu\text{M})/\text{dia}$	Carneiro et al. (2011)
λ	50	dia^{-1}	Pinho, Freedman e Nani (2002)

Utilizando o conjunto de valores da Tabela 6, apresentamos uma análise de estabilidade do modelo (4.1) a fim de avaliar a dinâmica desse crescimento. Nesse caso, encontramos dois pontos de equilíbrio $P = (N^*, Q^*)$:

- $P_1 = (0, 10)$;
- $P_2 = (4,3694 \times 10^4, 10)$.

Aplicando o ponto P_1 em (4.3),

$$J(P_1) = \begin{pmatrix} 0,19 & 0 \\ 0 & -50 \end{pmatrix},$$

que tem como autovalores associados

$$\Upsilon_1 = 0,19, \quad (4.10)$$

$$\Upsilon_2 = -50. \quad (4.11)$$

Para o ponto P_2 , temos

$$J(P_2) = \begin{pmatrix} -0,19 & -3,0747 \\ 0 & -50 \end{pmatrix},$$

que tem como autovalores associados

$$\Upsilon_1 = -0,19, \quad (4.12)$$

$$\Upsilon_2 = -50. \quad (4.13)$$

Sendo assim, para o conjunto de valores apresentados na Tabela 6, o ponto P_1 é ponto de sela e o ponto P_2 é localmente assintoticamente estável, o que corrobora com os resultados apresentados na Figura 11, onde há um cenário que pode representar um tratamento ineficaz em eliminar células cancerosas. O mesmo procedimento foi realizado para cada um dos conjuntos de valores apresentados anteriormente, e os resultados são apresentados na Tabela 7. Para os 3 primeiros conjuntos de dados, temos que apenas o ponto P_1 , que representa a situação livre do tumor e um cenário de possível sucesso do tratamento, é localmente assintoticamente estável.

Tabela 7 – Resultados da análise de estabilidade local do modelo (4.1) utilizando os valores e parâmetros estimados dos tratamentos das linhagem MDA-MB-231 e MCF-7 com paclitaxel e citrato de ródio (II).

	P_1	P_2
MDA-MB-231 - 0,05 μ M de paclitaxel	(0, 0,0543) - Estável	(-36,138 $\times 10^4$, -0,0543) - Sela
MDA-MB-231 - 500 μ M de citrato de ródio (II)	(0, 10) - Estável	(-3,9648 $\times 10^4$, 10) - Sela
MCF-7 - 50 μ M de paclitaxel	(0, 2,5) - Estável	(-1,8947 $\times 10^6$, 2,5) - Sela
MCF-7 - 500 μ M de citrato de ródio (II)	(0, 10) - Sela	(4, 3694 $\times 10^4$, 10) - Estável

A estimação envolvendo os dados da linhagem MDA-MB-231 tratada com paclitaxel foi a que apresentou o menor RMSE associado, e consequentemente a curva da solução do modelo com esses parâmetros já estimados foi a que melhor representou o conjunto de dados experimentais. Além disso, ao comparamos os resultados apresentados anteriormente, é possível notar que para

esse conjunto de dados, a curva da solução do modelo possui um comportamento mais logístico, enquanto que para as demais curvas, há um comportamento de decrescimento exponencial. Isso pode ser explicado pelo fato de que o primeiro resultado envolve uma concentração de quimioterápico ($0,05\mu\text{M}$) menor quando comparado aos demais casos (50 e $500\mu\text{M}$), o que impacta de maneira diferente no decrescimento dessas células. Por fim, o único cenário onde haveria um tratamento ineficiente em eliminar as células cancerosas é o que envolve a linhagem MCF-7 tratada com citrato de ródio (II).

O estudo de [Carneiro et al. \(2011\)](#) avalia os efeitos citotóxicos de tratamentos distintos (paclitaxel, citrato de ródio (II), citrato de ródio (II) carregado com nanopartículas magnéticas e magnetolipossomas) sob 3 linhagens celulares: MCF-7, MCF-10A (linhagem de células epiteliais mamárias não tumorais) e 4T1 (linhagem celular de câncer de mama de murinos). Como conclusão, tratamentos com citrato de ródio (II) causam um efeito citotóxico em ambas as linhagens, porém, esses efeitos diferem entre a mama normal (linhagem MCF-10A) e células cancerosas (linhagem MCF-7). Para concentrações maiores que $200\mu\text{M}$, a citotoxicidade (que depende da dose e do tempo) nas células normais é maior do que nas células cancerosas. Já em relação ao paclitaxel, o mesmo induziu a um efeito citotóxico mais intenso após 72h em todas as linhagens celulares quando comparado com o citrato de ródio (II). Isso corrobora com os resultados apresentados nesta seção, já que as curvas de solução do modelo mostram o número de células cancerosas tratados com paclitaxel diminuindo de maneira mais lenta quando comparadas com os tratamentos envolvendo citrato de ródio (II). Porém, no caso da linhagem MCF-7, não há a eliminação tumoral para o tratamento envolvendo o composto metálico. Uma hipótese é de que por se tratar de uma concentração maior que $200\mu\text{M}$, o efeito citotóxico da droga acaba diminuindo nas células cancerosas, o que permite que o número de células volte a crescer. Porém, o mesmo não ocorre com a linhagem MDA-MB-231 sob o mesmo tratamento.

Utilizando o modelo (4.1) e dados experimentais de duas linhagens celulares de câncer de mama, foi possível estimar os parâmetros relacionados ao crescimento das células cancerosas e a eficiência dos tratamentos em eliminar essas células. Com os valores obtidos via estimação de parâmetros, exibimos a análise de estabilidade para corroborar com os resultados teóricos apresentados.

4.2 Modelo II: crescimento tumoral sob influência do sistema imune e estrogênio com tratamento quimioterápico

Como visto no capítulo 1, o sistema imune possui um papel importante no desenvolvimento e tratamento do câncer. Em relação ao câncer de mama, o estrogênio, como visto no capítulo 2, pode representar um fator de risco para desenvolvimento da doença e impactar em seu prognóstico. Baseado no estudo de [Mufudza, Sorofa e Chiyaka \(2012\)](#), propomos um modelo matemático de competição celular, em sua forma adimensional, utilizando células normais,

cancerosas, imunes e o nível de estrogênio circulante no organismo, a fim de avaliar o impacto desse último na dinâmica do câncer de mama sob quimioterapia. Adicionamos esse tratamento no modelo baseados em [de Pillis e Radunskaya \(2000\)](#), [de Pillis, Gu e Radunskaya \(2006\)](#) e [de Pillis e Radunskaya \(2014\)](#). Sejam $H(t)$ o número de células epiteliais normais que formam o tecido mamário, $T(t)$ o número de células epiteliais cancerosas (que possuem seu DNA danificado), $I(t)$ o número de células imunes, $Q(t)$ a dose de agente quimioterápico e $E(t)$ o nível de estrogênio presente no organismo, temos

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dH}{dt} = H(\alpha_1 - \beta_1 H - \delta_1 T) - \epsilon(1 - e^{-Q})H - \sigma_1 H E, \\ \frac{dT}{dt} = T(\alpha_2 - \beta_2 T) - \gamma_2 I T - \kappa(1 - e^{-Q})T + \sigma_2 H E, \\ \frac{dI}{dt} = s + \frac{\rho I T}{\omega + T} - \gamma_3 I T - \mu I - \psi(1 - e^{-Q})I - \frac{\sigma_3 I E}{\nu + E}, \\ \frac{dQ}{dt} = q(t) - \lambda Q, \\ \frac{dE}{dt} = \pi_1 - \theta E. \end{array} \right. \quad (4.14)$$

A Tabela 8 traz os parâmetros do modelo e seus respectivos significados. As células normais e cancerosas competem entre si por espaço e nutrientes com coeficientes β_1 e β_2 , respectivamente. A interação entre elas resulta em um efeito de inibição das células normais à uma taxa δ_1 . A presença das células cancerosas também estimula o crescimento das células imunes que surgem à uma taxa constante s e que, na ausência de tumor, morrem à uma taxa natural μ . Esse estímulo causa um crescimento não linear das células imunológicas, da forma $\frac{\rho I T}{(\omega + T)}$, onde ρ é taxa de resposta imune e ω é a taxa de limiar imunológico. Além disso, a reação entre essas células pode resultar na inativação das células imunes à um coeficiente γ_3 , bem como na morte das células cancerosas à uma taxa γ_2 . A taxa de mortalidade das células devido ao tratamento quimioterápico é representada pelos parâmetros ϵ , κ e ψ . Assim como no modelo de [de Pillis e Radunskaya \(2000\)](#), assume-se que a droga é eliminada a uma taxa λ e que a mesma mata todos os tipos de células, possuindo uma curva de resposta exponencial do tipo $F(Q) = a(1 - e^{-Q})$.

No que diz respeito ao estrogênio, consideramos que seu nível circulante no organismo aumenta à uma taxa π_1 , pelo uso de métodos anticoncepcionais e/ou terapia de reposição hormonal, por exemplo. Por exercer um efeito proliferativo nas células do tecido mamário, o estrogênio aumenta a chance do surgimento de erros na divisão celular, além de promover o crescimento das células cancerosas. Assim, consideramos que o estrogênio converte células normais em células cancerosas à uma taxa $\sigma_1 H E$. Além disso, a deficiência de estrogênio aumenta a proliferação

das células imunes e, conseqüentemente, sua presença inibe a proliferação dessas células à uma taxa $\frac{\sigma_3 I E}{\nu + E}$ (MUFUDZA; SOROFA; CHIYAKA, 2012).

Tabela 8 – Parâmetros e respectivos significados.

Parâmetros	Significado
α_1	Taxa de crescimento <i>per capita</i> de células normais
β_1	Coefficiente de competição interespecífica referente à população de células normais
δ_1	Taxa de inibição das células normais devido à competição
ϵ	Taxa de mortalidade das células normais devido ao tratamento quimioterápico
σ_1	Taxa de formação tumoral pela presença de estrogênio
α_2	Taxa de crescimento <i>per capita</i> de células cancerosas
β_2	Coefficiente de competição interespecífica referente à população de células cancerosas
γ_2	Taxa de mortalidade das células cancerosas pela resposta imune
κ	Taxa de mortalidade das células cancerosas devido ao tratamento quimioterápico
σ_2	Taxa de crescimento das células cancerosas pela presença do estrogênio
s	Fonte de origem das células imunes
ρ	Taxa de resposta imune
ω	Taxa de limiar imunológico
γ_3	Taxa de inativação das células imunes
μ	Taxa de morte natural de células imunológicas
ψ	Taxa de mortalidade das células imunes devido ao tratamento quimioterápico
σ_3	Taxa de supressão imunológica devido à presença de estrogênio
ν	Taxa limiar do estrogênio
q	Fluxo de infusão do quimioterápico
λ	Taxa de eliminação do quimioterápico
π_1	Taxa de origem do estrogênio
θ	Taxa de mortalidade natural relacionada ao estrogênio

Em relação ao fluxo de infusão do quimioterápico dado pela função q , temos:

1. Administração constante: q é uma função constante,

$$q(t) = q_\infty \geq 0. \quad (4.15)$$

2. Administração periódica: q é definida como

$$q(t) = \begin{cases} q_p > 0, & n \leq t < n + \tau, \\ 0, & n + \tau \leq t < n + T, \end{cases} \quad (4.16)$$

em que τ é o tempo da administração, T é o período da administração e $n = \{0, T, 2T, \dots, mT\}$, com $m + 1$ o número de administrações do quimioterápico (RODRIGUES; PINHO; MANCERA, 2012).

4.2.1 Análise de estabilidade local

Para a análise de estabilidade linear, consideramos em (4.15) que a administração do quimioterápico é constante, ou seja, $f_\infty = q$. Os pontos de equilíbrio consistem nas soluções do sistema

$$\begin{cases} H(\alpha_1 - \beta_1 H - \delta_1 T) - \epsilon(1 - e^{-Q})H - \sigma_1 HE = 0, \\ T(\alpha_2 - \beta_2 T) - \gamma_2 IT - \kappa(1 - e^{-Q})T + \sigma_2 HE = 0, \\ s + \frac{\rho IT}{\omega + T} - \gamma_3 IT - \mu I - \psi(1 - e^{-Q})I - \frac{\sigma_3 IE}{\nu + E} = 0, \\ q - \lambda Q = 0, \\ \pi_1 - \theta E = 0. \end{cases} \quad (4.17)$$

Sendo assim, temos as seguintes situações para os pontos de equilíbrios $(H^*, T^*, I^*, Q^*, E^*)$ do sistema (4.17):

1. Para as variáveis Q e E :

$$Q^* = \frac{q}{\lambda} \quad (4.18)$$

e

$$E^* = \frac{\pi_1}{\theta}, \quad (4.19)$$

com E^* e $Q^* > 0$.

2. Para a variável H , temos:

- a) Se $T^* = 0$,

$$H^* = 0, \quad (4.20)$$

ou

$$H^* = -\frac{\sigma_1 E^* - \epsilon e^{-Q^*} + \epsilon - \alpha_1}{\beta_1}, \quad (4.21)$$

que é admissível do ponto de vista biológico se

$$\sigma_1 E^* - \epsilon e^{-Q^*} + \epsilon - \alpha_1 < 0$$

$$\implies E^* < \frac{\epsilon e^{-Q^*} - \epsilon + \alpha_1}{\sigma_1}. \quad (4.22)$$

Sendo assim, o nível de estrogênio circulante deve ser menor que a razão entre termos que envolvem o tratamento quimioterápico, o crescimento das células normais e formação tumoral pela presença desse estrogênio.

b) Caso contrário,

$$H^* = -\frac{\sigma_1 E^* - \epsilon e^{-Q^*} + T^* \delta_1 + \epsilon - \alpha_1}{\beta_1}. \quad (4.23)$$

que é não negativo se

$$\begin{aligned} \sigma_1 E^* - \epsilon e^{-Q^*} + T^* \delta_1 + \epsilon - \alpha_1 &< 0 \\ \implies E^* &< \frac{\epsilon e^{-Q^*} - T^* \delta_1 - \epsilon + \alpha_1}{\sigma_1}. \end{aligned} \quad (4.24)$$

Ou seja, o nível de estrogênio circulante deve ser menor que a razão que envolve o tratamento quimioterápico, o número de células cancerosas, a inibição das células normais e seu crescimento e, por fim, a formação tumoral pela presença do estrogênio.

3. Para a variável T , temos duas situações:

a) Se $H^* = 0$, então:

$$T^* = 0 \quad (4.25)$$

ou

$$T^* = \frac{\kappa e^{-Q^*} - \gamma_2 I^* - \kappa + \alpha_2}{\beta_2}, \quad (4.26)$$

que é admissível do ponto de vista biológico se

$$\begin{aligned} \kappa e^{-Q^*} - \gamma_2 I^* - \kappa + \alpha_2 &> 0 \\ \implies I^* &< \frac{\kappa e^{-Q^*} - \kappa + \alpha_2}{\gamma_2}. \end{aligned} \quad (4.27)$$

Para que essa situação ocorra, o número de células imunes deve ser menor que a razão que envolve o tratamento quimioterápico sob as células cancerosas, sua respectiva taxa de crescimento e de mortalidade devido a ação do sistema imune.

b) Caso contrário:

$$T^* = \frac{-\Lambda + \sqrt{\Lambda^2 + 4 \frac{\sigma_2}{\beta_2} H^* E^*}}{2} \quad (4.28)$$

$$\text{com } \Lambda = \left(\frac{\gamma_2}{\beta_2} I^* + \frac{\kappa(1 - e^{-Q^*})}{\beta_2} - \frac{\alpha_2}{\beta_2} \right).$$

4. Para a variável I ,

a) Se $T^* = 0$, temos

$$I^* = \frac{s}{\mu + \psi(1 - e^{-Q^*}) + \frac{\sigma_3 E^*}{\nu + E^*}}. \quad (4.29)$$

b) Caso contrário:

$$I^* = \frac{-s}{\frac{\rho T^*}{\omega + T^*} - \gamma_3 T^* - \mu - \psi(1 - e^{-Q^*}) - \frac{\sigma_3 E^*}{\nu + E^*}}, \quad (4.30)$$

que é admissível do ponto de vista biológico se

$$\mu > \frac{\rho T^*}{\omega + T^*} - \gamma_3 T^* - \psi(1 - e^{-Q^*}) - \frac{\sigma_3 E^*}{\nu + E^*}. \quad (4.31)$$

Portanto, os pontos de equilíbrio $P_i = (H^*, T^*, I^*, Q^*, E^*)$ são:

- $P_1 = (0, 0, I^*, Q^*, E^*)$: não há células normais e cancerosas (devido a cirurgia de remoção de tecido mamário ou morte do paciente, por exemplo), em que I^* é dado por (4.29), Q^* por (4.18) e E^* por (4.19);
- $P_2 = (H^*, 0, I^*, Q^*, E^*)$: situação livre do tumor, em que H^* é dado por (4.21), I^* por (4.29), Q^* por (4.18) e E^* por (4.19);
- $P_3 = (0, T^*, I^*, Q^*, E^*)$: não há células normais, em que T^* é dado por (4.26), I^* por (4.30), Q^* por (4.18) e E^* por (4.19);
- $P_4 = (H^*, T^*, I^*, Q^*, E^*)$: coexistência entre as células normais e cancerosas, em que H^* é dado por (4.23), T^* por (4.28), I^* por (4.30), Q^* por (4.18) e E^* por (4.19).

A matriz jacobiana associada ao sistema (4.14) é dada por

$$J_1 = \begin{pmatrix} a_1 & a_2 & 0 & a_3 & a_4 \\ a_5 & a_6 & a_7 & a_8 & a_9 \\ 0 & a_{10} & a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ 0 & 0 & 0 & -\lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\theta \end{pmatrix}, \quad (4.32)$$

em que

$$a_1 = -\sigma_1 E - 2\beta_1 H + \epsilon e^{-Q} - \delta_1 T - \epsilon + \alpha_1, \quad (4.33)$$

$$a_2 = -H\delta_1, \quad (4.34)$$

$$a_3 = -\epsilon H e^{-Q}, \quad (4.35)$$

$$a_4 = -\sigma_1 H, \quad (4.36)$$

$$a_5 = \sigma_2 E, \quad (4.37)$$

$$a_6 = \kappa e^{-Q} - 2\beta_2 T - \gamma_2 I - \kappa + \alpha_2, \quad (4.38)$$

$$a_7 = -\gamma_2 T, \quad (4.39)$$

$$a_8 = -\kappa T e^{-Q}, \quad (4.40)$$

$$a_9 = \sigma_2 H, \quad (4.41)$$

$$a_{10} = -\frac{I(T^2\gamma_3 + 2T\omega\gamma_3 + \omega^2\gamma_3 - \omega\rho)}{(\omega + T)^2}, \quad (4.42)$$

$$a_{11} = \frac{z}{(\omega + T)(\nu + E)}, \quad (4.43)$$

$$a_{12} = -\psi I e^{-Q}, \quad (4.44)$$

$$a_{13} = -\frac{\sigma_3 I \nu}{(\nu + E)^2}, \quad (4.45)$$

com

$$z = Ee^{-Q}T\psi + Ee^{-Q}\omega\psi - ET^2\gamma_3 - ET\omega\gamma_3 + e^{-Q}T\nu\psi + e^{-Q}\nu\omega\psi - T^2\nu\gamma_3 - T\nu\omega\gamma_3 - ET\mu - ET\psi + T\rho E - \sigma_3 ET - E\mu\omega - E\omega\psi - \sigma_3 E\omega - T\mu\nu - T\nu\psi + \rho T\nu - \mu\nu\omega - \nu\omega\psi.$$

A matriz jacobiana (4.32) avaliada em $P_1 = (0, 0, I^*, Q^*, E^*)$ é dada por

$$J_2 = \begin{pmatrix} b_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ b_2 & b_3 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & b_4 & b_5 & b_6 & b_7 \\ 0 & 0 & 0 & -\lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\theta \end{pmatrix}, \quad (4.46)$$

em que

$$b_1 = \alpha_1 - \epsilon(1 - e^{-Q^*}) - \sigma_1 E^*, \quad (4.47)$$

$$b_2 = \sigma_2 E^*, \quad (4.48)$$

$$b_3 = \alpha_2 - \kappa(1 - e^{-Q^*}) - \gamma_2 I^*, \quad (4.49)$$

$$b_4 = \frac{\rho I^*}{\omega} - \gamma_3 I^*, \quad (4.50)$$

$$b_5 = -\mu - \psi(1 - e^{-Q^*}) - \frac{\sigma_3 E^*}{\nu + E^*}, \quad (4.51)$$

$$b_6 = -\psi I^* e^{-Q^*}, \quad (4.52)$$

$$b_7 = -\frac{\sigma_3 I^*}{\nu + E^*} + \frac{\sigma_3 I^* E^*}{(\nu + E^*)^2}. \quad (4.53)$$

Os autovalores associados à J_2 (4.46) são dados por

$$\Upsilon_1 = -\theta, \quad (4.54)$$

$$\Upsilon_2 = -\lambda, \quad (4.55)$$

$$\Upsilon_3 = -\frac{-E^*e^{-Q^*}\psi - e^{-Q^*}\nu\psi + \mu E^* + E^*\psi + \sigma_3 E^* + \mu\nu + \nu\psi}{\nu + E^*}, \quad (4.56)$$

$$\Upsilon_4 = -\sigma_1 E^* + \epsilon e^{-Q^*} - \epsilon + \alpha_1, \quad (4.57)$$

$$\Upsilon_5 = -\gamma_2 I^* + \kappa e^{-Q^*} - \kappa + \alpha_2. \quad (4.58)$$

Temos que $\Upsilon_i < 0$ para $i = 1, 2, 3$, e se $\Upsilon_4, \Upsilon_5 < 0$, então o ponto de equilíbrio é linearmente assintoticamente estável e, para que isto ocorra, é necessário que

$$-\sigma_1 E^* + \epsilon e^{-Q^*} - \epsilon + \alpha_1 < 0 \Rightarrow E^* > \frac{\alpha_1}{\sigma_1} - \frac{\epsilon(1 - e^{-Q^*})}{\sigma_1} \quad (4.59)$$

e

$$-\gamma_2 I^* + \kappa e^{-Q^*} - \kappa + \alpha_2 < 0 \Rightarrow I^* > \frac{\alpha_2}{\gamma_2} - \frac{\kappa(1 - e^{-Q^*})}{\gamma_2}. \quad (4.60)$$

Para que o ponto P_1 seja linearmente assintoticamente estável, as condições (4.59) e (4.60) devem ser satisfeitas.

A principal diferença do modelo proposto e dos apresentados em Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012) é a inclusão do tratamento quimioterápico, através dos termos de resposta funcional da droga e também da quarta EDO do sistema (4.14). Em Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012), para o modelo proposto pelos autores que considera o nível de estrogênio circulante, não há a análise de estabilidade do ponto de equilíbrio em que $H^* = 0$ e $T^* = 0$. Os autores justificam que não há como avaliar o impacto do estrogênio nas células normais e cancerosas. Porém, para o modelo proposto que não considera o estrogênio, os autores classificam esse ponto como instável.

Seguindo a análise de estabilidade, a matriz jacobiana avaliada em $P_2 = (H^*, 0, I^*, Q^*, E^*)$ é dada por

$$J_3 = \begin{pmatrix} c_1 & c_2 & 0 & c_3 & c_4 \\ c_5 & c_6 & 0 & 0 & c_7 \\ 0 & c_8 & c_9 & c_{10} & c_{11} \\ 0 & 0 & 0 & -\lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\theta \end{pmatrix}, \quad (4.61)$$

em que

$$c_1 = -2H^*\beta_1 + \alpha_1 - \epsilon(1 - e^{-Q^*}) - \sigma_1 E^*, \quad (4.62)$$

$$c_2 = -H^*\delta_1, \quad (4.63)$$

$$c_3 = -\epsilon H^* e^{-Q^*}, \quad (4.64)$$

$$c_4 = -\sigma_1 H^*, \quad (4.65)$$

$$c_5 = \sigma_2 E^*, \quad (4.66)$$

$$c_6 = \alpha_2 - \gamma_2 I^* - \kappa(1 - e^{-Q^*}), \quad (4.67)$$

$$c_7 = \sigma_2 H^*, \quad (4.68)$$

$$c_8 = \frac{\rho I^*}{\omega} - \gamma_3 I^*, \quad (4.69)$$

$$c_9 = -\mu - \psi(1 - e^{-Q^*}) - \frac{\sigma_3 E^*}{\nu + E^*}, \quad (4.70)$$

$$c_{10} = -\psi I^* e^{-Q^*}, \quad (4.71)$$

$$c_{11} = -\frac{\sigma_3 I^*}{\nu + E^*} + \frac{\sigma_3 I^* E^*}{(\nu + E^*)^2}. \quad (4.72)$$

A equação característica associada a (4.61) é dada por

$$(\Upsilon - c_9)(\Upsilon^2 - (c_1 + c_6)\Upsilon + c_1 c_6 - c_2 c_5)(\Upsilon + \lambda)(\Upsilon + \theta) = 0. \quad (4.73)$$

Então, os autovalores são

$$\Upsilon_1 = -\theta, \quad (4.74)$$

$$\Upsilon_2 = -\lambda, \quad (4.75)$$

$$\Upsilon_3 = c_9, \quad (4.76)$$

e as outras raízes são soluções de $\Upsilon^2 - (c_1 + c_6)\Upsilon + c_1 c_6 - c_2 c_5 = 0$.

Analisando o sinal do autovalor Υ_3 , para que P_2 seja linearmente assintoticamente estável, temos

$$\Upsilon_3 < 0 \implies c_9 < 0 \implies \mu > -\psi(1 - e^{-Q^*}) - \frac{\sigma_3 E^*}{\nu + E^*}. \quad (4.77)$$

Para verificar o sinal das raízes que são soluções de $\Upsilon^2 - (c_1 + c_6)\Upsilon + c_1 c_6 - c_2 c_5 = 0$, utilizamos o critério de Routh-Hurwitz. Com isso, não se faz necessário o cálculo direto dos autovalores e as condições a serem satisfeitas para a estabilidade dependem do grau do polinômio característico associado à matriz de Hurwitz H_j (EDELSTEIN-KESHET, 2005), com termo (l, m) dado por

$$\begin{cases} a_{2l-m}, & \text{para } 0 < 2l - m < n, \\ 1, & \text{para } 2l = m, \\ 0, & \text{para } 2l < m \text{ ou } 2l > n + m. \end{cases} \quad (4.78)$$

Para um polinômio característico de segundo grau, duas condições devem ser satisfeitas para que os autovalores associados possuam parte real negativa:

- $a_1 > 0$, termo que acompanha Υ , dado por $a_1 = -(c_1 + c_6)$;
- $a_2 > 0$, termo independente, dado por $a_2 = c_1c_6 - c_2c_5$.

Para que $a_1 > 0$, $(-c_1 - c_6) > 0 \implies -(c_1 + c_6) > 0$. Isso ocorre se

$$c_1 + c_6 < 0. \quad (4.79)$$

Com isso, temos que

$$-2H^*\beta_1 + \alpha_1 - \epsilon(1 - e^{-Q^*}) - \sigma_1E^* + \alpha_2 - \gamma_2I^* - \kappa(1 - e^{-Q^*}) < 0$$

se

$$\alpha_1 + \alpha_2 < 2H^*\beta_1 + \epsilon(1 - e^{-Q^*}) + \sigma_1E^* + \gamma_2I^* + \kappa(1 - e^{-Q^*}). \quad (4.80)$$

A condição $a_1 > 0$ é satisfeita desde que (4.80) seja satisfeita.

Seguindo a análise de Routh-Hurwitz, $a_2 > 0$ se $c_1c_6 - c_2c_5 > 0 \implies c_1c_6 > c_2c_5$. O produto c_1c_6 deve ser positivo e para que isso ocorra,

- $c_1 > 0$ e $c_6 > 0$ se

$$\alpha_1 > 2H^*\beta_1 + \epsilon(1 - e^{-Q^*}) + \sigma_1E^*, \quad (4.81)$$

$$\alpha_2 > \gamma_2I^* + \kappa(1 - e^{-Q^*}), \quad (4.82)$$

ou

- $c_1 < 0$ e $c_6 < 0$ se

$$\alpha_1 < 2H^*\beta_1 + \epsilon(1 - e^{-Q^*}) + \sigma_1E^*, \quad (4.83)$$

$$\alpha_2 < \gamma_2I^* + \kappa(1 - e^{-Q^*}). \quad (4.84)$$

Para o produto c_2c_5 , temos $c_2 < 0$. Assim,

- se $c_5 > 0$, $c_2c_5 < 0$. Considerando $c_1c_6 > 0$ e $c_1c_6 > c_2c_5$, a condição $a_2 > 0$ é satisfeita;
- se $c_5 < 0$, $c_2c_5 > 0$. Considerando $c_1c_6 > 0$ e $c_1c_6 > c_2c_5$, a condição $a_2 > 0$ também é satisfeita.

Caso as condições descritas anteriormente ocorram, pelo critério de Routh-Hurwitz o ponto P_2 é linearmente assintoticamente estável, se (4.22) também for satisfeita. No estudo realizado por Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012), no modelo matemático proposto pelos autores sem estrogênio, o ponto de equilíbrio livre do tumor é classificado como estável, enquanto que no modelo proposto que leva em consideração o estrogênio, o mesmo ponto é classificado como instável. Segundo os autores, do ponto de vista biológico, a presença do estrogênio altera a dinâmica do sistema.

Em nosso modelo, foi possível estabelecer condições para a estabilidade de P_2 , mesmo considerando a presença do estrogênio, já que houve a inclusão do tratamento quimioterápico. Todas as condições aqui impostas dependem do efeito desse tratamento nas populações celulares, da resposta imune e dos níveis de estrogênio circulante.

A matriz jacobiana (4.32) avaliada em $P_3 = (0, T^*, I^*, Q^*, E^*)$, o ponto que representa a situação onde não há células normais é dada por

$$J_4 = \begin{pmatrix} d_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ d_2 & d_3 & d_4 & d_5 & 0 \\ 0 & d_6 & d_7 & d_8 & d_9 \\ 0 & 0 & 0 & -\lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\theta \end{pmatrix}, \quad (4.85)$$

em que

$$d_1 = -T^*\delta_1 + \alpha_1 - \epsilon(1 - e^{-Q^*}) - \sigma_1 E^*, \quad (4.86)$$

$$d_2 = \sigma_2 E^*, \quad (4.87)$$

$$d_3 = -2T^*\beta_2 + \alpha_2 - \gamma_2 I^* - \kappa(1 - e^{-Q^*}), \quad (4.88)$$

$$d_4 = -\gamma_2 T^*, \quad (4.89)$$

$$d_5 = -\kappa T^* e^{-Q^*}, \quad (4.90)$$

$$d_6 = \frac{\rho I^*}{\omega + T^*} - \frac{\rho I^* T^*}{(\omega + T^*)^2} - \gamma_3 I^*, \quad (4.91)$$

$$d_7 = \frac{\rho T^*}{\omega + T^*} - \gamma_3 T^* - \mu - \psi(1 - e^{-Q^*}) - \frac{\sigma_3 E^*}{\nu + E^*}, \quad (4.92)$$

$$d_8 = -\psi I^* e^{-Q^*}, \quad (4.93)$$

$$d_9 = -\frac{\sigma_3 I^*}{\nu + E^*} + \frac{\sigma_3 I^* E^*}{(\nu + E^*)^2}. \quad (4.94)$$

A equação característica associada a (4.85) é dada por

$$(\Upsilon + \lambda)(\Upsilon - d_1)(\Upsilon + \theta)(\Upsilon^2 - \Upsilon(d_3 + d_7) + d_3d_7 - d_4d_6) = 0. \quad (4.95)$$

Então, os autovalores são

$$\Upsilon_1 = -\theta, \quad (4.96)$$

$$\Upsilon_2 = -\lambda, \quad (4.97)$$

$$\Upsilon_3 = d_1, \quad (4.98)$$

e os outros são soluções de $\Upsilon^2 - \Upsilon(d_3 + d_7) + d_3d_7 - d_4d_6 = 0$.

Analisando o sinal do autovalor Υ_3 , para que P_3 seja linearmente assintoticamente estável, temos

$$\Upsilon_3 < 0 \implies d_1 < 0 \implies -T^*\delta_1 + \alpha_1 - \epsilon(1 - e^{-Q^*}) - \sigma_1 E^* < 0, \quad (4.99)$$

se

$$\alpha_1 < T^*\delta_1 + \epsilon(1 - e^{-Q^*}) + \sigma_1 E^*. \quad (4.100)$$

Pelo critério de Routh-Hurwitz temos que

- $a_1 > 0$, termo que acompanha Υ , dado por $a_1 = -(d_3 + d_7)$;
- $a_2 > 0$, termo independente dado por $a_2 = d_3d_7 - d_4d_6$.

Para que $a_1 > 0$, $-(d_3 + d_7) > 0$. Isso ocorre se

$$d_3 + d_7 < 0. \quad (4.101)$$

Temos que

$$-2T^*\beta_2 + \alpha_2 - \gamma_2 I^* - \kappa(1 - e^{-Q^*}) + \frac{\rho T^*}{\omega + T^*} - \gamma_3 T^* - \mu - \psi(1 - e^{-Q^*}) - \frac{\sigma_3 E^*}{\nu + E^*} < 0,$$

se

$$\begin{aligned} \alpha_2 &< 2T^*\beta_2 + \gamma_2 I^* + \kappa(1 - e^{-Q^*}) - \frac{\rho T^*}{\omega + T^*} \\ &+ \gamma_3 T^* + \mu + \psi(1 - e^{-Q^*}) + \frac{\sigma_3 E^*}{\nu + E^*}. \end{aligned} \quad (4.102)$$

A condição $a_1 > 0$ é satisfeita desde que (4.102) seja satisfeita.

Pelo critério de Routh-Hurwitz, $a_2 > 0$ se $d_3d_7 - d_4d_6 > 0$. Como $d_3d_7 - d_4d_6 > 0 \implies d_3d_7 > d_4d_6$. Assim, o produto d_3d_7 deve ser positivo e para isso, temos

- $d_3 > 0$ e $d_7 > 0$ se

$$\alpha_2 > 2T^*\beta_2 + \gamma_2 I^* + \kappa(1 - e^{-Q^*}), \quad (4.103)$$

$$\mu < \frac{\rho T^*}{\omega + T^*} - \gamma_3 T^* - \psi(1 - e^{-Q^*}) - \frac{\sigma_3 E^*}{\nu + E^*}, \quad (4.104)$$

ou

- $d_3 < 0$ e $d_7 < 0$ se

$$\alpha_2 < 2T^*\beta_2 + \gamma_2 I^* + \kappa(1 - e^{-Q^*}), \quad (4.105)$$

$$\mu > \frac{\rho T^*}{\omega + T^*} - \gamma_3 T^* - \psi(1 - e^{-Q^*}) - \frac{\sigma_3 E^*}{\nu + E^*}. \quad (4.106)$$

Para o produto $d_4 d_6$, como $d_4 < 0$, temos que

- $d_6 > 0$ se

$$\frac{\rho I^*}{\omega + T^*} - \frac{\rho I^* T^*}{(\omega + T^*)^2} - \gamma_3 I^* > 0 \implies \quad (4.107)$$

$$\gamma_3 < \frac{\rho}{\omega + T^*} \left[1 - \frac{T^*}{(\omega + T^*)} \right]. \quad (4.108)$$

Com isso, $d_4 d_6 < 0$. Porém, considerando $d_3 d_7 > 0$ e $d_3 d_7 > d_4 d_6$, a condição $a_2 > 0$ é satisfeita.

- $d_6 < 0$ se

$$\frac{\rho I^*}{\omega + T^*} - \frac{\rho I^* T^*}{(\omega + T^*)^2} - \gamma_3 I^* < 0 \implies \quad (4.109)$$

$$\gamma_3 > \frac{\rho}{\omega + T^*} \left[1 - \frac{T^*}{(\omega + T^*)} \right]. \quad (4.110)$$

Com isso, $d_4 d_6 > 0$. Considerando $d_3 d_7 > 0$ e $d_3 d_7 > d_4 d_6$, a condição $a_2 > 0$ também é satisfeita.

Para condições descritas acima, pelo critério de Routh-Hurwitz o ponto P_3 é linearmente assintoticamente estável, se (4.27) e (4.31) também forem satisfeitas. Caso contrário, o mesmo é ponto de sela.

Em Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012), os autores classificam o ponto em que $H^* = 0$ como instável no modelo sem estrogênio, e para o modelo que considera a presença do hormônio, não há a análise de estabilidade local, apenas a imposição de condições para a existência do mesmo. Ao considerarmos em nosso modelo tratamento quimioterápico, foi possível estabelecer condições para a estabilidade de P_3 , que ficaram em função da taxa de crescimento das células normais e cancerosas, da inativação de células imunes devido a presença do estrogênio e da mortalidade natural dessas células. Além disso, o efeito da quimioterapia nas células imunes, normais e cancerosas também é considerado.

A matriz jacobiana (4.32) avaliada em $P_4 = (H^*, T^*, I^*, Q^*, E^*)$, o ponto que representa a coexistência entre as populações celulares, é dada por

$$J_5 = \begin{pmatrix} e_1 & e_2 & 0 & e_3 & e_4 \\ e_5 & e_6 & e_7 & e_8 & e_9 \\ 0 & e_{10} & e_{11} & e_{12} & e_{13} \\ 0 & 0 & 0 & -\lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\theta \end{pmatrix}, \quad (4.111)$$

em que

$$e_1 = -2H^*\beta_1 - T^*\delta_1 + \alpha_1 - \epsilon(1 - e^{-Q^*}) - \sigma_1 E^*, \quad (4.112)$$

$$e_2 = -H^*\delta_1, \quad (4.113)$$

$$e_3 = -\epsilon H^* e^{-Q^*}, \quad (4.114)$$

$$e_4 = -\sigma_1 H^*, \quad (4.115)$$

$$e_5 = \sigma_2 E^*, \quad (4.116)$$

$$e_6 = -2T^*\beta_2 + \alpha_2 - \gamma_2 I^* - \kappa(1 - e^{-Q^*}), \quad (4.117)$$

$$e_7 = -\gamma_2 T^*, \quad (4.118)$$

$$e_8 = -\kappa T^* e^{-Q^*}, \quad (4.119)$$

$$e_9 = \sigma_2 H^*, \quad (4.120)$$

$$e_{10} = \frac{\rho I^*}{\omega + T^*} - \frac{\rho I^* T^*}{(\omega + T^*)^2} - \gamma_3 I^*, \quad (4.121)$$

$$e_{11} = \frac{\rho T^*}{\omega + T^*} - \gamma_3 T^* - \mu - \psi(1 - e^{-Q^*}) - \frac{\sigma_3 E^*}{\nu + E^*}, \quad (4.122)$$

$$e_{12} = -\psi I^* e^{-Q^*}, \quad (4.123)$$

$$e_{13} = -\frac{\sigma_3 I^*}{\nu + E^*} + \frac{\sigma_3 I^* E^*}{(\nu + E^*)^2}. \quad (4.124)$$

A equação característica associada a (4.111) é dada por

$$\begin{aligned} & \Upsilon^3 + (-e_1 - e_6 - e_{11})\Upsilon^2 + ((e_1 + e_6)e_{11} + e_1 e_6 - e_2 e_5 - e_7 e_{10})\Upsilon + \\ & ((-e_1 e_6 + e_5 e_2)e_{11} + e_1 e_7 e_{10})(\Upsilon + \lambda)(\Upsilon + \theta) = 0. \end{aligned} \quad (4.125)$$

Temos que,

$$\Upsilon_1 = -\theta, \quad (4.126)$$

$$\Upsilon_2 = -\lambda, \quad (4.127)$$

e as outras raízes são soluções de $\Upsilon^3 + (-e_1 - e_6 - e_{11})\Upsilon^2 + ((e_1 + e_6)e_{11} + e_1 e_6 - e_2 e_5 - e_7 e_{10})\Upsilon + ((-e_1 e_6 + e_5 e_2)e_{11} + e_1 e_7 e_{10})$.

Para que o ponto P_4 seja linearmente assintoticamente estável e utilizando o critério de Routh-Hurwitz, é necessário que

- $a_1 > 0 \implies -(e_1 + e_6 + e_{11}) > 0$;
- $a_3 > 0 \implies (-e_1e_6 + e_5e_2)e_{11} + e_1e_7e_{10} > 0$;
- $a_1a_2 > a_3 \implies -(e_1 + e_6 + e_{11})((e_1 + e_6)e_{11} + e_1e_6 - e_2e_5 - e_7e_{10}) > (-e_1e_6 + e_5e_2)e_{11} + e_1e_7e_{10}$.

As 3 condições acima poderão ocorrer para um conjunto de valores dos parâmetros envolvidos e então, o ponto P_4 de coexistência será linearmente assintoticamente estável se além disso, (4.24) e (4.31) forem satisfeitas. No estudo realizado por Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012), para o modelo sem estrogênio, são impostas condições para que o ponto de equilíbrio de coexistência fosse classificado como estável enquanto que para o modelo proposto pelos autores que leva em conta a presença do hormônio, o ponto é classificado como instável.

Quando analisamos os resultados obtidos e os de Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012), constatamos que a presença do estrogênio altera a dinâmica do sistema quando não há a inclusão do tratamento quimioterápico. Com a inclusão da quimioterapia em nosso modelo através das expressões que envolvem a resposta funcional da droga, foi possível estabelecer condições para a estabilidade dos quatro pontos de equilíbrios.

4.2.2 Simulações numéricas

Nesta subseção apresentamos simulações numéricas para o modelo (4.14) considerando administração contínua e em ciclos do quimioterápico.

4.2.2.1 Caso I: Administração contínua

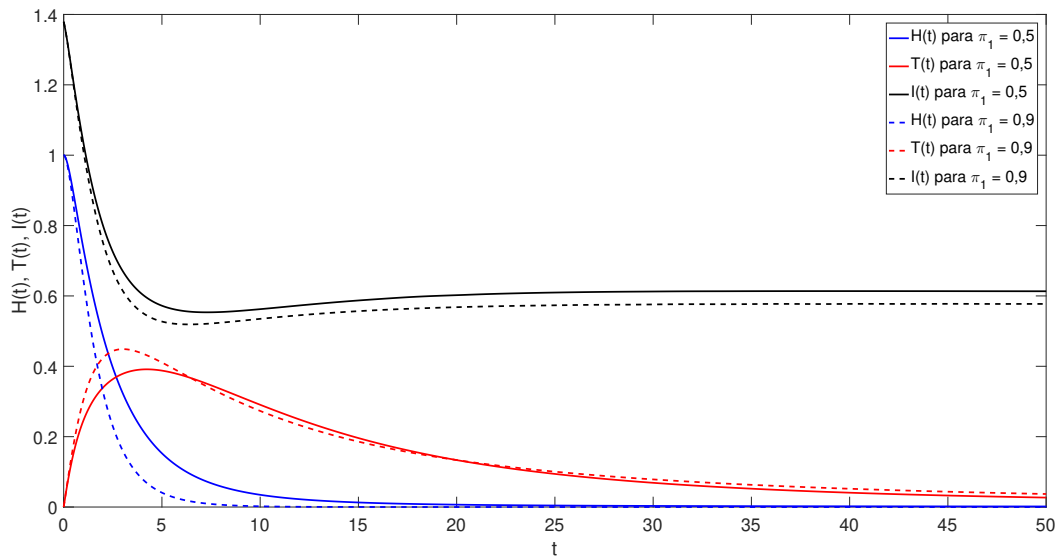
Para as simulações numéricas de administração contínua do quimioterápico (q constante), utilizamos o *solver ode45*³ disponível no MATLAB ©, com tamanho de passo igual à 0,01. Os parâmetros e seus respectivos valores são apresentados na Tabela 9, sendo que alguns estão baseados em artigos da literatura conforme indicado, enquanto outros foram assumidos de modo a corresponder aos processos biológicos que buscamos descrever. Assim como em de Pillis e Radunskaya (2000), o modelo proposto possui um caráter qualitativo e busca representar a dinâmica de tumores de mama reais no que diz respeito à resposta ao tratamento quimioterápico e sua relação com o nível de estrogênio circulante. Sendo assim, os valores aqui utilizados não necessariamente remetem à total realidade e consideramos o modelo (4.14) em sua forma adimensional.

Usando os valores da Tabela 9 e diferentes valores para π_1 , baseados em Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012), apresentamos na Figura 12 os gráficos das soluções de $H(t)$, $T(t)$ e $I(t)$ considerando o tempo em dias. Para maiores valores de π_1 observamos que a população de células normais vai a zero mais rapidamente, enquanto que para as células cancerosas há um

³ <https://www.mathworks.com/help/matlab/ref/ode45.html>

crescimento mais rápido até atingir um máximo para então decrescer a zero. As células imunes, em ambos os casos, sofrem um decrescimento, porém se estabilizam em um valor constante, diferente de zero. Essa situação é descrita pelo ponto P_1 , que pode representar a remoção completa do tecido mamário ou até mesmo a morte do paciente.

Figura 12 – População de células normais, cancerosas e imunes para diferentes valores de π_1 na situação descrita pelo ponto de equilíbrio P_1 . Condições iniciais: $H(0) = 1$, $T(0) = 10^{-5}$, $I(0) = 1,379310345$, $Q(0) = 0$ e $E(0) = 0,5$.

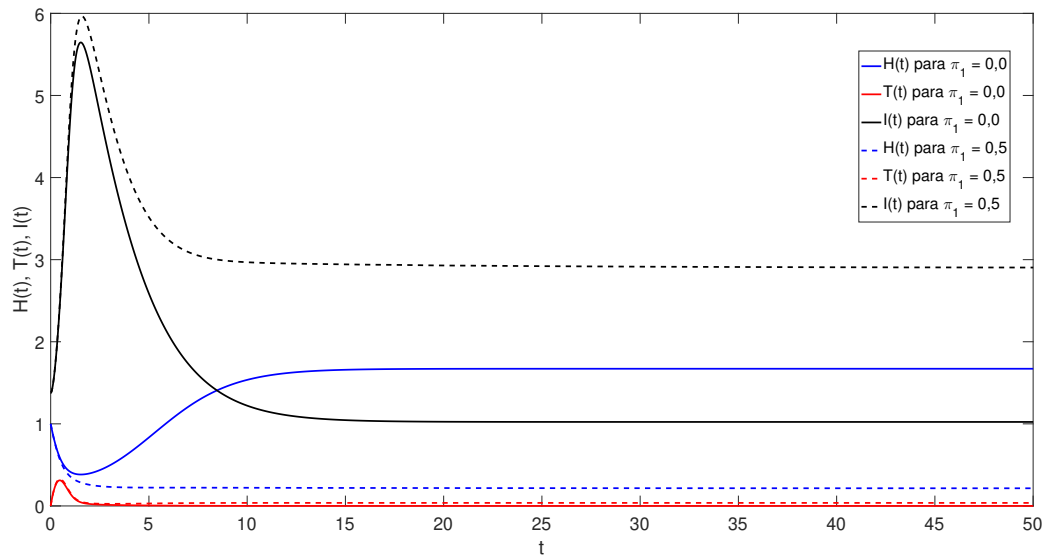


Na Figura 13 apresentamos os gráficos das soluções de $H(t)$, $T(t)$ e $I(t)$ para diferentes valores de π_1 , que representam a situação livre do tumor descrita pelo ponto de equilíbrio P_2 . Para menores valores de π_1 observamos que a população de células normais decresce no início, mas volta a crescer e tender a um valor constante. Já para um maior valor associado à π_1 , há um decrescimento até um valor constante, menor. A população de células cancerosas, em ambos os casos, possui um crescimento inicial até um valor máximo, para então decrescer. Um comportamento similar ocorre com a população de células imunes, porém as mesmas se estabilizam num valor constante diferente de zero. Os valores utilizados foram os mesmos presentes na Tabela 9, com exceção de $\delta_1 = 1,0$ (MUFUDZA; SOROFA; CHYAKA, 2012), $\epsilon = 0,2$ (DE PILLIS; RADUNSKAYA, 2000), $s = 0,5$ (DE PILLIS; RADUNSKAYA, 2000), $\gamma_3 = 0,3$ e $\rho = 4,0$ (valores assumidos).

Tabela 9 – Valores utilizados nas simulações.

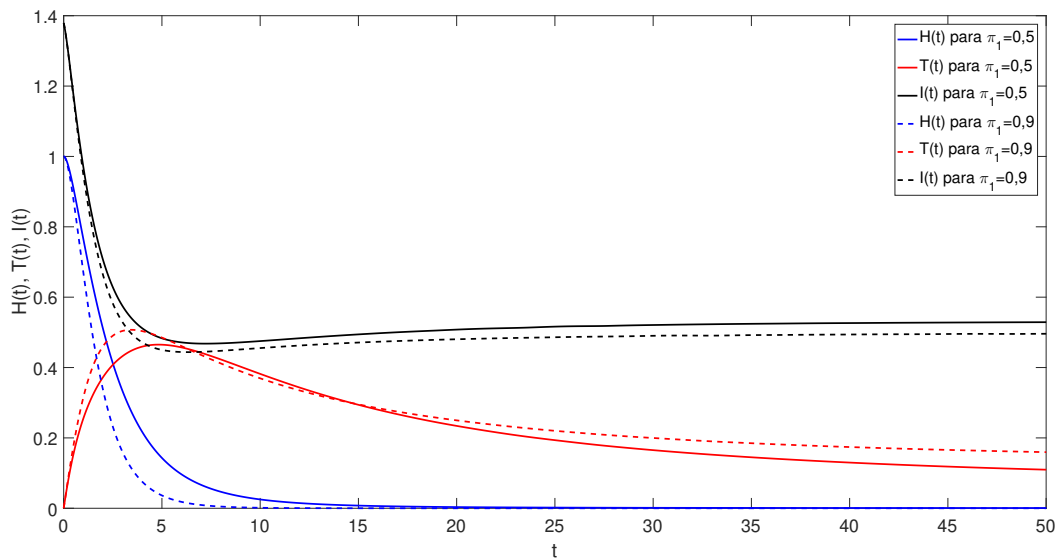
Parâmetro	Valor	Fonte
α_1	0,70	Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012)
β_1	0,30	Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012)
δ_1	0,8	Valor assumido
ϵ	0,3	Valor assumido
σ_1	0,80	Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012)
α_2	1,0	Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012)
β_2	0,40	Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012)
γ_2	0,90	Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012)
κ	0,5	de Pillis e Radunskaya (2000)
σ_2	0,73	Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012)
s	0,4	Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012)
ρ	0,2	Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012)
ω	0,3	Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012)
γ_3	0,5	Valor assumido
μ	0,29	Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012)
ψ	0,2	Valor assumido
σ_3	0,3	Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012)
ν	0,4	Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012)
q	5,0	Pinho, Rodrigues e Mancera (2011)
λ	1,0	de Pillis e Radunskaya (2000)
π_1	0,5	Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012)
θ	1,0	Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012)

Figura 13 – População de células normais, cancerosas e imunes para diferentes valores de π_1 na situação descrita pelo ponto de equilíbrio P_2 . Condições iniciais: $H(0) = 1$, $T(0) = 10^{-5}$, $I(0) = 1,379310345$, $Q(0) = 0$ e $E(0) = 2,0$.



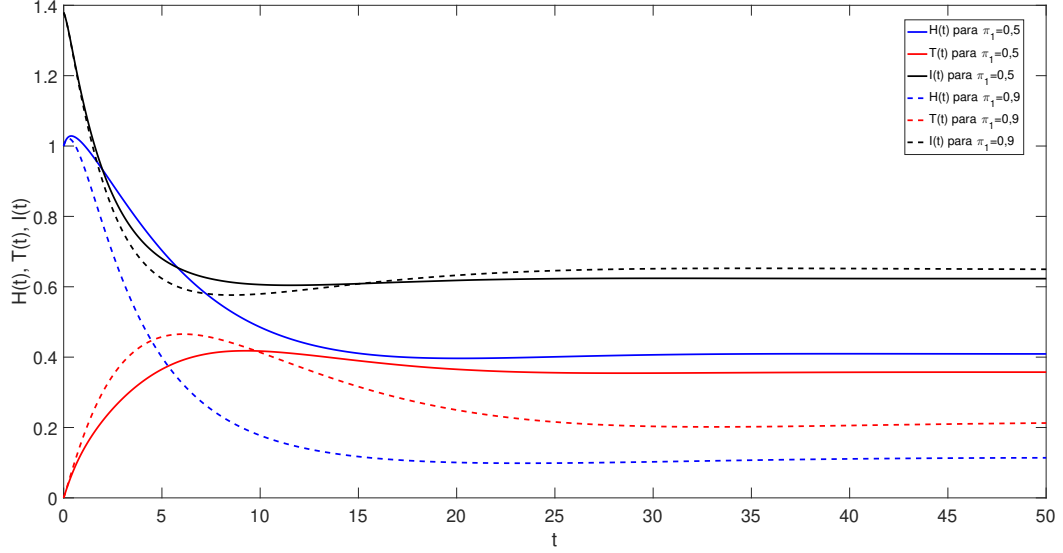
Apresentamos na Figura 14 os gráficos das soluções de $H(t)$, $T(t)$ e $I(t)$ para diferentes valores de π_1 , situação em que não existem células normais, descrita pelo ponto de equilíbrio P_3 . Para maiores valores de π_1 observamos que a população de células normais decrescem mais rapidamente a zero, enquanto que para as células cancerosas há um crescimento mais rápido até atingir um máximo e então decrescer a um valor constante. Já em relação à população imune, o comportamento em ambos os casos é similar ao das células cancerosas: há um crescimento até um valor máximo, para então decrescer a um valor constante (sendo que para maiores valores associados à π_1 , o decrescimento é maior). Os valores utilizados foram os mesmos presentes na Tabela 9, com exceção de $\delta_1 = 1,0$ (MUFUDZA; SOROFA; CHIYAKA, 2012), $\epsilon = 0,2$ (DE PILLIS; RADUNSKAYA, 2000) e $\psi = 0,3$ (DE PILLIS; RADUNSKAYA, 2000).

Figura 14 – População de células normais, cancerosas e imunes para diferentes valores de π_1 na situação descrita pelo ponto de equilíbrio P_3 . Condições iniciais: $H(0) = 1$, $T(0) = 10^{-5}$, $I(0) = 1,379310345$, $Q(0) = 0$ e $E(0) = 0,5$.



A Figura 15 apresenta os gráficos das soluções de $H(t)$, $T(t)$ e $I(t)$ que descrevem o ponto de equilíbrio P_4 de coexistência entre as células normais e cancerosas. Para $\pi_1 = 0,5$, temos um cenário de coexistência em que as populações de células normais e imunes são maiores que a população de células cancerosas. Porém, ao considerar $\pi_1 = 0,9$, a população de células cancerosas supera a de células normais. Com isso, a população de células imunes também é maior, já que a presença das células cancerosas estimula a resposta imune. Os valores utilizados foram os mesmos presentes na Tabela 9, com exceção de $\sigma_1 = 0,40$ (valor assumido), $\delta_1 = 0,5$ (valor assumido), $\epsilon = 0,2$ (DE PILLIS; RADUNSKAYA, 2000), $\sigma_2 = 0,35$ e $\sigma_3 = 0,15$ (valores assumidos).

Figura 15 – População de células normais, cancerosas e imunes para diferentes valores de π_1 na situação descrita pelo ponto de equilíbrio P_4 . Condições iniciais: $H(0) = 1$, $T(0) = 10^{-5}$, $I(0) = 1,379310345$, $Q(0) = 0$ e $E(0) = 0,5$.



As simulações numéricas apresentaram diferentes cenários de dinâmica da doença sob tratamento com administração contínua de quimioterápico, que correspondem aos cenários descritos pelos pontos de equilíbrio presentes em 4.2.1. Os parâmetros que tiveram seus valores alterados nas simulações e resultaram na mudança desses cenários são relacionados à competição e o efeito do tratamento quimioterápico nas populações celulares, a taxa de origem do estrogênio e formação tumoral dada pela presença do mesmo, além de parâmetros relacionados à resposta imune.

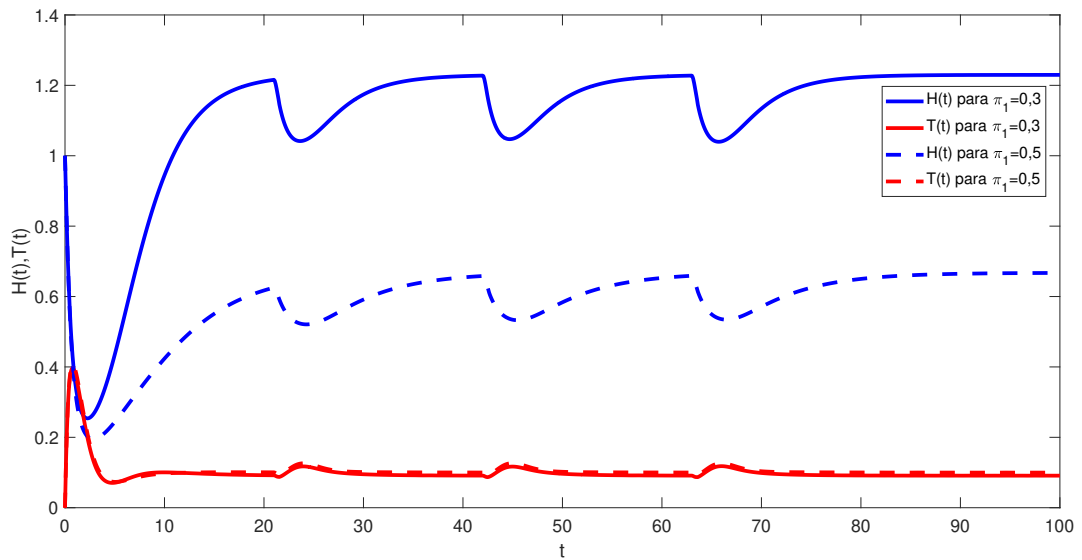
4.2.2.2 Caso II: Administração em ciclos

Para as simulações numéricas de administração em ciclos, também utilizamos o *solver ode45* disponível no MATLAB ©, com tamanho de passo igual à 10^{-5} . Enfatizamos que o modelo é qualitativo, e não há nenhuma afirmação de que os valores utilizados nas simulações são totalmente realistas (DE PILLIS; RADUNSKAYA, 2000). Consideramos aqui um tratamento quimioterápico administrado em 4 ciclos, onde cada ciclo possui duração de 21 dias, com q definido por (4.16), $\tau = 0,4$ e $q_p = 5$. Além disso, consideramos também uma situação em que o máximo possível do tumor foi removido por cirurgia ou outro tratamento, e quando a quimioterapia é iniciada, a massa tumoral inicial é pequena (DE PILLIS; RADUNSKAYA, 2000).

A Figura 16 apresenta os gráficos das soluções de $H(t)$ e $T(t)$ sob tratamento, utilizando os mesmos valores presentes na Tabela 9 com exceção de $\epsilon = 0,2$ (DE PILLIS; RADUNSKAYA, 2000), $s = 0,5$ (DE PILLIS; RADUNSKAYA, 2000), $\rho = 1,5$ (DE PILLIS; RADUNSKAYA, 2000) e $\psi = 0,4$ (valor assumido). Nota-se que no início, há um decréscimo na população de

células normais devido à competição e ao efeito estimulante exercido pelo estrogênio sob a população de células cancerosas, que por sua vez crescem até atingir um máximo, para então decrescer. A população de células normais volta a crescer após o primeiro ciclo de tratamento, e apesar da queda a cada início de ciclo quimioterápico, se estabiliza ao fim do tratamento. Para maiores valores de π_1 , observa-se um maior decréscimo de $H(t)$.

Figura 16 – População de células normais e cancerosas sob tratamento quimioterápico em ciclos para diferentes valores de π_1 . Condições iniciais: $H(0) = 1$, $T(0) = 10^{-5}$, $I(0) = 1,379310345$, $Q(0) = 0$ e $E(0) = 2,0$.



A Figura 17 apresenta os gráficos das soluções de $H(t)$ e $T(t)$ sob tratamento, utilizando os mesmos valores da Figura 16, com exceção de $\rho = 2,0$ (DE PILLIS; RADUNSKAYA, 2000). Assim como no caso anterior, nota-se o decréscimo na população de células normais e crescimento da população de células cancerosas devido ao estrogênio. Esse resultado é semelhante ao apresentado na Figura 16, porém aqui temos a resposta imune mais eficiente, já que utilizamos um maior valor associado ao parâmetro ρ . Essa diferença pode ser observada na população de células normais e cancerosas. Além disso, para maiores valores de π_1 , observa-se um maior decréscimo de $H(t)$, como visto anteriormente.

A Figura 18 apresenta os gráficos das soluções de $H(t)$ e $T(t)$ sob tratamento, utilizando os mesmos valores da Figura 17, com exceção da condição inicial $E(0) = 0,5$ (MUFUDZA; SO-ROFA; CHIYAKA, 2012). O resultado corrobora com o efeito estimulante que o estrogênio causa na população de células cancerosas. Como temos um menor valor associado à condição inicial do nível de estrogênio circulante, há um menor decréscimo de células normais e, conseqüentemente, um menor crescimento das células cancerosas.

Como conclusão, as simulações de tratamento em ciclos evidenciam o impacto do nível de estrogênio nas populações celulares, principalmente no início do tratamento, em relação

Figura 17 – População de células normais e cancerosas sob tratamento quimioterápico em ciclos para diferentes valores de π_1 . Condições iniciais: $H(0) = 1$, $T(0) = 10^{-5}$, $I(0) = 1,379310345$, $Q(0) = 0$ e $E(0) = 2,0$.

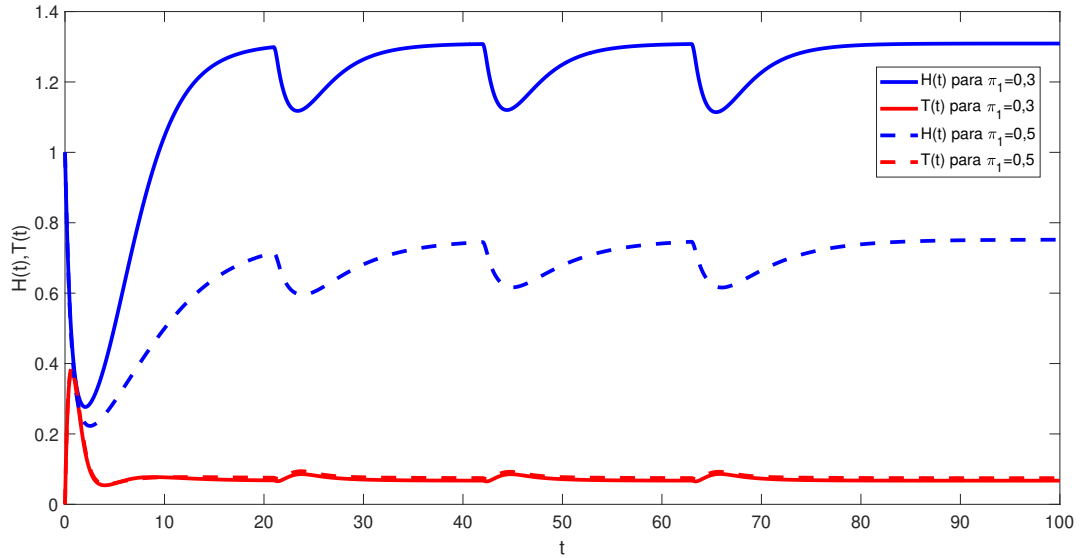
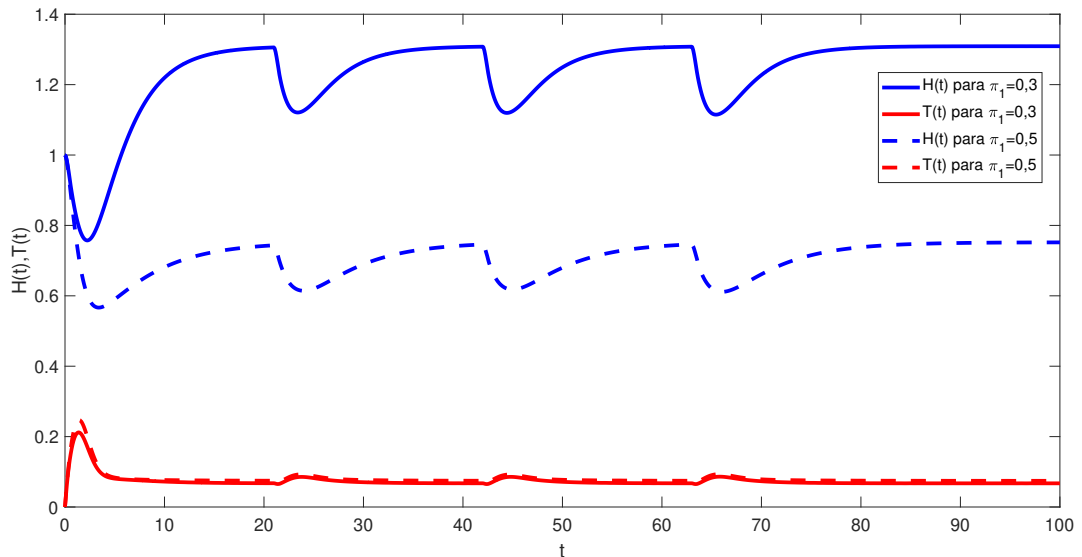


Figura 18 – População de células normais e cancerosas sob tratamento quimioterápico em ciclos para diferentes valores de π_1 . Condições iniciais: $H(0) = 1$, $T(0) = 10^{-5}$, $I(0) = 1,379310345$, $Q(0) = 0$ e $E(0) = 0,5$.



ao decréscimo da população de células normais e crescimento da população de células cancerosas. Isso ocorre mesmo em cenários onde consideramos uma massa tumoral inicial pequena, tratamento quimioterápico em ciclos e resposta imune efetiva em controlar o crescimento tumoral.

5 Considerações Finais

Neste trabalho, realizamos um estudo da dinâmica do câncer de mama sob tratamento utilizando modelos matemáticos. No Capítulo 1, apresentamos um breve panorama das estatísticas do câncer no Brasil e no mundo, seus principais aspectos biológicos e formas de tratamento. No Capítulo 2, abordamos o câncer de mama através de estudos presentes na literatura, relatando as principais características da doença, fatores de risco, a classificação do ponto de vista histológico e molecular e também as modalidades terapêuticas disponíveis. Além disso, também apresentamos de forma mais específica um subtipo da doença, o câncer de mama triplo negativo. No Capítulo 3, discorremos sobre modelos matemáticos na pesquisa do câncer, abordando de maneira mais direta estudos da literatura que envolvem modelos matemáticos de crescimento tumoral e também o que há de estudos relacionados com modelos matemáticos para o câncer de mama.

No Capítulo 4, propomos dois modelos matemáticos distintos que envolvem o tratamento das células cancerosas. No primeiro, utilizando dados experimentais de linhagens celulares de câncer de mama sob tratamento, foi possível realizar a análise de estabilidade local e o processo de estimação de parâmetros. Com isso, estimamos valores para a taxa de crescimento celular e o efeito do tratamento sob as células e obtivemos curvas que se ajustaram aos dados experimentais de maneira satisfatória. Já o segundo modelo proposto buscou descrever a dinâmica de células normais e cancerosas sob influência do sistema imune e do nível de estrogênio com tratamento quimioterápico. Nesse segundo caso, realizamos uma análise de estabilidade local do modelo, encontrando quatro pontos de equilíbrio e estabelecendo condições para que a estabilidade ocorra. Os resultados da análise foram comparados com os obtidos pelo estudo de [Mufudza, Sorofa e Chiyaka \(2012\)](#), sendo possível concluir que a inclusão do tratamento quimioterápico possibilita cenários que impedem que o estrogênio torne a dinâmica do sistema instável. Além da análise de estabilidade, simulações numéricas com o tratamento quimioterápico contínuo foram realizadas, em que cenários descritos pelos pontos de equilíbrio foram obtidos: células normais e cancerosas indo para zero, situação livre do tumor, morte das células normais e coexistência entre as populações celulares. Para isso, alteramos valores para os parâmetros relacionados à competição e o efeito do tratamento quimioterápico nas populações celulares, a taxa de origem do estrogênio e formação tumoral dada pela presença do mesmo, além de parâmetros relacionados à resposta imune. Através das simulações de tratamento em ciclos, observamos o impacto do nível de estrogênio no crescimento tumoral, mesmo em cenários onde há tratamento quimioterápico e

uma resposta imune efetiva em controlar esse crescimento.

Referências

ACHAT, H.; CLOSE, G.; TAYLOR, R. Who has regular mammograms? Effects of knowledge, beliefs, socioeconomic status, and health-related factors. *Preventive Medicine*, v. 41, n. 1, p. 74–108, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2004.11.016>>. Acesso em: 10 fev 21. 10, 15

ACS. *Breast Cancer: Facts & Figures 2019-2020*. American Cancer Society, 2019. Disponível em: <<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>>. Acesso em: 01 fev 21. 10, 11, 15, 17, 18, 19

ACS. *What Is Breast Cancer?* American Cancer Society, 2019. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html>>. Acesso em: 01 fev 21. viii, 9

ACS. *Cancer Facts & Figures 2020*. American Cancer Society, 2020. Disponível em: <<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>>. Acesso em: 19 jan 21. 1

ADAMI, H. et al. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, v. 315, p. 559–563, 1986. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/NEJM198608283150906>>. Acesso em: 26 jan 21. 10, 11

ALBERTS, B. et al. *Biologia Molecular da Célula*. 5ª. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. ISBN 978-85-363-2170-7. 5

ALISSON, M. R. Cancer. *Encyclopedia of Life Sciences*, p. 1–8, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/npg.els.0001471>>. Acesso em: 20 jan 21. 1, 5

ALTROCK, P. M.; LIU, L. L.; MICHOR, F. The mathematics of cancer: integrating quantitative models. *Nature Reviews of Cancer*, v. 15, p. 730–745, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrc4029>>. Acesso em: 04 fev 21. 25, 26

ALVES, E. A.; GUIMARÃES, A. C. R. Cultivo celular. In: Instituto Oswaldo Cruz. *Conceitos e Métodos para a Formação de Profissionais em Laboratórios de Saúde*. Rio de Janeiro, 2010. p. 216–253. 4

ANDERS, C. K. et al. Breast cancer before age 40 years. *Journal of Clinical Oncology*, v. 36, n. 3, p. 237–249, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2009.03.001>>. Acesso em: 26 jan 21. 10, 11

ARAÚJO, T. G. *Construção de uma biblioteca de anticorpos recombinantes (FAB) anti-carcinoma mamário e obtenção de fragmentos ligantes de antígenos tumorais por Phage Display*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal de Uberlândia, 2009. 10, 16, 17

ARAÚJO, T. G. *Implicações clínicas de um anticorpo recombinante (FAB) construído e selecionado por Phage Display e avaliação do papel das citoqueratinas no câncer de mama*. Tese (Tese de Doutorado) — Programa de Pós Graduação em Genética e Bioquímica - UFU, Uberlândia/MG, Brasil, 2012. 19

- ASADISHAD, B.; VOSSOUGH, M.; ALAMZADEH, I. In vitro release behavior and cytotoxicity of doxorubicin-loaded gold nanoparticles in cancerous cells. *Biotechnology Letters* volume, v. 32, n. 5, p. 649–654, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10529-010-0208-x>>. Acesso em: 26 mai 21. 5
- BABOLI, M. et al. Evaluation of metronomic chemotherapy response using diffusion and dynamic contrast-enhanced MRI. *PLoS ONE*, v. 11, n. 15, p. 1–16, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241916>>. Acesso em: 25 jan 21. 7
- BELSUZARRI, T. et al. Heterogeneidade dos tumores cerebrais. *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia*, p. 1–6, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1055/s-0038-1625962>>. Acesso em: 25 jan 21. 7
- BENATTI, K. A. *O Método de Levenberg-Marquardt para o Problema de Quadrados Mínimos não Linear*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Paraná, 2017. 91, 93
- BENEDITO, A. S. *Estimação de parâmetros em um modelo de equações diferenciais ordinárias em dengue*. Tese (Dissertação de Mestrado) — Programa de Pós Graduação em Biometria - UNESP, Botucatu/SP, Brasil, 2016. 89
- BENZEKRY, S. et al. Capturing the driving role of tumor-host crosstalk in a dynamical model of tumor growth. *Bio-Protocol*, v. 05, n. 21, p. 1–6, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.21769/BioProtoc.1644>>. Acesso em: 13 abr 21. ix, 91, 95, 96
- BENZEKRY, S. et al. Classical mathematical models for description and prediction of experimental tumor growth. *PLoS Computational Biology*, v. 10, n. 8, p. 1–19, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003800>>. Acesso em: 04 fev 21. 25, 26, 27, 95
- BLUMENSON, L. E.; BROSS, I. D. A mathematical analysis of the growth and spread of breast cancer. *Biometrics*, v. 25, n. 1, p. 9–109, 1969. 29
- BRADY, R.; ENDERLING, H. Mathematical models of cancer: When to predict novel therapies, and when not to. *Bulletin of Mathematical Biology*, v. 81, p. 3722–3731, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11538-019-00640-x>>. Acesso em: 04 fev 21. 25, 26
- BRAND, L.; JOHNSON, M. Parameter estimation by least-squares methods. In: *Methods in Enzymology. Numerical Computer Methods*. Rio de Janeiro, 1992. p. 1–37. 89
- BYRNE, H. M. Modelling avascular tumour growth. In: *Chapman & Hall/CRC Mathematical Biology Series. Cancer Modelling and Simulation*. Florida, 2003. p. 452. 25, 27
- CAILLEAU, R.; OLIVÉ, M.; CRUCIGER, Q. V. Long-term human breast carcinoma cell lines of metastatic origin: preliminary characterization. *Journal of International Cancer Institute*, v. 14, n. 11, p. 911–915, 1978. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/BF02616120>>. Acesso em: 27 mai 21. 17, 20
- CAREY, L. et al. Triple-negative breast cancer: disease entity or title of convenience? *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 7, n. 1, p. 683–692, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.154>>. Acesso em: 17 fev 21. 20, 21, 22
- CARNEIRO, M. L. B. et al. Free rhodium (ii) citrate and rhodium (ii) citrate magnetic carriers as potential strategies for breast cancer therapy. *Journal of Nanobiotechnology*, v. 9, n. 11, p. 1–17, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/1477-3155-9-11>>. Acesso em: 22 mai 21. viii, 39, 40, 41, 42, 44

- CHAMSEDDINE, I. M.; REJNIA, K. A. Hybrid modeling frameworks of tumor development and treatment. *Wires Systems Biology and Medicine*, v. 12, n. 1461, p. 1–16, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/wsbm.1461>>. Acesso em: 04 fev 21. 25, 26
- CHAUDHARY, L. N.; WILKINSON, K. H.; KONG, A. Triple-negative breast cancer: Who should receive neoadjuvant chemotherapy? *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, v. 27, n. 1, p. 141–153, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2017.08.004>>. Acesso em: 12 abr 21. 22
- CHAVEZ, K. J.; GARIMELLA, S. V.; LIPKOWITZ, S. Triple negative breast cancer cell lines: one tool in the search for better treatment of triple negative breast cancer. *Journal of International Cancer Institute*, v. 32, n. 1-2, p. 35–48, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.3233/BD-2010-0307>>. Acesso em: 27 mai 21. 17, 20
- CHEN, D.; JIAO, Y.; TORQUATO, S. A cellular automaton model for tumor dormancy: Emergence of a proliferative switch. *PLoS ONE*, v. 9, n. 10, p. 1–10, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109934>>. Acesso em: 04 fev 21. 25, 26
- CIRIA, H. C. et al. Antitumor effectiveness of different amounts of electrical charge in ehrlich and fibrosarcoma sa-37 tumors. *BMC Cancer*, v. 4, n. 87, p. 1–10, 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/1471-2407-4-87>>. Acesso em: 14 abr 21. 96
- CLEMONS, M.; GOSS, P. Estrogen and the risk of breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, v. 344, n. 4, p. 276–285, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/NEJM200101253440407>>. Acesso em: 08 jul 21. 10, 14
- COMSA, S.; CÎMPEAN, A. M.; RAICA, M. The story of MCF-7 breast cancer cell line: 40 years of experience in research. *Anticancer Research*, v. 35, n. 1, p. 3147–3154, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/0250-7005/2015>>. Acesso em: 26 mai 21. 17, 20
- DE PILLIS, L. et al. Chemotherapy for tumors: An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls. *Mathematical Biosciences*, v. 209, n. 1, p. 292–315, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mbs.2006.05.003>>. Acesso em: 23 dez 21. 25, 28
- DE PILLIS, L.; GU, W.; RADUNSKAYA, A. E. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. *Journal of Theoretical Biology*, v. 238, n. 1, p. 841–862, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2005.06.037>>. Acesso em: 27 dez 21. 25, 28, 35, 45
- DE PILLIS, L.; RADUNSKAYA, A. A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach. *Journal of Theoretical Medicine*, v. 3, n. 1, p. 79–100, 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/10273660108833067>>. Acesso em: 20 mai 21. 25, 27, 28, 35, 36, 45, 58, 59, 60, 61, 62, 63
- DE PILLIS, L.; RADUNSKAYA, A. E. A mathematical model of immune response to tumor invasion. *Computational Fluid and Solid Mechanics*, v. 2003, n. 1, p. 1661–1668, 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/B978-008044046-0.50404-8>>. Acesso em: 27 dez 21. 28
- DE PILLIS, L.; RADUNSKAYA, A. E. A. Modeling cancer-immune responses to therapy. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, v. 41, n. 1, p. 461–478, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10928-014-9386-9>>. Acesso em: 20 mai 21. 45

- DE PILLIS, L. G.; RADUNSKAYA, A. E. *Parameter Estimation for Tumor-Immune ODE System*. W.M. Keck Foundation, 2002. Disponível em: <https://pages.pomona.edu/~aer04747/TumorModule/parameter_estimation.pdf>. Acesso em: 08 abr 21. ix, 91, 94, 95
- DE PILLIS, L. G.; RADUNSKAYA, A. E. Modeling tumor-immune dynamics. In: ELADDADI, A.; KIM, P.; MALLET, D. *Mathematical Models of Tumor-Immune System Dynamics*. New York, 2014. p. 59–108. 89
- DENT, R. et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clinical Cancer Research*, v. 13, n. 15, p. 4429 – 4434, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3045>>. Acesso em: 17 fev 21. 21
- DEUGNIER, M. A. et al. The importance of being a myoepithelial cell. *Breast Cancer Research*, v. 4, n. 6, p. 1386–1391, 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/bcr459>>. Acesso em: 25 jan 21. 10
- DEVITA JR., V. T.; CHU, E. A History of Cancer Chemotherapy. *AACR Centennial Series*, v. 21, n. 68, p. 8643–8654, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6611>>. Acesso em: 25 jan 21. 5
- DUGGAN, C. et al. National health system characteristics, breast cancer stage at diagnosis, and breast cancer mortality: a population-based analysis. *The Lancet Oncology*, v. 21, n. 1, p. 118–133, 2021. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00462-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00462-9)>. Acesso em: 01 nov 21. 13
- EDELSTEIN-KESHET, L. *Mathematical Models in Biology*. 46. ed. [S.l.]: SIAM, 2005. ISBN 0-89871-554-7. 52
- EFTIMIE, R.; BRAMSON, J. L.; EARN, D. J. D. Interactions between the immune system and cancer: a brief review of non-spatial mathematical models. *Bulletin of Mathematical Biology*, v. 73, n. 1, p. 2–32, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11538-010-9526-3>>. Acesso em: 04 fev 21. 25, 26, 27
- ELADDADI, A.; ISAACSON, D. A mathematical model for the effects of HER2 overexpression on cell proliferation in breast cancer. *Bulletin of Mathematical Biology*, v. 70, n. 1, p. 1707–1729, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11538-008-9315-4>>. Acesso em: 07 mar 21. 29, 33
- FOIDART, J. et al. Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells. *Fertility and Sterility*, v. 69, n. 5, p. 963–969, 1998. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(98\)00042-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00042-9)>. Acesso em: 15 abr 21. 10
- FOULKES, W. D.; SMITH, I. E.; REIS-FILHO, J. S. Triple-negative breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, v. 363, n. 20, p. 1938–1948, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/NEJMra1001389>>. Acesso em: 17 fev 21. 21, 23
- GALVÃO, E. R. C. G. N. et al. Breast cancer proteomics: a review for clinicians. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology volume*, v. 1, n. 137, p. 915–925, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00432-011-0978-0>>. Acesso em: 26 jan 21. 10, 11
- GARBER, J. E.; OFFIT, K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *Journal of clinical oncology*, v. 23, n. 2, p. 276–292, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1200/JCO.2005.10.042>>. Acesso em: 10 fev 21. 10, 13

- GEYER, F. C.; MARCHIO, C.; REIS-FILHO, J. S. The role of molecular analysis in breast cancer. *Pathology*, v. 41, n. 1, p. 77–88, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/00313020802563536>>. Acesso em: 11 fev 21. 17, 18
- GOTTESMAN, M. M. Mechanisms of cancer drug resistance. *Annual Review of Medicine*, v. 2, n. 53, p. 615–627, 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1146/annurev.med.53.082901.103929>>. Acesso em: 25 jan 21. 7
- HALL, P. S.; CAMERON, D. A. Current perspective – trastuzumab. *European Journal of Cancer*, v. 45, n. 1, p. 12–18, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.013>>. Acesso em: 15 fev 21. 17, 19
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer. *Cell*, v. 100, p. 54–70, 2000. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81683-9)>. Acesso em: 23 jan 21. viii, 2, 10, 11
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, v. 144, p. 646–674, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>>. Acesso em: 23 jan 21. viii, 2, 10, 11
- HSIEH, C. et al. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: Associations and interactions in an international case-control study. *International Journal of Cancer*, v. 46, n. 5, p. 796–800, 1990. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ijc.2910460508>>. Acesso em: 26 jan 21. 10, 11
- HYNDMAN, J. C. G.; HOLMAN, C. D. J.; DAWES, V. P. Effect of distance and social disadvantage on the response to invitations to attend mammography screening. *Journal of Medical Screening*, v. 7, n. 3, p. 141–145, 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/jms.7.3.141>>. Acesso em: 10 fev 21. 10, 15
- INCA. *ABC do câncer: Abordagens básicas para o controle do câncer*. Instituto Nacional do Câncer, 2011. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf>. Acesso em: 25 jan 21. x, 1, 2, 5
- INCA. *Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil*. Instituto Nacional do Câncer, 2015. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizes_deteccao_precoce_cancer_mama_brasil.pdf>. Acesso em: 01 fev 21. x, 10, 14, 15
- INCA. *Estimativas 2020: Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acesso em: 19 jan 21. 1, 9
- INCA. *Tipos de câncer: câncer de mama*. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer, 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>>. Acesso em: 20 jan 21. 15
- INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER. *TNM: Classification of Malignant Tumours*. United States of America, 2009. 332 p. 17
- IRWIN JR., W. J.; CAREY, L. A. What is triple-negative breast cancer? *European Journal of Cancer*, v. 44, n. 1, p. 2799 – 2805, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.09.034>>. Acesso em: 17 fev 21. 21

- IRWIN, M. L. et al. Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: The health, eating, activity, and lifestyle study. *Journal of Clinical Oncology*, v. 26, n. 24, p. 3958–3964, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.9822>>. Acesso em: 26 jan 21. 10, 12
- ISMAIL-KHAN, R.; BUI, M. M. A review of triple-negative breast cancer. *Cancer control*, v. 17, n. 3, p. 173–176, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/107327481001700305>>. Acesso em: 17 fev 21. 21, 22
- JARRETT, A. M. et al. Experimentally-driven mathematical modeling to improve combination targeted and cytotoxic therapy for her2+ breast cancer. *Scientific Reports*, v. 9, n. 12830, p. 1–12, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-019-49073-5>>. Acesso em: 05 mar 21. 29, 33
- K. MADSEN AND H.B. NIELSEN AND O. TINGLEFF. *Methods for non linear least square problems*. Technical University of Denmark, 2004. 30 p. 89, 91
- KAO, J. et al. Molecular profiling of breast cancer cell lines defines relevant tumor models and provides a resource for cancer gene discovery. *PLoS ONE*, v. 4, n. 7, p. 1–16, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006146>>. Acesso em: 03 mai 21. 4
- KATSAROS, N.; ANAGNOSTOPOULOU, A. Rhodium and its compounds as potential agents in cancer treatment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 42, n. 3, p. 297–308, 2002. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(01\)00222-0](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(01)00222-0)>. Acesso em: 24 mai 21. 6
- KAY, S. M. *Fundamentals of Statistical Signal Processing: Estimation Theory*. USA: Prentice Hall PTR, 1993. v. 1. (Prentice Hall Signal Processing Series, v. 1). ISBN 0133457117. 38
- KHAN, Y. S.; SAJJAD, H. *Anatomy, Thorax, Mammary Gland*. StatPearls [Internet], 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547666/>>. Acesso em: 01 fev 21. 9
- KROENKE, C. H. et al. Functional impact of breast cancer by age at diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*, v. 22, n. 10, p. 1849–1856, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.173>>. Acesso em: 26 jan 21. 10, 11
- KUANG, Y.; NAGY, J. D.; EIKENBERRY, S. E. *Introduction to mathematical oncology*. 1st. ed. [S.l.]: CRC Press, 2016. ISBN 9781584889908. 10, 16, 29
- KUZNETZOV, V. A. et al. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis. *Bulletin of Mathematical Biology*, v. 56, n. 2, p. 295–321, 1994. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0092-8240\(05\)80260-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8240(05)80260-5)>. Acesso em: 05 abr 21. ix, 94, 95
- LEE, A.; DJAMGOZ, M. B. A. Triple negative breast cancer: Emerging therapeutic modalities and novel combination therapies. *Cancer Treatment Reviews*, v. 62, n. 1, p. 110–122, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.11.003>>. Acesso em: 15 abr 21. 21, 22, 23
- LEE, A. V.; OESTERREICH, S.; DAVIDSON, N. E. MCF-7 cells—changing the course of breast cancer research and care for 45 years. *Journal of International Cancer Institute*, v. 107, n. 7, p. 1–4, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/jnci/djv073>>. Acesso em: 26 mai 21. 17, 20

- LEHMANN, B. D. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 121, n. 7, p. 2750–2767, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1172/JCI45014>>. Acesso em: 19 fev 21. 20, 21
- LEHMANN, B. D. et al. Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: Implications for neoadjuvant chemotherapy selection. *PLoS ONE*, v. 11, n. 6, p. 1–22, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157368>>. Acesso em: 19 fev 21. 20, 21
- LEVENBERG, K. A method for the solution of certain non-linear problems in least squares. *Quarterly of Applied Mathematics*, v. 2, n. 2, p. 164–168, 1944. Disponível em: <<https://www.jstor.org/stable/43633451>>. Acesso em: 08 abr 21. 93
- LIMA, R. Q. *Identificação de Parâmetros pelo Método dos Mínimos Quadrados Não Linear*. PUC Rio, 2009. Disponível em: <http://www.puc-rio.br/pibic/relatorio_resumo2009/relatorio/mec/roberta.pdf>. Acesso em: 08 abr 21. 89, 90, 92, 93
- LOIBL, S.; GIANNI, L. HER2-positive breast cancer. *The Lancet*, v. 389, n. 1, p. 2415–2429, 2017. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32417-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32417-5)>. Acesso em: 11 fev 21. 17, 19
- LUQMANNI, Y. Mechanisms of drug resistance in cancer chemotherapy. *Medical principles and practice*, v. 1, n. 14, p. 35–48, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1159/000086183>>. Acesso em: 25 jan 21. 7
- MA, G. et al. Effective antitumor activity of paclitaxel-loaded poly (epsilon-caprolactone)/pluronic f68 nanoparticles after intratumoral delivery into the murine breast cancer model. *Anti-cancer Drugs*, v. 21, n. 3, p. 261–269, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e32833410a2>>. Acesso em: 26 mai 21. 5
- MAINETTI, L. E. et al. Losartan improves the therapeutic effect of metronomic cyclophosphamide in triple negative mammary cancer models. *Oncotarget*, v. 11, n. 32, p. 3048–3060, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.18632/oncotarget.27694>>. Acesso em: 15 abr 21. 7, 21, 23
- MALHOTRA, G. K. et al. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biology Therapy*, v. 10, n. 10, p. 955–960, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.4161/cbt.10.10.13879>>. Acesso em: 15 fev 21. 17, 19
- MARQUARDT, D. W. An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics*, v. 11, n. 1, p. 431–441, 1963. Disponível em: <<https://doi.org/10.1137/0111030>>. Acesso em: 25 mar 21. 93
- MASO, L. D. et al. Effect of obesity and other lifestyle factors on mortality in women with breast cancer. *International Journal of Cancer*, v. 123, n. 9, p. 2188–2194, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ijc.23747>>. Acesso em: 26 jan 21. 10, 12
- MCKENNA, M. T. et al. A predictive mathematical modeling approach for the study of doxorubicin treatment in triple negative breast cancer. *Scientific Reports*, v. 7, n. 5725, p. 1–14, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-017-05902-z>>. Acesso em: 04 mar 21. 29, 32

- MECHETNER, E. B.; RONINSON, I. B. Efficient inhibition of p-glycoprotein-mediated multidrug resistance with a monoclonal antibody. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 89, p. 5824–5828, 1992. Disponível em: <<https://doi.org/10.1073/pnas.89.13.5824>>. Acesso em: 25 jan 21. 7
- MEHDIZADEH, R. et al. Dormant tumor cell vaccination: A mathematical model of immunological dormancy in triple-negative breast cancer. *Cancers*, v. 13, n. 245, p. 1–18, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/cancers13020245>>. Acesso em: 04 mar 21. 29, 31
- MEISNER, A. L. W.; FEKRAZAD, M. H.; ROYCE, M. E. Breast disease: Benign and malignant. *The Medical Clinics of North America*, v. 92, n. 1, p. 1115–1141, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2008.04.003>>. Acesso em: 10 fev 21. 10, 13
- MORETTIN, P. A.; BUSSAB, W. O. *Estatística Básica*. São Paulo: Editora Saraiva, 2010. v. 6. ISBN 978-85-02-08177-2. 38
- MUFUDZA, C.; SOROF, W.; CHYAKA, E. T. Assessing the effects of estrogen on the dynamics of breast cancer. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, v. 2012, n. 1, p. 1–15, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1155/2012/473572>>. Acesso em: 07 jul 21. 10, 14, 29, 30, 35, 44, 46, 51, 54, 56, 58, 59, 60, 61, 63, 65
- MUKHERJEE, S. *O imperador de todos os males: uma biografia do câncer*. 1. ed. [S.l.]: Companhia das Letras, 2012. ISBN 8535920064. 1, 5, 10, 16
- MURPHY, H.; JAAFARI, H.; DOBROVOLNY, H. M. Differences in predictions of ode models of tumor growth: a cautionary example. *BioMed Central*, v. 16, n. 163, p. 2–10, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12885-016-2164-x>>. Acesso em: 04 fev 21. 25, 26, 27
- NAKANISHI, M.; COOPER, L. G. Parameter estimation for a multiplicative competitive interaction model-least squares approach. *Journal of Marketing Research*, v. 11, n. 1, p. 303–311, 1974. Disponível em: <<https://doi.org/10.2307/3151146>>. Acesso em: 13 abr 21. 89
- NAVI, O. Adding features from the mathematical model of breast cancer to predict the tumour size. *International Journal of Computer Mathematics: Computer Systems Theory*, v. 5, n. 3, p. 159–174, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/23799927.2020.1792552>>. Acesso em: 03 mar 21. 29, 31
- NELDER, J. A.; MEAD, R. A simplex method for function minimization. *The Computer Journal*, v. 7, n. 4, p. 308–313, 1965. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/comjnl/7.4.308>>. Acesso em: 14 abr 21. 96
- NIH. *Types of Cancer Treatment*. USA: National Cancer Institute, 2019. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>>. Acesso em: 20 jan 21. 5
- NUNES, E. S. *Citrato de ródio(ii): síntese, caracterização, adsorção em nanopartículas de maghemita e preparação de fluidos magnéticos*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Goiás, 2010. 5, 6
- OKE, S. I.; MATADI, M. B.; XULU, S. S. Optimal control analysis of a mathematical model for breast cancer. *Mathematical and Computational Applications*, v. 23, n. 21, p. 1707–1729, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/mca23020021>>. Acesso em: 07 mar 21. 29, 34

- OLEA, N. et al. Evaluation of the growth rate of mcf-7 breast cancer multicellular spheroids using three mathematical models. *Cell proliferation*, v. 27, n. 1, p. 213–223, 1994. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.1994.tb01418.x>>. Acesso em: 03 mar 21. 29, 30
- PANETTA, J. C. A mathematical model of breast and ovarian cancer treated with paclitaxel. *Elsevier*, v. 146, n. 1, p. 89–113, 1997. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0025-5564\(97\)00077-1](https://doi.org/10.1016/s0025-5564(97)00077-1)>. Acesso em: 04 mar 21. 29, 32
- PARAJDI, L. G. et al. Analysis of the effectiveness of the treatment of solid tumors in two cases of drug administration. *Mathematical Biosciences and Engineering*, v. 18, n. 2, p. 1845–1863, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.3934/mbe.2021096>>. Acesso em: 09 jun 21. 36
- PARKIN, D. M. et al. Global cancer statistics, 2002. *CA: A cancer journal for clinicians*, v. 55, n. 1, p. 74–108, 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.3322/canjclin.55.2.74>>. Acesso em: 10 fev 21. 10, 12
- PEARSON, J. W. et al. Reversal of drug resistance in a human colon cancer xenograft expressing *mdr1* complementary dna by *In Vivo* administration of mrk-16 monoclonal antibody. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 83, n. 19, p. 1386–1391, 1991. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/jnci/83.19.1386>>. Acesso em: 25 jan 21. 7
- PEIXOTO, R. C. A. et al. Antitumor effect of free rhodium (ii) citrate and rhodium (ii)citrate-loaded maghemite nanoparticles on mice bearing breastcancer: a systemic toxicity assay. *Tumor Biology*, v. 36, n. 1, p. 3325–3336, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s13277-014-2966-x>>. Acesso em: 24 mai 21. 6, 35
- PIKE, M. C. et al. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiologic Reviews*, v. 15, n. 1, p. 17–30, 1993. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036102>>. Acesso em: 08 jul 21. 10, 12, 14
- PINHO, S. T. R.; FREEDMAN, H. I.; NANI, F. A chemotherapy model for the treatment of cancer with metastasis. *Mathematical and computer modelling*, v. 36, n. 1, p. 773–803, 2002. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0895-7177\(02\)00227-3](https://doi.org/10.1016/S0895-7177(02)00227-3)>. Acesso em: 10 jun 21. 39, 40, 42
- PINHO, S. T. R.; RODRIGUES, D. S.; MANCERA, P. F. A. A mathematical model of chemotherapy response to tumour growth. *Canadian applied mathematics quarterly*, v. 19, n. 4, p. 118–133, 2011. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/140336>>. Acesso em: 08 set 21. 60
- REIS-FILHO, J. S.; PUSZTAI, L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet*, v. 378, n. 9805, p. 1812–1823, 2011. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61539-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61539-0)>. Acesso em: 26 jan 21. 10, 11
- RODRIGUES, D. S. *Modelagem matemática em câncer: dinâmica angiogênica e quimioterapia antineoplásica*. Dissertação (Mestrado) — Unesp, 2011. 6, 25, 26, 27
- RODRIGUES, D. S.; MANCERA, P. F. A.; PINHO, S. T. R. *Modelagem matemática em câncer e quimioterapia: uma introdução*. São Carlos: Sociedade Brasileira de Matemática Aplicada e Computacional, 2011. v. 58. (Notas em Matemática Aplicada, v. 58). ISBN 978-85-86883-60-6. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5540/001.2011.0058.01>>. 6, 7, 25, 26

RODRIGUES, D. S.; MANCERA, P. F. A.; PINHO, S. T. R. Understanding the antiangiogenic effect of metronomic chemotherapy through a simple mathematical model. *Physica A*, n. 464, p. 251–266, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.physa.2016.07.076>>. Acesso em: 25 jan 21. 7, 25, 26

RODRIGUES, D. S.; PINHO, S. T. R.; MANCERA, P. F. A. Um modelo matemático em quimioterapia. *TEMA*, v. 13, n. 1, p. 1–12, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.5540/tema.2012.013.01.0001>>. Acesso em: 27 ago 21. 46

ROE-DALE, R.; ISAACSON, D.; KUPFERSCHMID, M. A mathematical model of breast cancer treatment with cmf and doxorubicin. *Bulletin of Mathematical Biology*, v. 73, n. 1, p. 585–608, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11538-010-9549-9>>. Acesso em: 05 mar 21. 29, 32

RONCKERS, C. M.; ERDMANN, C. A.; LAND, C. E. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Research*, v. 7, n. 21, p. 21–32, 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/bcr970>>. Acesso em: 06 fev 21. 10, 12

RUGGIERO, M. A. G.; LOPES, V. R. L. *Cálculo numérico: aspectos teóricos e computacionais*. 2. ed. [S.l.]: Pearson Makron Books, 2000. ISBN 9788534602044. 89, 91, 92, 94

RUIJTER, T. C. et al. Characteristics of triple-negative breast cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, v. 137, n. 1, p. 183 – 192, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00432-010-0957-x>>. Acesso em: 17 fev 21. viii, 20, 21, 22

RYAN, K. J. Biochemistry of aromatase: Significance to female reproductive physiology1. *Cancer Research*, v. 42, n. 1, p. 3342s–3344s, 1982. Disponível em: <<https://doi.org/0008-5472/82/0042-OOOOS02>>. Acesso em: 21 ago 21. 14

SCHATTLER, H.; LEDZEWICZ, U. *Optimal Control for Mathematical Models of Cancer Therapies*. 1st. ed. [S.l.]: Springer, 2015. ISBN 978-1-4939-2972-6. 25, 26

SILVA, J. E. M. M. *Estimação de parâmetros de modelos compartimentais para tomografia por emissão de pósitrons*. Tese (Dissertação de Mestrado) — Escola Politécnica da Universidade de São Paulo - USP, São Paulo/SP, Brasil, 2010. 89

SILVA, J. G. *Modelos matemáticos de dinâmica tumoral com EDO de ordem inteira e não inteira*. Tese (Tese de Doutorado) — Programa de Pós Graduação em Biometria - IBB/UNESP, Botucatu/SP, Brasil, 2020. 25

SOMPAYRAC, L. *How Cancer Works*. 1st. ed. Colorado: Jones and Bartlett Publishers, 2004. ISBN 0-763718211. 10, 13, 17

SOUZA, M. B. *Métodos de Gauss-Newton para problemas de quadrados mínimos não lineares: teoria, validação numérica e aplicação geofísica*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Paraná, 2016. 92

SPRATT, J. A. et al. Decelerating growth and human breast cancer. *Cancer*, v. 15, n. 71, p. 2013–2019, 1992. Disponível em: <[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930315\)71:6<2013::aid-cnrc2820710615>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930315)71:6<2013::aid-cnrc2820710615>3.0.co;2-v)>. Acesso em: 01 mar 21. 29

SPRATT, J. S.; MEYER, J. S.; SPRATT, J. A. Rates of growth of human neoplasms: Part II. *Journal of Surgery Oncology*, v. 61, n. 1, p. 68–83, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/1096-9098>>. Acesso em: 06 fev 21. 25, 27

- STAGG, J.; ALLARD, B. Immunotherapeutic approaches in triplenegative breast cancer: latest research and clinical prospects. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, v. 5, n. 3, p. 169–181, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/1758834012475152>>. Acesso em: 19 fev 21. 21, 23
- STOUT, N. K. et al. Estrogen-receptor status and risk of contralateral breast cancer following dcis. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 171, n. 3, p. 777–781, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10549-018-4860-5>>. Acesso em: 11 fev 21. 17
- STRATTON, M. R.; CAMPBELL, P. J.; FUTREAL, P. A. The cancer genome. *Nature*, v. 458, p. 719–724, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nature07943>>. Acesso em: 22 jan 21. 2
- SWAYDEN, M. et al. Tolerant/persister cancer cells and the path to resistance to targeted therapy. *Cells*, v. 9, n. 2601, p. 1–13, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/cells9122601>>. Acesso em: 25 jan 21. 7
- TABASSUM, S.; ROSLI, N.; MAZALAN, M. Mathematical modeling of cancer growth process: A review. *Journal of Physics: Conference Series*, v. 1366, p. 012018, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1088/1742-6596/1366/1/012018>>. Acesso em: 22 fev 22. 25
- TORRES, E. E. R. et al. Numerical simulation and fitting of tumor growth kinetics models using python. In: Regional Council of Biomedical Engineering for Latin America, VII., 2016, Colombia. *IFMBE Proceedings 60*. Santiago de Cuba: Springer Nature Singapore Pte Ltd., 2017. p. 409–410. 91, 96
- TSANG, J. Y. S.; TSE, G. M. Molecular classification of breast cancer. *Advances in Anatomic Pathology*, v. 27, n. 1, p. 27–35, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000232>>. Acesso em: 11 fev 21. 17, 18, 19
- TUSMAN, G. et al. Model fitting of volumetric capnograms improves calculations of airway dead space and slope of phase iii. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, v. 23, n. 1, p. 197–206, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10877-009-9182-z>>. Acesso em: 12 abr 21. 92
- TYURYUMINA, E. Y.; NEZNANO, A. A. Consolidated mathematical growth model of the primary tumor and secondary distant metastases of breast cancer (compas). *PLoS ONE*, v. 13, n. 7, p. 1–16, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200148>>. Acesso em: 02 mar 21. 29, 31
- UICC. *GLOBOCAN 2020: New Global Cancer Data*. Global Cancer Control, 2020. Disponível em: <<https://cutt.ly/ukmha5l>>. Acesso em: 19 jan 21. 1
- VERSCHRAEGEN, C. et al. Modeling the effect of tumor size in early breast cancer. *Annals of Surgery*, v. 24, n. 2, p. 309–318, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/01.sla.0000150245.45558.a9>>. Acesso em: 04 mar 21. 29, 31
- VIALE, G. The current state of breast cancer classification. *Annals of Oncology*, v. 23, n. 1, p. x207–x210, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/annonc/mds326>>. Acesso em: 11 fev 21. 17, 18
- VILELA, M. J. et al. Determinação de padrões de crescimento de células em cultura. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 39, n. 1, p. 67–72, 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1676-24442003000100013>>. Acesso em: 10 abr 21. 4

WAKS, A. G.; WINER, E. P. Breast cancer treatment: A review. *Journal of the American Medical Association*, v. 321, n. 3, p. 288–300, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>>. Acesso em: 06 fev 21. 10, 16

WALTER, E.; PRONZATO, L. *Identification of Parametric Models: from experimental models*. 1ª. ed. [S.l.]: Springer, 1997. ISBN 978-3-540-76119-8. 89

WEI, H. Mathematical modeling of tumor growth: the MCF-7 breast cancer cell line. *Mathematical Biosciences and Engineering*, v. 16, n. 6, p. 6512–6535, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.3934/mbe.2019325>>. Acesso em: 01 mar 21. 29, 30

WHO. *Cancer Control: Knowledge into Action*. WHO Guide for Effective Programmes: Module 3: Early Detection., 2007. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43743/9241547338_eng.pdf;jsessionid=6EBF6017206E15EDB6A5C4B8B8C744AC?sequence=1>. Acesso em: 08 fev 21. 10, 14

WHO. *Cancer*. World Health Organization, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1>. Acesso em: 19 jan 21. 1

WHO. *Breast cancer now most common form of cancer: WHO taking action*. World Health Organization, 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/03-02-2021-breast-cancer-now-most-common-form-of-cancer-who-taking-action>>. Acesso em: 25 mar 21. 9

YIN, A. et al. A review of mathematical models for tumor dynamics and treatment resistance evolution of solid tumors. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol*, v. 8, p. 720–737, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/psp4.12450>>. Acesso em: 22 fev 22. 24

YOUSEF, A.; BOZKURT, F.; ABDELJAWAD, T. Mathematical modeling of the immune-chemotherapeutic treatment of breast cancer under some control parameters. *Advances in Difference Equations*, v. 2020, n. 696, p. 1–25, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13662-020-03151-5>>. Acesso em: 04 mar 21. 29, 33

YOUSEF, F. B. et al. Mathematical modeling of breast cancer in a mixed immune-chemotherapy treatment considering the effect of ketogenic diet. *The European Physical Journal Plus*, v. 135, n. 952, p. 1–23, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1140/epjp/s13360-020-00991-8>>. Acesso em: 04 mar 21. 29, 33

Apêndices

A Glossário

Neste apêndice são apresentados os significados dos principais termos relacionados à biologia tumoral e matemática que foram utilizados neste trabalho.

- **Angiogênese**

Processo de crescimento de novos vasos sanguíneos por brotamento a partir da vasculatura já existente. Também chamado de neoangiogênese em algumas circunstâncias.

- **Anticorpo monoclonal**

Proteína específica criada para ação em uma única região de um antígeno. Sempre produz os mesmos anticorpos.

- **Antígeno**

Molécula ou uma porção de molécula que pode induzir uma resposta imune adaptativa no corpo ou que pode se ligar a um anticorpo ou receptor de uma célula T.

- **Apoptose**

Morte celular controlada (também conhecida como suicídio celular ou morte celular programada) que tem por objetivo eliminar células danificadas, velhas ou indesejadas. É ativada através de enzimas caspases, que resultam na rápida fragmentação e fagocitose de uma célula.

- **Câncer**

Termo que abrange mais de 200 diferentes tipos de doenças malignas que apresentam controle anormal e impróprio da divisão celular, levando à crescimentos invasivos (que caracterizam os tumores) que podem se espalhar pelo corpo todo.

- **Carcinoma**

Forma de câncer que emerge das células epiteliais.

- **Célula matadoras naturais**

Linfócito que atua na defesa imune não específica, tendo como função a destruição de células infectadas por vírus ou que possam ser cancerígenas sem que estas expressem algum antígeno ativador da resposta imune específica.

- **Célula T**

Linfócito que se desenvolve no timo e é responsável pela resposta imune mediada por células através da produção de citocinas ou eliminação ativa de células infectadas. Sendo assim, a classe inclui células T citotóxicas, células T auxiliares e células T reguladoras.

- **Célula TCD8+**

Linfócito capaz de induzir a morte de células infectadas através de mecanismos citotóxicos. O CD8 é uma proteína encontrada em células T citotóxicas.

- **Ciclo celular**

Sequência ordenada de eventos pelos quais uma célula duplica seus cromossomos e, normalmente, seu conteúdo, dividindo-se em duas. Em células eucarióticas, o ciclo celular é dividido em 3 fases principais: intérfase, fase mitótica (ou fase M) e citocinese.

- **Derivada**

A derivada em um determinado ponto representa a taxa de variação instantânea de uma função y em relação à x , a variável independente, neste ponto. Corresponde ao coeficiente angular da reta tangente à curva y .

- **Dieta cetogênica**

Dieta com baixo teor de carboidratos, moderado teor de proteínas e alto teor de gordura. A redução do consumo de carboidratos coloca o organismo em um estado metabólico chamado cetose, onde na ausência de circulação de açúcar no sangue, a gordura armazenada nos corpos cetônicos começa a ser quebrada.

- **DNA**

Longa molécula em forma de escada (dupla hélice) composta por bases e moléculas de açúcares. A ordem dessas bases fornece instruções genéticas que a célula usa para o desenvolvimento de todas as moléculas dos seres vivos e de alguns vírus, além de transmitir características hereditárias.

- **EDF**

Equação Diferencial Fracionária. É uma generalização de equações diferenciais pela aplicação do cálculo fracionário, área da matemática que estuda o uso de potências de números reais ou complexos em operadores diferenciais e integrais.

- **EDO**

Equação Diferencial Ordinária. Possui dependência de apenas uma variável e é composta apenas por derivadas simples.

- **EDP**

Equação Diferencial Parcial. Possui dependência de duas ou mais variáveis e, consequentemente, possui derivadas parciais em relação a cada uma delas.

- **Efeito Allee**

Lei originada da ecologia populacional que relaciona conceitos de aglomeração, cooperação, benefícios e extinção, se aplicando à populações que sobrevivem de cooperação. Pode ser utilizado em modelos matemáticos de câncer pois implica na existência de um limiar de crescimento que pode ser explorado na terapêutica.

- **Erro quadrático médio**

É uma medida da qualidade de um estimador, definido pela média dos quadrados dos erros, ou seja, a diferença média quadrática entre os valores estimados e o valor real.

- **Espaço paramétrico**

Conjunto onde um determinado parâmetro toma valores.

- **Estadiamento**

Processo para determinar a localização e a extensão do câncer presente no corpo de uma pessoa.

- **Estimação de parâmetros**

Processo que tem por objetivo encontrar um conjunto de valores para os parâmetros que melhor representem o sistema real descrito pelo modelo matemático. Para isso, a comparação dos resultados obtidos pelas equações do modelo com as curvas geradas a partir de dados experimentais é feita, utilizando diferentes técnicas de ajuste.

- **Estradiol**

Parte ativa do hormônio sexual feminino estrogênio produzida nos ovários. É responsável pela regulação do ciclo menstrual, sendo essencial para o desenvolvimento e manutenção dos tecidos reprodutivos femininos.

- **Estrogênio**

Hormônio feminino cuja ação está relacionada com o controle da ovulação e com o desenvolvimento de características femininas. Existem quatro estrogênios principais em mulheres que têm atividade hormonal estrogênica: estrona, estradiol, estriol e estreol. Homens também possuem estrogênio, porém, em níveis mais baixos quando comparado às mulheres.

- **Estroma**

Tecido conjuntivo vascularizado que fornece o meio necessário (nutrição e sustentação) para o desenvolvimento de outras células dentro do tecido. Inclui fibroblastos, adipócitos, células endoteliais e vários imunócitos, bem como a matriz extracelular associada.

- **Fator de crescimento endotelial vascular - VEGF**

Proteína secretada que codifica ligantes que estão envolvidos na orquestração do crescimento de novos vasos sanguíneos durante o desenvolvimento embrionário e pós-natal.

Induz a proliferação, migração e permeabilidade das células endoteliais, além de estimular o surgimento de novos vasos sanguíneos próximos a tumores.

- **Gânglios linfáticos**

Também conhecidos como linfonodos, são glândulas que pertencem ao sistema linfático, responsáveis por filtrar a linfa (líquido que circula nos vasos linfáticos) recolhendo vírus, bactérias e outros organismos que podem provocar doenças.

- **Gene**

Região do DNA transcrita que carrega informações sobre uma característica hereditária particular para a célula produzir uma proteína ou RNA específico.

- **Genoma**

Conjunto de informações genéticas necessárias para construir um organismo.

- **HER2**

Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano. É um oncogene que tem sua expressão associada a progressão e evolução desfavorável do câncer de mama. Nesses casos, a proteína codificada está presente em níveis anormalmente elevados nas células malignas.

- **Hibridização**

Processo pelo qual duas fitas complementares de ácidos nucleicos formam uma dupla-hélice de DNA-DNA, DNA-RNA ou RNA-RNA, constituindo a base de uma técnica eficaz para a detecção de sequências específicas de nucleotídeos e determinação do grau de semelhança entre elas.

- **Hipótese**

Afirmção positiva, negativa ou condicional, ainda não testada, sobre determinado problema ou fenômeno. Normalmente é seguida de uma experimentação, podendo levar à verificação ou refutação desta hipótese.

- **Hipóxia**

Estado de tensão de oxigênio abaixo do normal.

- **Homeostase**

Condição onde o organismo é mantido em um equilíbrio quase constante que independe das alterações que ocorram no ambiente externo, tendo a capacidade de realizar suas funções adequadamente.

- **Linfócito**

Célula branca (ou glóbulo branco) do sangue que é responsável pela especificidade da resposta imune adaptativa. Existem três tipos principais: células B, células T e células NK,

que interagem diretamente com outras células efectoras do sistema imune e com células infectadas.

- **Linhagem celular**

População de células de origem animal ou vegetal adaptadas para crescer continuamente em meio de cultura.

- **Imuno-histoquímica**

Técnica que detecta e analisa antígenos em tecidos, através da reação de anticorpos específicos e uso de reagentes de cor (cromógenos).

- **Índice de massa corporal**

Medida de gordura corporal com base na altura e peso que se aplica a homens e mulheres adultos. Calculado pelo peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros.

- ***Machine Learning***

Área da ciência da computação que estuda algoritmos que se aprimoram automaticamente através do reconhecimento de padrões e da teoria do aprendizado computacional em inteligência artificial.

- **Matriz**

Na matemática, é um agrupamento retangular de números (reais ou complexos), chamados de entradas da matriz, com m linhas e n colunas.

- **MDR1**

Gene de resistência múltipla a drogas que é responsável pela expressão da glicoproteína-P. Essa glicoproteína é expressa em células cancerosas e tecidos normais, participando da função protetora do organismo contra uma grande variedade de substratos e influenciando a farmacocinética e dinâmica de alguns fármacos.

- **Menarca**

É o primeiro ciclo menstrual em mulheres, e constitui uma das últimas etapas da puberdade. Normalmente ocorre entre os 10 e 15 anos, podendo variar conforme o histórico familiar, estilo de vida, idade óssea, velocidade de crescimento, entre outros.

- **Menopausa**

Nome que se dá à última menstruação de uma mulher, que em geral ocorre entre os 45 e 55 anos. Ocorre durante o climatério, que é o processo de transição da fase reprodutiva (ciclo menstrual) para a fase não reprodutiva (pós-menopausa), onde há uma diminuição das funções ovarianas até que parem por completo.

- **Metabolismo**

Soma total de processos químicos que ocorrem em uma célula viva.

- **Metástase**

Distribuição de células cancerosas do seu local de origem para outros locais do corpo, onde um novo foco tumoral é formado sem ter ligação com o tumor original.

- **Método dos mínimos quadrados**

Técnica que tem por objetivo encontrar o melhor ajuste para um conjunto de dados, buscando minimizar a soma dos quadrados das diferenças entre o valor estimado e os dados observados.

- **Microambiente tumoral**

Ambiente ao redor do tumor que inclui vasos sanguíneos circundantes, matriz extracelular, fibroblastos, células imunes, entre outros.

- **Modelo**

No campo da ciência, representa uma idealização simplificada de um sistema ou fenômeno com o objetivo de descrever o mesmo, sem perder suas especificidades e características.

- **Mutação**

Alteração hereditária na sequência de nucleotídeos de um cromossomo. Pode ocorrer de maneira natural ou induzida por algum agente mutagênico.

- **Otimização**

Área da matemática dedicada ao estudo de problemas que buscam a maximização ou minimização de uma função objetivo através da escolha sistemática dos valores de variáveis reais ou inteiras dentro de um conjunto viável. A otimização é um critério que permite a busca de uma solução mais adequada entre diversas soluções alternativas.

- **p53**

Gene supressor de tumor que apresenta mutações em aproximadamente metade dos cânceres humanos. Esse gene codifica uma proteína de regulação gênica ativada por danos ao DNA e envolvida no bloqueio da progressão do ciclo celular.

- **Parâmetro**

Em matemática, é a grandeza que, podendo ser medida, permite apresentar as principais características de um conjunto. Ao parâmetro pode ser atribuído um único valor ou um intervalo determinado de valores, com o objetivo de identificar uma coleção de diferentes casos em um problema.

- **Parênquima**

Conjunto de células que formam a parte funcional de alguns órgãos.

- **Pontos de equilíbrio**

Em um sistema dinâmico contínuo, são os pontos onde a derivada é igual a zero. Podem

ser instáveis ou estáveis e representam soluções de equilíbrio em termos das equações diferenciais.

- **Princípio máximo (ou mínimo) de Pontryagin**

Princípio utilizado na teoria de controle ótimo para encontrar o melhor controle possível para a tomada de decisão em sistemas dinâmicos de um estado para outro. Esse princípio constitui uma condição necessária para a estratégia de controle que maximiza ou minimiza um dado funcional, admitindo possíveis restrições impostas sobre as variáveis de estado ou de controle.

- **Probabilidade**

Ramo da matemática que permite a análise das chances de um determinado evento ocorrer através de experimentos ou fenômenos aleatórios.

- **Processo iterativo**

Na matemática, processo que gera uma sequência de soluções aproximadas para resolver uma classe de problemas estabelecida. Inclui um critério de parada e o fornecimento de uma condição inicial, e é considerado convergente se a sequência correspondente converge dada essa condição.

- **Progesterona**

Hormônio feminino produzido a partir da puberdade pelo corpo lúteo e pela placenta, desempenhando um papel importante na regulação do ciclo menstrual e na manutenção da gestação.

- **Quiescência celular**

Estado fisiológico reversível onde as células param sua proliferação, mesmo na presença de condições favoráveis e estando metabolicamente ativas. É um dos mecanismos que os tumores conseguem contornar.

- **Regressão**

Função matemática que busca exprimir a relação funcional entre duas variáveis distintas. Existem vários tipos de regressão, que dependem da correlação entre os dados (Ex: regressão linear simples, regressão linear múltipla, entre outros).

- **Raiz do erro quadrático médio**

Medida da diferença entre valores estimados e valores reais. É calculado ao elevar ao quadrado as diferenças entre os pontos, somando-os, dividindo pelo número de pontos e, em seguida, obtendo a raiz quadrada desse resultado.

- **Resposta funcional**

Uma resposta funcional, em ecologia, corresponde à taxa de ingestão de um consumidor em função da densidade de um nutriente. Essa resposta está associada à resposta numérica,

que é a taxa de reprodução de um consumidor em função da densidade alimentar. No modelo presa-predador, à medida que o número de presas aumenta, a taxa de captura de presas por predador não pode aumentar indefinidamente. Com isso, a taxa de captura das presas é saturada quando a população das mesmas é relativamente grande.

- **Runge-Kutta**

Família de métodos iterativos de resolução numérica para a obtenção de soluções aproximadas de equações diferenciais ordinárias.

- **Senescência**

Estado de não-crescimento da célula no qual ela apresenta fenótipos celulares distintos e permanece viável por longos períodos, incapaz de proliferar novamente. É o processo natural de envelhecimento de um organismo.

- **Simplex**

Algoritmo criado para solucionar problemas de programação linear. Seu uso mais comum é para maximizar um resultado, encontrando o maior valor possível para um total.

- **Sinalização Autócrina**

Tipo de sinalização celular onde o mensageiro químico é produzido por uma célula e age nesta mesma célula, ou seja, o sinal é produzido por uma célula que também é a célula alvo.

- **Sistema dinâmico**

Sistema que evolui segundo uma regra que liga o estado presente ao estado inicial, ou seja, um fenômeno que evolui com o passar do tempo. Possui propriedades locais e globais e pode ser um modelo contínuo, discreto, de campo, de redes complexas ou de autômatos celulares.

- **Sistema imunológico**

Sistema composto por linfócitos e outras células do corpo responsáveis pela defesa do organismo contra infecções. Existem dois tipos de sistema imunológico nos vertebrados – inato e adaptativo. O processo de defesa do corpo através do sistema imunológico é chamado de resposta imune.

- **Telômero**

Estrutura que forma a extremidade de um cromossomo e impede o desgaste do material genético, mantendo a estabilidade estrutural do cromossomo.

- **Variável**

Símbolo que representa uma quantidade desconhecida ou não totalmente especificada que pode variar de acordo com outra quantidade. Pode ser classificada como dependente ou independente. Na modelagem matemática é representadas por letras.

- **Vetor**

Ente matemático que pode ser representado geometricamente como um segmento de reta ou flecha orientado nos espaços bi e tridimensionais.

B Estimação de Parâmetros

A estimação de parâmetros é um processo que utiliza dados amostrais para estimar parâmetros populacionais desconhecidos. No caso de problemas não lineares, é apresentado como um problema de otimização de uma função objetivo (BENEDITO, 2016; NAKANISHI; COOPER, 1974; WALTER; PRONZATO, 1997; K. MADSEN AND H.B. NIELSEN AND O. TINGLEFF, 2004; SILVA, 2010), onde buscamos encontrar um conjunto de valores para os parâmetros do modelo que melhor representem o sistema real a ser descrito. Neste apêndice, são apresentadas as ideias principais do processo de estimação linear e não linear e também alguns exemplos.

Para realizar a estimação, um conjunto de dados apropriados (por exemplo, crescimento de uma determinada linhagem celular) é necessário. Posteriormente, devemos assumir que esses dados obedecem uma lei de crescimento, ou seja, são descritos por algum modelo matemático (logístico, Gompertz, etc). A escolha depende das características inerentes aos dados experimentais e é necessário obtermos também a solução do modelo escolhido, seja analiticamente (se possível) ou numericamente. Com essa solução, um ajuste de curva é realizado, aproximando a mesma aos dados experimentais. Ao fazer esse ajuste, temos um erro associado, que pode ser descrito por uma função. Assim, o objetivo passa a ser a minimização dessa função erro (também denominada função objetivo) utilizando diferentes métodos e/ou algoritmos. Existem alguns métodos numéricos para minimização de funções e a maioria dos softwares matemáticos possuem rotinas específicas para isso (DE PILLIS; RADUNSKAYA, 2014).

B.1 Caso linear

Os mínimos quadrados constituem um método de otimização que minimiza a soma dos quadrados dos desvios e permite determinar os parâmetros de um modelo matemático através de valores dessa função em pontos discretos de um intervalo (BRAND; JOHNSON, 1992; RUGGIERO; LOPES, 2000; LIMA, 2009). Seja $f(x)$ a função que representa os dados experimentais e pertencentes à um intervalo $[a, b]$. O ajuste de curvas consiste em escolher n funções $g_1, g_2, \dots, g_n$ e obter n constantes $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n$ tal que

$$\phi(x) = \alpha_1 g_1(x) + \alpha_2 g_2(x) + \dots + \alpha_n g_n(x) \quad (\text{B.1})$$

se aproxime de $f(x)$, segundo critérios escolhidos. A técnica dos mínimos quadrados linear fornece valores para os α' s, dados os m pontos e as n funções $g_n(x)$, de tal forma que a soma dos quadrados dos desvios

$$\sum_{k=1}^m d_k^2 = \sum_{k=1}^m ((f(x_k) - \phi(x_k))^2 \quad (\text{B.2})$$

é mínima. Ou seja, buscamos minimizar a função

$$\begin{aligned} F(\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n) &= \sum_{k=1}^m [f(x_k) - \phi(x_k)]^2, \\ &= \sum_{k=1}^m [f(x_k) - (\alpha_1 g_1(x_k) + \alpha_2 g_2(x_k) + \dots + \alpha_n g_n(x_k))]^2. \end{aligned} \quad (\text{B.3})$$

A função F é uma função limitada inferiormente e portanto possui um ponto de mínimo local que pode ser determinado pelo teste da primeira derivada.

Um sistema de equações também pode ser convertido em um problema de minimização, possibilitando a obtenção dos parâmetros α' s. Dado um sistema

$$f_1(x) = 0, f_2(x) = 0, \dots, f_n(x) = 0, \quad (\text{B.4})$$

com $x = (x_1, x_2, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n$, definimos

$$p(x) = [f_1(x)]^2 + [f_2(x)]^2 + \dots + [f_m(x)]^2 = \|f(x)\|^2, \quad (\text{B.5})$$

em que $\|\cdot\|$ representa a norma euclidiana no $\mathbb{R}^n$. Como $p(x) \geq 0$ para todo x se $p(x^*) = 0$, então x^* é solução do sistema B.4. Assim, o valor mínimo de $p(x)$ é igual a zero e só é alcançado se $x = x^*$ for solução do sistema.

Um sistema de equações lineares da forma $Ax = b$ também pode ser resolvido através do método dos mínimos quadrados. A solução é dada por $x^* \in \mathbb{R}^n$, que minimiza a norma euclidiana $\|Ax - b\|$. Se o sistema possuir uma solução, o mesmo pode ser resolvido através da eliminação gaussiana. Caso não tenha uma solução exata, o método dos mínimos quadrados resulta num vetor x^* , que representa a solução mais próxima possível do sistema (LIMA, 2009). Ou seja, dado $Ax = b$, temos

$$(A^T A)x = A^T b, \quad (\text{B.6})$$

$$x^* = (A^T A)^{-1} A^T b. \quad (\text{B.7})$$

Se a matriz A for quadrada e invertível, então $(A^T A)^{-1} = A^{-1}(A^T)^{-1}$ e dessa forma, $x^* = A^{-1}b$.

B.2 Caso não linear

Nesta seção, apresentamos alguns métodos numéricos de ajuste de funções não lineares pelo método dos mínimos quadrados. Um exemplo de estimação disponível em [de Pillis e Radunskaya \(2002\)](#), que utiliza um conjunto de dados de crescimento tumoral de um linfoma de células do manto (LCM) em ratos com a medula óssea comprometida também é apresentado, além de exemplos de simulações computacionais e ajuste de modelos de EDO's ([BENZEKRY et al., 2015](#); [TORRES et al., 2017](#)).

O ajuste de curvas se torna mais complexo em casos onde há mais parâmetros e dados disponíveis envolvidos, sendo necessário fazer o uso de um sistema de equações que, na maioria das vezes, é não linear. Assim, é necessário linearizar o problema através de alguma transformação conveniente ([RUGGIERO; LOPES, 2000](#)) e nesse caso, os parâmetros obtidos não serão ótimos, já que o ajuste não é realizado com o sistema original, podendo invalidar todo o processo de estimação. Para contornar o problema, existem métodos numéricos específicos que buscam o ajuste de funções não lineares pelo método dos mínimos quadrados através de processos iterativos, onde a partir de um vetor inicial $\mathbf{x}_0$, uma sequência de vetores $\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_n$ é obtida e pode convergir para a solução $\mathbf{x}^*$ ([RUGGIERO; LOPES, 2000](#); [BENATTI, 2017](#); [K. MADSEN AND H.B. NIELSEN AND O. TINGLEFF, 2004](#)). Alguns deles são apresentados a seguir.

B.2.1 Método de Newton

O método de Newton determina a cada iteração, a solução da aproximação linear da função. Ou seja, conhecido um $\mathbf{x}^{(k)}$, o método define $\mathbf{x}^{(k+1)}$ como sendo a solução de um sistema linear, partindo das derivadas parciais do sistema não linear $F(x)$ ([RUGGIERO; LOPES, 2000](#); [K. MADSEN AND H.B. NIELSEN AND O. TINGLEFF, 2004](#)). Assim,

$$L_k(x) = F(\mathbf{x}^{(k)}) + J(\mathbf{x}^{(k)})(\mathbf{x} - \mathbf{x}^{(k)}) = 0. \quad (\text{B.8})$$

Nesse caso, $\mathbf{x}^{(k+1)}$ é tal que:

$$L_k(x) = 0 \Leftrightarrow J(\mathbf{x}^{(k+1)})(\mathbf{x}^{(k+1)} - \mathbf{x}^{(k)}) = -F(\mathbf{x}^{(k)}), \quad (\text{B.9})$$

em que L é a aproximação linear de uma função não linear e J é a matriz jacobiana do sistema não linear $F(x)$. Se denotarmos $(\mathbf{x}^{(k+1)} - \mathbf{x}^{(k)})$ por $\mathbf{s}^{(k)}$ temos que $\mathbf{s}^{(k)}$ é a solução do sistema auxiliar dado em [B.11](#), onde

$$\mathbf{x}^{(k+1)} = \mathbf{x}^{(k)} + \mathbf{s}^{(k)}, \quad (\text{B.10})$$

e

$$J(\mathbf{x}^{(k)})\mathbf{s}^{(k)} = -F(\mathbf{x}^{(k)}). \quad (\text{B.11})$$

Como todo método iterativo, existem critérios de parada para verificar se $\mathbf{x}^{(k)}$ é uma aproximação aceitável para a solução exata do sistema. A cada iteração, o método de Newton requer a resolução do sistema dado em [B.11](#) e também a avaliação da matriz jacobiana, o que torna o mesmo

caro computacionalmente. Porém, um atrativo reside no fato de que sob condições adequadas envolvendo $\mathbf{x}^{(0)}$, $F(x)$ e $J(x)$, a sequência gerada pelo método $\mathbf{x}^{(k)}$ converge para solução exata $\mathbf{x}^*$ com taxa quadrática (RUGGIERO; LOPES, 2000). Vale ressaltar que caso $F(x)$ possua diversos mínimos, $\mathbf{x}^*$ irá depender do valor inicial de $\mathbf{x}^0$.

B.2.2 Método de Gauss-Newton

O método de Gauss-Newton também pode ser utilizado na resolução de sistemas não lineares, quando a aplicação dos mesmos se reduzem a um problema de mínimos quadrados (SOUZA, 2016). Possui baixo custo computacional quando comparado ao método de Newton e em alguns casos especiais também pode apresentar convergência quadrática. A ideia principal é substituir um problema de mínimos quadrados não linear por uma sequência de problemas lineares, cujas soluções convergem para a solução do problema original (TUSMAN et al., 2009). Para isso, uma expansão da função por série de Taylor de 1ª ordem (LIMA, 2009) é realizada. O sistema é construído considerando uma função objetivo de minimização F e a equação B.3 (não linear) do método dos mínimos quadrados, obtendo assim

$$F_i - \phi_i = \frac{\partial \phi(x_i)}{\partial \alpha_0} \Delta \alpha_0 + \frac{\partial \phi(x_i)}{\partial \alpha_1} \Delta \alpha_1 + e_i, \quad (\text{B.12})$$

em que α_0 e α_1 são os dois parâmetros a serem estimados e e_i representa o erro associado ao ajuste. Esse sistema pode ser escrito na forma matricial

$$R = J \times \Delta \alpha + E, \quad (\text{B.13})$$

onde R é a matriz de resíduos, J é a matriz jacobiana e E a matriz de erros. Assim,

$$J^t \times R = J^t \times J \times \Delta \alpha. \quad (\text{B.14})$$

O vetor das constantes $[\alpha_0, \alpha_1]^t$ é obtido através do vetor inicial $\alpha^{(0)}$, fazendo iterações e atualizando por:

$$\Delta \alpha = (J^t \times J)^{-1} \times (J^t \times R). \quad (\text{B.15})$$

O método é bem definido desde que $J^t \times J$ seja invertível, caso contrário pode apresentar singularidades nessa expressão. Além disso, problemas de convergência podem surgir se a condição inicial não estiver suficientemente próxima da solução, assim como no método de Newton. Em casos como esse, o método de Levenberg-Marquardt se torna uma boa alternativa (TUSMAN et al., 2009), já que altera a diagonal principal da matriz $(J^t \times J)$ pela inserção do parâmetro lambda na forma $(J^t \times J - \lambda I)$, onde I é a matriz identidade, para tentar garantir que a matriz não seja singular.

B.2.3 O método de Levenberg-Marquardt

O método de Levenberg-Marquardt foi proposto inicialmente por [Levenberg \(1944\)](#) e aprimorado por [Marquardt \(1963\)](#). Assim como os métodos de Newton e Gauss-Newton, é iterativo, ou seja, dada uma condição inicial $\mathbf{x}^0$, produz uma sequência de vetores $x^1, x^2, \dots, x^{(n)}$ que convergem para um mínimo local da função a ser ajustada.

É semelhante ao método de Gauss-Newton e a principal diferença reside no fato de que há a introdução de um fator de amortecimento λ na equação [B.15](#). [Levenberg \(1944\)](#) propôs inicialmente a introdução desse parâmetro λ na diagonal principal de $J^t \times J$:

$$\Delta\alpha = (J^t \times J - \lambda I)^{-1} \times (J^t \times R). \quad (\text{B.16})$$

[Marquardt \(1963\)](#) aprimorou o método provando que para todo $\lambda > 0$, $(J^t \times J - \lambda I)$ é positivamente definida, o que implica que a equação acima está numa direção de descida. Seu uso é uma alternativa quando a aproximação dada pelo método de Gauss-Newton é imprecisa e/ou leva a um problema de mínimos quadrados lineares que está mal condicionado ([LIMA, 2009](#)). O parâmetro λ é denominado parâmetro de Levenberg-Marquardt ou *damping* e a escolha de seu valor inicial deve estar relacionada ao tamanho dos elementos em [B.16](#). O mesmo é atualizado a cada iteração, influenciando na direção do método e também no tamanho do passo dessa iteração ([BENATTI, 2017](#)).

Assim como no caso linear, existem rotinas em softwares matemáticos já implementadas para lidar com casos de mínimos quadrados não lineares, como a *lsqnonlin*^{1 2} e a *lsqcurvefit*^{3 4}, disponíveis no MATLAB e Octave. Ambas resolvem problemas de ajuste de curva de mínimos quadrados não lineares da forma

$$\min_x ||f(x)||_2^2 = \min(f_1^2(x) + f_2^2(x) + \dots + f_n(x)^2) \quad (\text{B.17})$$

e utilizam o mesmo algoritmo. No caso da *lsqnonlin* é necessário inserir a função objetivo a ser minimizada com os respectivos limites inferior e superior nos componentes de $\mathbf{x}$. Além disso, a equação ou o sistema de equações a ser resolvido também devem ser inseridos. Assim, através dos dados fornecidos, da função objetivo e da estimativa inicial $\mathbf{x}^0$, a rotina encontra um mínimo da soma dos quadrados e retorna um vetor (ou matriz) de valores estimados. Algumas opções de otimização também podem ser adicionadas ao ajuste. No caso da *lsqcurvefit*, ao invés de calcular a soma dos quadrados, é necessário inserir a função definida pelo usuário para calcular a função de valor vetorial.

¹ <https://www.mathworks.com/help/optim/ug/lsgnnonlin.html>

² <https://octave.sourceforge.io/optim/function/lsgnnonlin.html>

³ <https://www.mathworks.com/help/optim/ug/lsgcurvefit.html>

⁴ <https://octave.sourceforge.io/optim/function/lsgcurvefit.html>

B.2.4 Exemplo I

Utilizando os dados de Kuznetsov et al. (1994), de Pillis e Radunskaya (2002) apresentam um exemplo de problema de estimação de parâmetros, onde buscaram minimizar

$$D = \sum_{i=1}^n (x(t_i) - \hat{d}_i)^2, \quad (\text{B.18})$$

em que $\hat{d}_i$ representa os dados experimentais de crescimento tumoral dos ratos e $x(t_i)$ é a solução do modelo no tempo t_i , que pode ser obtida resolvendo a equação diferencial analiticamente (obtendo um $x(t)$ para todos os valores de t) ou numericamente (tendo $x(t)$ apenas para valores de t especificados). Os dados mostram o crescimento normal do tumor na ausência de uma resposta imune, possibilitando o uso de modelos de crescimento como o de Gompertz ou o logístico. de Pillis e Radunskaya (2002) escolheram a equação logística unidimensional para o ajuste,

$$\frac{dx}{dt} = ax(1 - bx), \quad (\text{B.19})$$

que é resolvida analiticamente:

$$\frac{1}{x(1 - bx)} dx = a dt \implies \int \frac{1}{x(1 - bx)} dx = \int a dt, \quad (\text{B.20})$$

$$\implies x = \frac{Ce^{at}}{1 + bCe^{at}} = \frac{1}{Ce^{-at} + b}. \quad (\text{B.21})$$

Considerando $x(0) = x_0$ e substituindo na solução,

$$x_0 = \frac{1}{C + b} \implies C = \frac{1}{x_0} + b. \quad (\text{B.22})$$

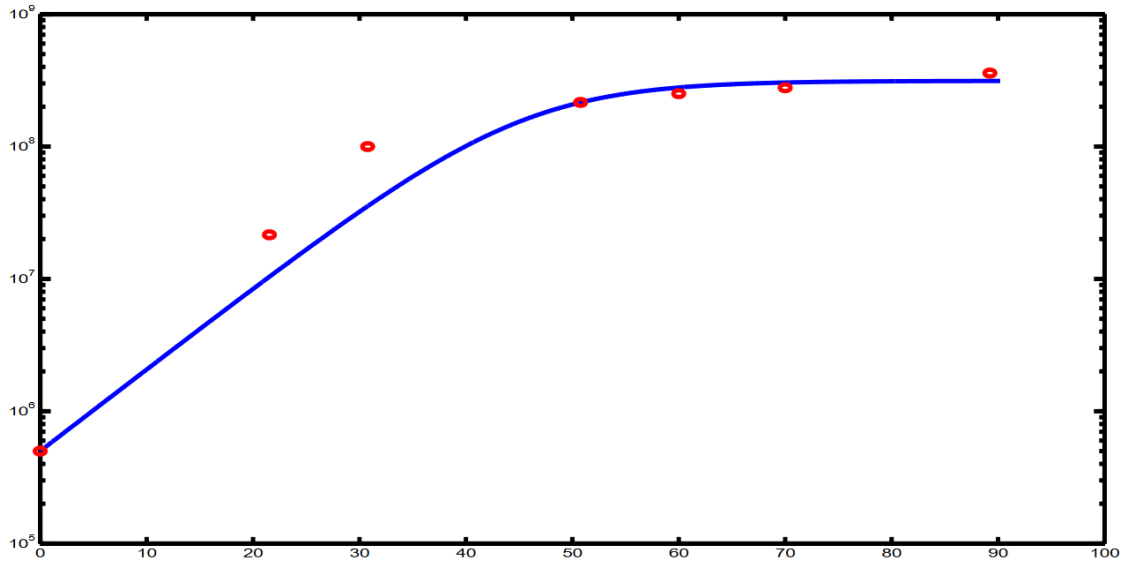
Tendo a solução da EDO, o objeto era minimizar D . Analiticamente, para encontrarmos um mínimo basta diferenciar a solução em relação aos parâmetros, encontrando os zeros e determinando quais zeros correspondem aos mínimos de D (RUGGIERO; LOPES, 2000). de Pillis e Radunskaya (2002) mostraram que a minimização pode ser feita numericamente, utilizando rotinas de softwares matemáticos já implementadas, como a *fminsearch* disponível no MATLAB⁵ e Octave⁶ para ajustar os dados experimentais pela equação B.21 e estimar os parâmetros a e b , utilizando o primeiro ponto no conjunto de dados como condição inicial. Essa rotina utiliza o método de Nelder-Mead e tem como argumentos o nome da função a ser minimizada, a função distância $F(\alpha_n)$ (onde seu primeiro argumento deve conter os parâmetros desconhecidos), as condições iniciais para os parâmetros a serem ajustados e os dados reais. Assim, é possível obter o vetor que armazena os valores de minimização e também o vetor da própria função avaliada nesses valores de minimização. de Pillis e Radunskaya (2002) utilizaram essa rotina para

⁵ <https://www.mathworks.com/help/matlab/ref/fminsearch.html>

⁶ <https://octave.sourceforge.io/octave/function/fminsearch.html>

realizar o ajuste de curvas, como visto na Figura 19, e os parâmetros estimados foram $a = 0,14$ e $b = 3,18 \times 10^{-9}$.

Figura 19 – Comparação do modelo logístico ajustado aos dados reais de Kuznetsov et al. (1994).
Fonte: de Pillis e Radunskaya (2002)



B.2.5 Exemplo II

Um exemplo de estimação utilizando a rotina *lsqcurvefit* é apresentado em Benzekry et al. (2015). Os dados utilizados estão disponíveis em Benzekry et al. (2014) e tratam de diâmetros de tumores implantados por via subcutânea em dois grupos de camundongos. O modelo possui duas EDO's tendo como variáveis o volume tumoral (V) e a capacidade de suporte das células (K), além de duas condições iniciais e a dependência de três parâmetros que representam a cinética de proliferação das células cancerosas, a estimulação e também a inibição do suporte estromal.

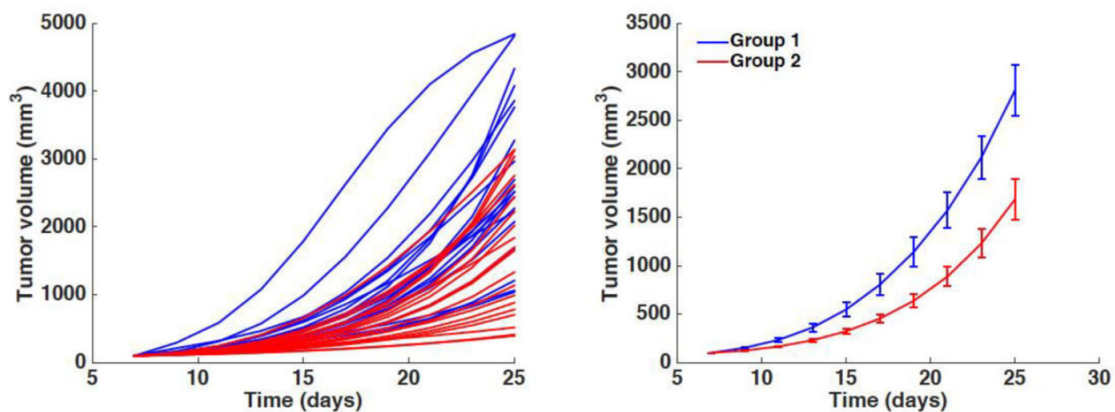
$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = aV \ln\left(\frac{K}{V}\right), \\ \frac{dK}{dt} = bV - dV^3K, \\ V(t_0) = V_0, \\ K(t_0) = K_0. \end{cases} \quad (\text{B.23})$$

As soluções numéricas do modelo foram ajustadas às medições experimentais do volume do tumor em vários instantes de tempo para estimar os melhores valores para o conjunto de parâmetros, sendo feitos em um primeiro momento de forma individual para cada camundongo de um dos dois grupos e, posteriormente em conjunto, como mostrado na Figura 20. Para isso, os dados foram importados ao MATLAB e uma exploração do espaço paramétrico foi necessária para

determinar uma estimativa de parâmetro inicial, pois caso contrário, poderiam surgir problemas de identificabilidade (onde vários conjuntos de parâmetros produzem soluções quase iguais). Foi preciso também definir o modelo de variância do erro a ser empregado (já que existe uma incerteza nos dados) e por fim, o ajuste foi feito utilizando uma função de minimização, nesse caso, a *lsqcurvefit*. A adequação do ajuste foi verificada através de uma inspeção visual das curvas simuladas comparadas com os dados e também através do cálculo do coeficiente de determinação (R^2), uma métrica usual de adequação que quantifica quão melhor é o modelo em explicar os dados em comparação apenas com a média.

Figura 20 – Simulações do modelo para ambos os grupos. Na esquerda, todas as simulações individuais correspondentes a cada conjunto de parâmetros ajustados específicos do animal. Na direita, as curvas de crescimento médio (média $\pm$ erro padrão).

Fonte: Benzekry et al. (2015).



Através do mesmo sistema de equações e utilizando dados experimentais de tumores de Ehrlich e fibrossarcoma Sa-37 disponíveis em Ciria et al. (2004), um outro exemplo de ajuste de curvas e estimação de parâmetros é apresentado em Torres et al. (2017), visando uma melhoria na rejeição de mínimos locais. O estudo utilizou o método de Nelder-Mead para gerar 1.000 valores de parâmetros iniciais aleatórios usando o *Python*, e os resultados foram comparados com o método de Levenberg-Marquardt. A solução numérica do modelo foi feita através da função *odeint* e a função *fmin* foi usada para o ajuste de dados através do método Nelder-Mead, que se baseia na avaliação iterativa de uma função nos vértices de um simplex, escolhendo conforme os melhores pontos são encontrados (NELDER; MEAD, 1965). O método está incluído no módulo *scipy.optimize* do *Python*, que fornece algoritmos úteis para a minimização de funções.