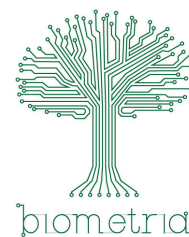




Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Instituto de Biociências – Câmpus de Botucatu
Programa de Pós-graduação em Biometria



Modelagem matemática e simulação computacional do crescimento tumoral sob a inserção da quimioterapia e imunoterapia

Paulo Felipe Toro

Botucatu
2022

Paulo Felipe Toro

Modelagem matemática e simulação computacional do crescimento tumoral sob a inserção da quimioterapia e imunoterapia

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de 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. Fernando Luiz Pio dos Santos

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

Toro, Paulo Felipe.

Modelagem matemática e simulação computacional do crescimento tumoral sob a inserção da quimioterapia e imunoterapia / Paulo Felipe Toro. - Botucatu, 2022

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

Orientador: Fernando Luiz Pio dos Santos

Capes: 10104003

1. Câncer. 2. Análise matemática. 3. Equações diferenciais ordinárias. 4. Runge-Kutta, Fórmulas de. 5. Otimização matemática.

Palavras-chave: Análise matemática; Câncer; Otimização; Runge-Kutta; Sistemas de Equações Diferenciais Ordinárias.

Dedico este trabalho aos meus pais, Luiz Paulo e Marciana, e ao meu irmão Arthur Felipe, por terem me apoiado em todos os momentos e serem minha fonte de inspiração.

Agradecimentos

Aos meus pais, Marciana e Luiz Paulo, sem o apoio de vocês, nada disso seria possível. Obrigado por estarem sempre presentes, mesmo com a distância física. Serei eternamente grato por tudo o que me ensinaram, por fazerem o possível e o impossível para me apoiarem em tudo o que eu me proponho a fazer.

Ao meu irmão, Arthur Felipe, que me orgulha tanto por tamanha maturidade sendo apenas uma criança. Agradeço por me incentivar a estudar mesmo quando estava em casa, cansado, e mesmo assim tinha que sanar toda sua curiosidade em saber o que significavam aqueles gráficos que eu estava fazendo.

Ao meu avô, Zé, e ao meu tio, Rosca, (*in memoriam*) que lutaram fortemente contra o câncer até o último momento. Vocês me acompanharam durante toda a minha vida acadêmica e sei que, de alguma forma, estarão presentes no dia da minha defesa.

Ao meu ex orientador do TCC, Prof. Luiz Fernando, que me apoiou e me incentivou a entrar na pós-graduação em matemática aplicada.

Ao meu orientador, Prof. Fernando Pio, que me acompanhou desde o curso de verão e aceitou minha proposta de pesquisa na nossa primeira conversa. Obrigado por todo o suporte nesses dois anos, por todas as reuniões semanais, pelas correções e apontamentos nos nossos trabalhos. Tenho muito orgulho de ter passado esse tempo aprendendo com você.

Aos meus colegas do grupo de pesquisa, Matheus, Lyra e Frank, pelas nossas reuniões e discussões com a orientação do Prof. Fernando.

Aos meus amigos do departamento, em especial ao Avaré e à Agda, por todas as discussões e apoio nas simulações computacionais.

À CAPES, pela concessão de bolsa de estudo durante toda minha permanência na pós-graduação em Biometria.

*(...) Valeu a pena? Tudo vale a pena
Se a alma não é pequena.
Quem quer passar além do Bojador
Tem que passar além da dor. (...)
Fernando Pessoa*

Resumo

Câncer é um problema de saúde pública que afeta a população mundial, cuja incidência vem aumentando a cada ano. Uma das formas de tratamento comumente utilizada é a quimioterapia. Outro tipo de tratamento que tem ganhado espaço na ciência é a imunoterapia. Este trabalho busca entender a dinâmica do crescimento tumoral dada uma combinação destes tratamentos. O modelo proposto é composto por um sistema não-linear de Equações Diferenciais Ordinárias acopladas. Os pontos de equilíbrio do modelo foram obtidos e analisados via teoria de estabilidade local. O problema do tratamento ótimo associado ao problema direto foi estabelecido e resolvido por uma estratégia de otimização não-linear. Simulações computacionais da dinâmica tumoral foram realizadas, considerando diferentes cenários estabelecidos em relação aos tratamentos, variando-se os tipos, as doses aplicadas e as combinações possíveis entre si. Os resultados numéricos das simulações foram obtidos pelo método numérico de Runge-Kutta de quarta-ordem. A análise matemática e os resultados numéricos possibilitaram a compreensão dos cenários e aquele com a combinação dos tratamentos foi indicado como o mais promissor. Neste estudo, o problema do tratamento ideal foi também estabelecido e resolvido, possibilitando melhores resultados para o tratamento contínuo no tempo observado.

Palavras-chave: Análise Matemática, Anticorpos monoclonais, Câncer, Otimização, Runge-Kutta, Sistemas de Equações Diferenciais Ordinárias, Soluções Numéricas.

Abstract

Cancer is a public health problem that affects the world population and its incidence is increasing every year. One of the commonly used forms of treatment is chemotherapy. Another type of treatment that has gained space in science is immunotherapy. This work seeks to understand the tumor growth dynamics, considering a combination of treatments. The proposed model is composed of a nonlinear system of coupled Ordinary Differential Equations. Equilibrium points of the model were obtained via local stability theory. The optimal treatment problem associated with the direct problem was established and solved by a nonlinear optimization strategy. Computational simulations of tumor dynamics were performed, considering different scenarios established in relation to treatments, varying the types, the doses applied and the possible combinations between them. The results of the simulations were obtained by the fourth-order Runge-Kutta numerical method. Mathematical analysis and numerical results made it possible to understand the scenarios and the one with the combination of treatments was indicated as the most promising. In this study, the problem of the optimal treatment was also established and solved, making it possible to indicate better results for the continuous treatment in the observed time.

Keywords: Cancer, Mathematical Analysis, Monoclonal Antibodies, Numerical Solutions, Optimization, Ordinary Differential Equation Systems, Runge-Kutta.

Lista de figuras

Figura 1 – Relação entre o tamanho e o número de células que compõem a massa tumoral (WEINBERG, 2008).	3
Figura 2 – Diagrama dos trabalhos que passaram pela revisão sistemática.	10
Figura 3 – Progressão tumoral ao longo do tempo, sem a inserção de tratamentos. Condições iniciais: $T(0) = 2,4 \times 10^{10}$ células tumorais e $N(0) = 1 \times 10^{12}$ células normais. Passo no tempo em dias $h = 10^{-2}$ para o método de R-K de quarta-ordem e tempo total da simulação de 4.000 dias.	26
Figura 4 – Estabilidade local de P_2 . Tempo total de simulação de 15.000 dias; passo no tempo $h = 10^{-2}$ para o método de R-K de quarta-ordem.	27
Figura 5 – Retrato de fase $T \times N$. Condições iniciais de T e N variando ambas de $1,0 \times 10^{11}$ a $3,0 \times 10^{11}$. Passo no tempo $h = 10^{-2}$ para o método de R-K de quarta-ordem e tempo total da simulação de 15.000 dias.	28
Figura 6 – Dinâmica das populações de células com $q = 10$ mg/dia e $g = 2,7$ mg/dia. Condições iniciais: $T(0) = 2,4 \times 10^{10}$ células tumorais, $N(0) = 1 \times 10^{12}$ células normais, $Q(0) = 0$ mg e $I(0) = 0$ mg. Passo no tempo $h = 10^{-2}$ para o método de R-K de quarta-ordem e tempo total da simulação de 50.000 dias.	28
Figura 7 – Cenário 1: Progressão tumoral durante a inserção da quimioterapia. Condições iniciais: $T(0) = 2,4 \times 10^{10}$ células tumorais, $N(0) = 1 \times 10^{12}$ células normais e $Q(0) = 0$ mg.	30
Figura 8 – Cenário 2: Dinâmica tumoral durante a inserção da imunoterapia. Condições iniciais: $T(0) = 2,4 \times 10^{10}$ células tumorais, $N(0) = 1 \times 10^{12}$ células normais e $I(0) = 0$ mg.	31
Figura 9 – Cenário 3: Dinâmica tumoral durante a inserção da quimioterapia e imunoterapia simultaneamente. Condições iniciais: $T(0) = 2,4 \times 10^{10}$ células tumorais, $N(0) = 1 \times 10^{12}$ células normais, $Q(0) = 0$ mg e $I(0) = 0$ mg.	32
Figura 10 – Variação dos agentes farmacológicos ao longo do tempo no regime de aplicação do cenário 3. Na Figura 10(a) foram aplicadas 4 sessões de quimioterapia e na Figura 10(b), 34 sessões. Em ambos os tratamentos, os ciclos foram de 21 em 21 dias.	33
Figura 11 – Comparação do efeito dos tratamentos sob o uso de dois tempos de duração da imunoterapia em combinação com a quimioterapia.	34
Figura 12 – Comparação entre a dinâmica tumoral com e sem o controle ótimo. Condições iniciais: $T(0) = 2,4 \times 10^{10}$ células tumorais, $N(0) = 1 \times 10^{12}$ células normais, $Q(0) = 0$ mg e $I(0) = 0$ mg. Tempo total da simulação de 10.000 dias.	41
Figura 13 – Evolução da função de desempenho, J , ao longo das interações.	42
Figura 14 – Variação de u_1 e u_2 ao longo do tempo.	42

Lista de tabelas

Tabela 1 – Dados extraídos dos artigos selecionados na revisão.	15
Tabela 2 – Descrição dos parâmetros e valores adotados nas simulações.	25

Lista de abreviaturas e siglas

CSCs	Células-tronco Cancerosas
DCs	<i>Dendritic Cells</i> (Células dendríticas)
DCCs	Células Cancerosas Diferenciadas
EDO	Equação Diferencial Ordinária
EDP	Equação Diferencial Parcial
FBSM	<i>Forward–Backward Sweep Method</i>
FOCP	Problema de Controle Ótimo Fracionário
IgG4	Imunoglobulina G4
LCIS	Localização de Conjuntos Compactos Invariantes
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MPC	Controlador Preditivo baseado em Modelo
NK	<i>Natural Killer</i> (Exterminadoras naturais)
PD-1	<i>Programmed Death 1</i> (Proteína de morte celular programada 1)
PD-L1	<i>Programmed Death Ligand 1</i> (Ligante de morte celular programada 1)
PMP	<i>Pontryagin's maximum principle</i> (Princípio do Máximo de Pontryagin)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>

Sumário

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Aspectos biológicos	1
1.2	Quimioterapia	3
1.3	Imunoterapia	5
2	MODELAGEM MATEMÁTICA DA DINÂMICA TUMORAL . . .	7
2.1	Revisão bibliográfica	7
2.2	Modelo matemático	17
3	ANÁLISE DO MODELO E SIMULAÇÕES COMPUTACIONAIS	19
3.1	Análise de estabilidade local	19
3.2	Simulações Computacionais	24
3.2.1	Tratamentos contínuos	26
3.2.2	Tratamentos em ciclos	29
3.2.3	Conclusões	34
4	CONTROLE ÓTIMO	36
4.1	Formulação do problema	36
4.2	Condições necessárias para a otimalidade	37
4.3	Caracterização do par de controle ótimo	38
4.4	Resultados e discussão	40
4.5	Sugestões de trabalhos futuros decorrentes deste estudo	43
5	CONCLUSÃO	44
	Referências	45
	Apêndices	50
	APÊNDICE A – ESTRATÉGIAS DE BUSCA	51

1 Introdução

Este trabalho visa estabelecer uma modelagem matemática que descreva a dinâmica do desenvolvimento e tratamento tumoral. Apresentam-se a seguir uma breve descrição dos aspectos biológicos envolvidos na dinâmica tumoral, bem como as intervenções clínicas consideradas na modelagem.

1.1 Aspectos biológicos

A palavra “câncer” origina-se do grego *karkínos* e significa caranguejo ou garras (BISPO, 2017). Este nome foi dado por Hipócrates, fazendo referência à semelhança entre a forma de um caranguejo e o formato das manchas que atualmente conhecemos como melanoma. É um termo geral que, em suma, refere-se a um crescimento exacerbado de células e, por isso, é utilizada coloquialmente como sinônimo de tumor e/ou neoplasia. Entretanto, essas nomenclaturas possuem significados biológicos distintos. Em termos matemáticos, todo câncer é uma neoplasia maligna e toda neoplasia maligna é um tumor. A volta não é recíproca.

Um tumor sólido é definido como uma lesão, isso é, um aumento de volume observado numa parte qualquer do corpo. Quando o tumor se dá por crescimento do número de células, este é chamado neoplasia - do grego *neo* (novo) *plasia* (formação) - que pode ser classificada em benigna ou maligna (BRASIL, 2020). Esta classificação pode ser feita por meio de uma série de características específicas que as distinguem. Quando a neoplasia não causa infiltração local, não se desloca para outros sítios, é mais homogênea internamente e possui uma cápsula que a envolve, essa é dita uma neoplasia benigna. Entretanto, quando o aglomerado de células possui um comportamento mais agressivo, formato irregular assimétrico, não preserva a diferenciação tecidual e possui capacidade de irradiar para outros sítios (metástase), caracteriza-se como uma neoplasia maligna. Em síntese, um câncer é definido como um aumento exacerbado no número de células, agravado pela disparidade entre a proliferação e a morte celular. Se não tratado, essa população de células pode adquirir capacidade de invadir outros tecidos e metastizar, causando sérios danos ao indivíduo, inclusive a morte (RUDDON, 2007).

A abordagem mais utilizada na caracterização de um câncer está apoiada na citologia e na histologia, ou seja, nos tipos células e nos tecidos de que o tumor é derivado. Os cânceres derivados do tecido conectivo ou de células musculares são denominados sarcomas. Carcinomas

são os tumores derivados de células epiteliais, sendo o tipo de câncer mais comum em humanos. Os demais tipos de cânceres incluem as várias leucemias e linfomas, pois não se enquadram em nenhuma das duas categorias citadas anteriormente (ALBERTS et al., 2010).

Entender o microambiente tumoral é fundamental para propor uma intervenção clínica eficiente e até mesmo para modelar matematicamente a doença, pois além das células cancerosas, os tumores contêm outros tipos de células recrutadas, aparentemente normais, que contribuem para a aquisição de traços marcantes, criando o "microambiente tumoral". Hanahan e Weinberg (2000) propuseram seis características cuja a maioria dos tumores possuem em sua fisiologia, são eles: Autossuficiência em sinais de crescimento; Insensibilidade para sinais de inibidores de crescimento; Resistência à morte celular (apoptose); Potencial replicativo ilimitado; Angiogênese sustentada e Invasão de tecidos e metástase. Posteriormente, foram acrescentados a essa lista mais dois recursos: Reprogramação do metabolismo energético e Evasão do sistema imunológico (HANAHAN; WEINBERG, 2011). Atualmente, com o avanço da ciência, Hanahan (2022) propôs quatro novas características: Desbloqueio da plasticidade fenotípica; Reprogramação epigenética não mutacional; Microbiomas polimórficos e Células senescentes.

É comum encontrar modelos matemáticos mais específicos na literatura que abordem essas características em suas equações (XU; ZHANG, 2020; MISTRY; ORRELL; EFTIMIE, 2018; CICCOLINI et al., 2015). Neste trabalho, considerando que ao efetuar a modelagem em sistemas biológicos algumas simplificações precisam ser feitas, chamam-se de células tumorais todas aquelas que estão no microambiente tumoral de um tumor sólido, sem distinção. Por outro lado, tratando-se das células saudáveis, diz-se que essas são células normais.

Devido principalmente à autossuficiência em sinais de crescimento e à resistência à apoptose, as células tumorais se proliferam mais rapidamente do que as células normais, fazendo com que a massa tumoral aumente. Com isso, o tamanho do tumor é um dos fatores mais utilizados na modelagem matemática, seja ele medido em milímetros, volume ou número de células. Segundo Weinberg (2008), um tumor primeiramente visível em raio X possui em média 10^8 células. O volume de um centímetro cúbico (cm^3) dentro de uma massa de células tumorais contém aproximadamente 10^9 células e um tumor que ameace a vida de um paciente possui um tamanho aproximado de 10^3 cm^3 , ou seja, 10^{12} células. A Figura 1 ilustra esta relação entre a quantidade de células tumorais e o diâmetro do tumor. Vale salientar que mesmo sendo a mais usual, essa maneira de modelar apresenta algumas limitações, visto que ao se tratar de processos inflamatórios, o aumento do volume tumoral nem sempre indica crescimento do tumor ou falha no tratamento.

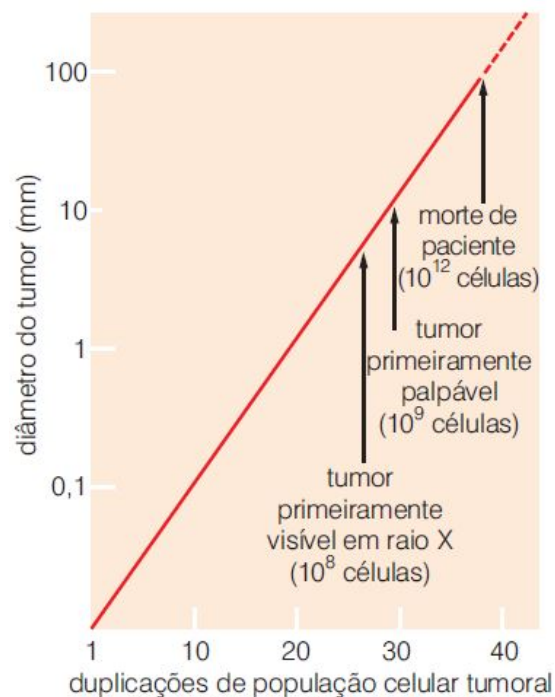


Figura 1 – Relação entre o tamanho e o número de células que compõem a massa tumoral (WEINBERG, 2008).

Segundo Murphy (2014), além de doenças infecciosas e cardiovasculares, o câncer está inserido nas três principais causas de mortes em países desenvolvidos e em desenvolvimento. A última estimativa mundial, feita em 2018, aponta que ocorreram no mundo 18,1 milhões de casos novos de câncer (17 milhões com exceção dos casos de câncer de pele não melanoma) (BRAY et al., 2018). Para o Brasil, uma estimativa realizada em 2019 apontou que para cada ano do triênio 2020 – 2022, ocorrerão 625 mil casos novos de câncer (450 mil, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma)(SILVA, 2019).

Cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal e imunoterapia, isoladamente ou na combinação de dois ou mais destes, são as intervenções clínicas mais utilizadas no tratamento do câncer (DEHINGIA; NATH; SARMAH, 2020). A seguir, serão discutidas duas destas intervenções que serão consideradas na modelagem matemática desenvolvida neste trabalho.

1.2 Quimioterapia

A quimioterapia é uma modalidade de tratamento do câncer que usa drogas para matar células tumorais (PAZDUR et al., 2004). Estes medicamentos antitumorais podem ser administrados via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intratecal¹ ou sobre a pele, dependendo de cada caso. Após a infusão, o agente é transportado para diferentes órgãos e locais do tumor pelos vasos sanguíneos, atacando tanto as células normais, quanto as tumorais (XIE et al., 2018).

¹ Método em que a medicação é injetada diretamente no líquido espinhal.

A estratégia de aplicação, o ciclo - período entre uma sessão e outra - e o tempo de infusão do medicamento também variam de acordo com o agente quimioterápico, além de serem levados em conta na modelagem do problema matemático. Um protocolo para quimioterapia ambulatorial que leva menos tempo de infusão é aquele, por exemplo, em que o paciente vai de sua residência até o hospital para receber o tratamento e, logo após, volta para casa. No caso de internação, o paciente é hospitalizado durante todo o período do tratamento (BRASIL, 2021).

Outra característica importante neste tipo de intervenção clínica é a sua finalidade. Quimioterapia adjuvante é aquela administrada com o intuito de eliminar a doença residual, posteriormente a uma outra intervenção, como a radioterapia. Já na quimioterapia neoadjuvante, o tratamento é administrado antes da terapia local para maximizar a eficácia, indicada para reduzir um tumor antes de uma cirurgia. Existe também a quimioterapia curativa, quando deseja-se erradicar completamente a doença e a quimioterapia paliativa, utilizada em casos mais severos para minimizar os sintomas da doença e melhorar a qualidade de vida do paciente (AIRLEY, 2009; LÓPEZ et al., 2017).

Apesar de ser um dos tipos de tratamento mais utilizados, a quimioterapia possui algumas desvantagens devido à toxicidade do agente e ao não reconhecimento da diferença entre as células tumorais e as células normais (SHAMSARAA; ESMAILYB; BAHRAMPOURC, 2020). Quando inseridas no corpo, as drogas atacam com mais facilidade as células tumorais, visto que elas se proliferam de maneira mais rápida. Todavia, as células saudáveis também são afetadas e, por esse motivo, a quimioterapia pode causar alguns efeitos colaterais, como: queda de cabelo, diarreia, enjoo e vômito, feridas na boca e até doenças hematológicas (BRASIL, 2021). Em um curto período de tempo, a medicação é eliminada do corpo, principalmente através da urina, mas também pode ser encontrada nas fezes, vômito, suor, lágrimas e sêmen.

Portanto, tendo em vista a qualidade de vida dos pacientes, os efeitos colaterais causados pela quimioterapia devem ser levados em conta. Uma forma eficaz de extinguir a doença sem estimular todos esses efeitos colaterais é induzir uma resposta das células do sistema imune contra as células tumorais (MURPHY, 2014), tanto de maneira isolada ou em combinação com outros tratamentos. Dessa forma, a imunoterapia apresenta o potencial para ser o tratamento mais específico, embora com limitações, que pode ser concebido contra os tumores (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

No entanto, uma vez que os efeitos colaterais da quimioterapia são uma grande preocupação para o bem-estar do paciente, uma forma atraente de erradicar a doença sem induzir todos esses efeitos colaterais é estimulando uma resposta imune contra o tumor, a qual seria capaz de discriminar as células tumorais de suas contrapartes celulares normais (MURPHY, 2014), tanto de maneira isolada ou em combinação com outros tratamentos. Dessa forma, a imunoterapia apresenta o potencial para ser o tratamento mais específico, embora com limitações, que pode ser concebido contra os tumores (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

1.3 Imunoterapia

A ideia fundamental que norteia os tipos de tratamentos na imunoterapia é estimular de alguma forma o sistema imunológico de um indivíduo, para que o seu próprio sistema possa erradicar o câncer (ou outras doenças) por conta própria (HIDAYAT et al., 2019).

O sistema imunológico é formado por um conjunto de órgãos, células e substâncias e possui a função de proteger o indivíduo contra patógenos, seja ele um vírus, fungos, bactérias ou até mesmo células tumorais (SHARMA; SAMANTA, 2013). Para proteger o indivíduo, os componentes do sistema imunológico interagem entre si, formando dois grupos com funções e características distintas, ditas respostas inatas e respostas adaptativas. A primeira é a mais imediata e tem a função de defesa geral, formada principalmente por macrófagos, células *Natural Killer* (NK) e leucócitos neutrófilos. Já a segunda pode levar até 7 dias para induzir uma resposta, mas apresenta uma defesa personalizada e possui capacidade de memória dos patógenos combatidos. As células que compõem esse grupo são: linfócitos B, linfócitos T e células dendríticas (DCs) (MAHLBACHER; REIHMER; FRIEBOES, 2019).

A imunoterapia é agrupada em três categorias: modificadores da resposta imune ou citocinas, anticorpos monoclonais e vacinas (HIDAYAT et al., 2019). Neste trabalho, utilizou-se a imunoterapia com anticorpos monoclonais, que será discutida a seguir, mas vale ressaltar que a forma como essa intervenção foi modelada se assemelha à quimioterapia, pois descreve a infusão de um medicamento em ciclos.

A proteína *Programmed Death 1* (PD-1), presente nas células T, é um ponto de verificação que limita a resposta imune mediada por esse tipo de célula. Desta forma, a proteína *Programmed Death Ligand 1* (PD-L1), presente nas células normais e também em células tumorais, quando ligada ao receptor PD-1, induz a sinalização deste receptor, inibindo a proliferação e a ativação das células T (SILVESTRINI; SANTOS, 2018). Isso faz com que as células tumorais evadam do ataque imunológico.

Nesse tipo de tratamento, os anticorpos monoclonais que têm como alvo as proteínas PD-1 ou PD-L1, podem bloquear essa ligação e estimular a resposta imunológica contra as células tumorais (SOCIETY, 2019). O Nivolumabe, por exemplo, também conhecido como ONO-4538, BMS936558 ou MDX-1106, é uma imunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humana, geneticamente desenhada, que atua inibindo a PD-1, para a qual é especificamente direcionada (SILVA, 2016).

Terapias com anticorpos monoclonais se mostraram úteis no tratamento de diversos tipos de câncer, incluindo melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de rim, câncer de bexiga, câncer de cabeça e pescoço e linfoma de Hodgkin (SOCIETY, 2019). A toxicidade do tratamento é algo extremamente relevante, visto que o protocolo utilizado na aplicação do tratamento pode gerar desde efeitos adversos leves, até graves. Caso ocorra um desequilíbrio dos mecanismos de regulação do sistema imunológico, qualquer órgão ou tecido pode ser alvo de

uma resposta imunomediada (WAINSTEIN; CALABRICH; MELO, 2017).

Geralmente, o paciente que adota esse tipo de tratamento recebe sessões de quimioterapia para aumentar a eficiência do tratamento. Isso acontece pois a imunoterapia aumenta a resistência antitumoral de um organismo e melhora a condição do sistema imunológico e a quimioterapia, devido à administração de medicamentos, destruindo as células tumorais que apresentam taxa de crescimento mais rápida do que as células saudáveis (ROCHA; COSTA; FERNANDES, 2018). Nesse sentido, estudar a combinação desses tratamentos é altamente recomendável para o avanço da terapia.

Este trabalho está organizado da seguinte forma: o Capítulo 1 aborda aspectos biológicos do crescimento tumoral, bem como conceitos clínicos referente aos tratamentos citados anteriormente. No Capítulo 2, apresentam-se a revisão de literatura realizada e, em seguida, o modelo matemático utilizado. As análises e as simulações numéricas da dinâmica tumoral compõem o Capítulo 3. O Capítulo 4 é destinado ao controle ótimo e no Capítulo 5, tem-se as considerações finais.

2 Modelagem matemática da dinâmica tumoral

A modelagem matemática pode ser utilizada como uma excelente ferramenta para entender o comportamento e a dinâmica de uma população. Ao se tratar de população de células tumorais, [Brady e Enderling \(2019\)](#) apontam que trabalhos que contêm modelagem matemática aplicada a oncologia vêm crescendo de forma exponencial e a tendência é que esses trabalhos aumentem cada vez mais, pois as simulações podem ser realizadas em diferentes níveis, tais como molecular, celular, tecidual ou populacional ([BARBOLOSI et al., 2016](#)).

A literatura aponta uma variedade de técnicas utilizadas para entender tanto o crescimento tumoral, quanto o impacto de tratamentos, combinados ou não. Entre eles, podemos citar: Modelos com Equações Diferenciais Ordinárias (EDO) ([MURPHY; JAAFARI; DOBROVOLNY, 2016](#)), Equações Diferenciais Parciais (EDP) ([FRIEDMAN; JAIN, 2013](#)), Modelos baseados em agentes ([WANG et al., 2015](#)), Cálculo de ordem não inteira ([MORALES-DELGADO et al., 2019](#)), Autômatos Celulares ([ROBERTSON-TESSI et al., 2015](#)), Lógica Fuzzy ([RAZ; AKBARZADEH-T, 2016](#)), entre outros.

Além das técnicas, a maneira pela qual os tratamentos são descritos nos modelos matemáticos também pode variar entre os trabalhos. [Owens e Bozic \(2021\)](#) por exemplo, modelam o tratamento por meio de uma equação diferencial ordinária no modelo. Já [d’Onofrio, Ledzewicz e Schättler \(2012\)](#), descrevem os tratamentos através de parâmetros inseridos nas equações que modelam o comportamento das populações de células normais ou tumorais.

2.1 Revisão bibliográfica

Uma revisão sistemática busca responder uma pergunta formulada de forma clara, utilizando para isso métodos sistemáticos e explícitos para identificar, selecionar, coletar e analisar dados desses estudos, avaliando-os criticamente ([GALVÃO; PANSANI; HARRAD, 2015](#)). Desta forma, baseado em [Silva et al. \(2019\)](#), esta parte do trabalho visa fornecer um panorama atual e resposta à seguinte pergunta: como a quimioterapia e a imunoterapia vem sendo abordadas enquanto tratamentos combinados por meio de modelos matemáticos com EDOs? Para isso, foi adotada a metodologia proposta por ([MOHER et al., 2009](#)), conhecida na literatura como

PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*).

Estratégia de busca

A pesquisa nas bases de dados foi realizada no dia 30 de abril de 2021 e a data de publicação considerada foi de 2015 até o dia da busca. Vale ressaltar que a escolha desse período de tempo visou fundamentar e responder à pergunta central desta revisão, num panorama atual abordado nos últimos 5 anos. Os idiomas considerados foram Inglês, Português e Espanhol. As bases bibliográficas pesquisadas incluem a Biblioteca Cochrane, Embase, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PubMed, Scopus e Web of Science, além de buscas no Google Acadêmico. Diferentes fontes bibliográficas foram consultadas pois, de acordo com [Silva et al. \(2019\)](#), estudos com modelos matemáticos de fenômenos biológicos são, em geral, publicados tanto em revistas de saúde, quanto em periódicos de matemática aplicada ou semelhantes. No que tange às palavras-chave, “modelagem matemática”, “crescimento tumoral”, “quimioterapia” e “imunoterapia” foram escolhidas e poderiam estar no título, palavras-chave ou no resumo. A estratégia de busca completa utilizada em cada base de dados pode ser consultada no Apêndice [A](#).

Critério de seleção (Inclusão e exclusão)

A fim de entender como tem sido modelado o crescimento tumoral sob a inserção de quimioterapia e imunoterapia, foram aplicados 3 critérios de seleção nos trabalhos encontrados. Os dois primeiros critérios aplicados foram os de exclusão. Vale ressaltar que, para aplicação de tais critérios, foi realizada a leitura do título, resumo e metodologia. Nos casos em que não se tinha certeza quanto ao cumprimento dos critérios de seleção, o texto era lido na íntegra. Seguem abaixo os critérios:

1. O comportamento do crescimento tumoral deve ser descrito exclusivamente por EDOs;
2. Revisões de literatura, metanálises e trabalhos publicados em anais de eventos serão desconsiderados;

Em seguida, com os trabalhos pré-selecionados, aplicou-se o seguinte critério de inclusão:

1. As equações do modelo devem conter a combinação de tratamentos (quimioterapia e imunoterapia).

Embora não fosse um critério de inclusão, os artigos que abordavam otimização foram destacados e utilizados como guia de estudos para a inclusão da “otimização” no Sistema [2.1](#).

Extração de dados

Para reunir as principais informações de cada um dos artigos selecionados pela revisão, os dados extraídos foram o título, autor, data de publicação, forma na qual a quimioterapia e imunoterapia foram modeladas e se abordava alguma técnica de otimização. Estes dados estão disponíveis e organizados na Tabela 1.

Resultados

Entre as bases bibliográficas pesquisadas, foram encontrados 8 trabalhos na Biblioteca Cochrane, 85 na Embase, 1 na LILACS, 62 na PubMed, 244 na Scopus, 176 na Web of Science e 5280 no Google Acadêmico - porém apenas os quarenta primeiros foram considerados -, totalizando 614 trabalhos. Desse total, 257 foram excluídos pois estavam em duplicidade, restando 357 para a primeira seleção. Nesta etapa os critérios de exclusão foram aplicados e mais 177 trabalhos foram excluídos. Na segunda seleção, etapa de inclusão, 180 artigos foram separados em três grupos:

1. Artigos que abordam quimioterapia, de forma isolada ou combinada com algum outro tratamento, exceto imunoterapia: 102.
2. Artigos que abordam imunoterapia, de forma isolada ou combinada com algum outro tratamento, exceto quimioterapia: 62.
3. Artigos com ambos tratamentos: 16 (Selecionados).

Todos esses dados foram organizados no diagrama da Figura 2 e após passar por todos os critérios, os 16 artigos do grupo três foram selecionados por responderem a pergunta de interesse da revisão bibliográfica, isto é, por modelarem matematicamente a dinâmica tumoral, bem como a influência da quimioterapia e da imunoterapia.

No que tange a inserção de tratamentos, vale mencionar alguns trabalhos que são referência tanto para quimioterapia, quanto para imunoterapia (KIRSCHNER; PANETTA, 1998; PILLIS; RADUNSKAYA; WISEMAN, 2005; CARAVAGNA et al., 2010; SHARMA; SAMANTA, 2013; ISAEVA; OSIPOV, 2009; MARTIN, 1992), mas não entraram diretamente na revisão bibliográfica realizada por terem sido publicados antes da data estipulada na estratégia busca da revisão.

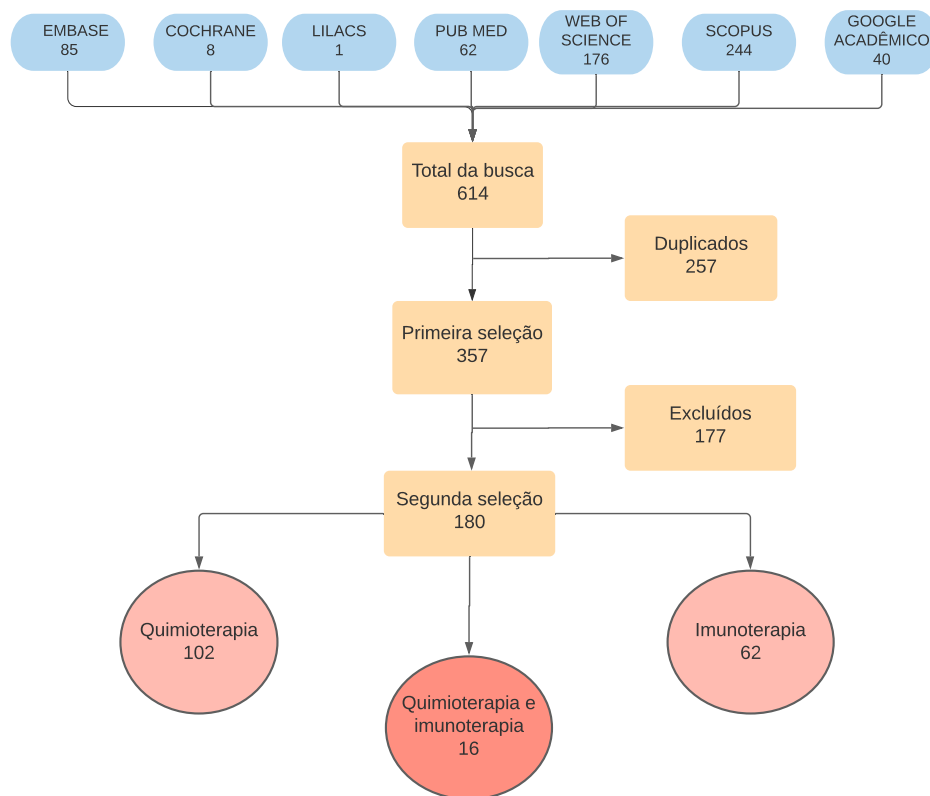


Figura 2 – Diagrama dos trabalhos que passaram pela revisão sistemática.

A seguir, cada estudo selecionado será apresentado resumidamente.

Ahmadi et al. (2020) modelaram a interação entre o tumor e o sistema imunológico utilizando duas EDOs, já os tratamentos foram adicionados no modelo por meio de dois parâmetros de controle. O objetivo foi projetar um controlador fuzzy Takagi-Sugeno positivo para um tratamento ótimo da doença. Assim, o volume tumoral bem como as doses e os efeitos colaterais das terapias seriam reduzidos e o volume das células do sistema imunológico mantido a um nível ideal. As simulações numéricas indicaram falha no tratamento exclusivo com imunoterapia. Entretanto, com a infusão somente da quimioterapia, o tumor foi controlado. Mesmo assim, a combinação entre os tratamentos se mostrou mais eficaz, visto que ao aplicar ambos os tratamentos simultaneamente, o volume das células tumorais, bem como as doses dos tratamentos foram minimizadas.

Li e Xu (2015) descreveram a dinâmica do sistema imunológico, células tumorais, quimioterapia e imunoterapia por meio de um sistema com seis EDOs. Apesar dos pontos de equilíbrio terem sido encontrados numericamente, nem todos foram analisados por não possuírem sentido biológico. As simulações realizadas indicaram quatro cenários com quatro condições iniciais diferentes para o tamanho do tumor. Nesses cenários, foram obtidos casos em que o sistema imunológico não conseguiu acabar com as células tumorais, bem como casos em que nem a inserção de tratamentos isolados se mostraram eficazes. Entretanto, a combinação dos tratamentos

foi capaz de eliminar as células tumorais inclusive de um tumor considerado grande. Para este modelo, o sucesso do tratamento depende da condição inicial do tumor, do estado do sistema imunológico e da intensidade das terapias utilizadas.

Diferente dos trabalhos anteriores, [Wei \(2018\)](#) modelou a imunoterapia por um parâmetro em um sistema com cinco EDOs. Um fator relevante levado em conta nesse modelo é o tempo que as células T levam para procurar ou reconhecer as células tumorais, através da resposta do funcional Beddington-DeAngelis. Embora o ponto de equilíbrio livre da doença seja importante, o equilíbrio do tumor de tamanho microscópico (denominado câncer sem doença) também foi analisado, pois entende-se que um paciente pode conviver com um tumor nestas condições sem ser afetado. No que tange às simulações numéricas, a inserção da imunoterapia como único tratamento se mostrou ineficaz. A alta toxicidade da quimioterapia pôde acabar com o tumor macroscópico, mas também afetou o sistema imunológico e fez com que um tumor microscópico começasse a evoluir. Por fim, com a combinação dos tratamentos, foi possível erradicar as células tumorais com o uso de uma dosagem menor de cada medicamento.

Visando entender a interação entre o tumor e o sistema imunológico em um tratamento eficaz combinando quimioterapia e imunoterapia, [Robertson-Tessi \(2015\)](#) utilizou um sistema com 13 EDOs, divididas entre células tumorais, células do sistema imune e três tipos de moléculas. A quimioterapia foi modelada por meio de um parâmetro e, por testar quatro tipos de imunoterapia (transferência de células T adotivas, vacinação com células dendríticas, bloqueio de $TGF-\beta$ e depleção de células T reguladoras), ora este tratamento foi expresso por um parâmetro, ora por uma equação. Apesar de não ter sido aplicado nenhuma técnica de otimização, a dose ótima da fração total que a quimioterapia pode ser dividida foi discutida. No que tange às simulações numéricas, uma técnica de estimação de parâmetros foi utilizada e os resultados elencaram a terapia adotiva com células T como a mais promissora neste modelo, quando combinada com a quimioterapia.

O modelo mais extenso entre os trabalhos analisados foi utilizado por [Wang et al. \(2020\)](#), com 15 EDOs. Trata-se de um modelo multiescala, pois as equações consideram os tratamentos em diferentes níveis teciduais, que descrevem o efeito da quimioterapia e imunoterapia no tratamento de um câncer colorretal metastático hepático. Embora não tenha utilizado uma técnica de otimização para minimizar o tamanho do tumor, os parâmetros do modelo foram calibrados via algoritmo genético, utilizando dados experimentais. Após a linearização do modelo, os pontos de equilíbrio foram encontrados e analisados via teoria de estabilidade local. A análise de sensibilidade concluiu que 10 dos 48 parâmetros influenciaram significativamente no tamanho do tumor. Os resultados das simulações numéricas foram divididos e apresentados em três grupos, isto é, pacientes que responderam à terapia combinada, pacientes que responderam parcialmente e pacientes que não responderam aos tratamentos.

A dinâmica entre células tumorais, células imunes, concentração de drogas quimioterápicas e imunoterápicas foi descrita por [Sharma e Samanta \(2016\)](#) através de um modelo com

quatro EDOs. Os pontos de equilíbrio foram encontrados e analisados via teoria de estabilidade local e, além disso, um problema de controle ótimo que visa minimizar tanto o volume tumoral, quanto a dose de ambos os tratamentos foi estabelecido e resolvido. Para isso, o Princípio do Máximo de Pontryagin (PMP) foi utilizado para estabelecer as condições necessárias para o controle. Em relação às simulações, quando o controle foi aplicado em ambos os tratamentos, o nível de crescimento da população de células tumorais diminuiu drasticamente, gerando o melhor resultado.

Visando melhorar as tomadas de decisões no tratamento do câncer, [Teles e Lemos \(2019\)](#) descreveram a dinâmica de um câncer renal metastático via modelagem matemática e organizaram as equações em cinco subgrupos, são eles: crescimento tumoral, farmacocinética, farmacodinâmica, resistência aos medicamentos e toxicidade dos tratamentos. A quimioterapia e imunoterapia foram inseridas através de parâmetros e o problema de controle ótimo foi resolvido por meio da Abordagem Linear Quadrática Gaussiana. No que diz respeito às simulações numéricas, com este modelo foi possível erradicar o tumor em menos de um ano e meio adotando ambos os tratamentos com níveis moderados de toxicidade.

[Tran et al. \(2020\)](#) dividiram o modelo com cinco EDOs entre farmacodinâmica e farmacocinética, no intuito de modelar a resistência sistêmica do tumor a medicamentos em diferentes regimes, utilizando quimioterapia metronômica e imunoterapia. Quanto à escolha dos parâmetros, as curvas do modelo foram ajustadas com dados experimentais e os resultados indicaram que a melhor estratégia foi adotar intervalos mais curtos entre as administrações das doses, visto que a quimioterapia metronômica pode minimizar os danos do sistema imunológico e maximizar os efeitos imunológicos antitumorais.

Um modelo para câncer de mama que considera os efeitos de uma dieta cetogênica foi apresentado por [Yousef et al. \(2020\)](#). Neste trabalho, tanto a quimioterapia, quanto a imunoterapia foram modeladas através de parâmetros. A fim de entender a dinâmica da doença, os pontos de equilíbrio foram encontrados e estudados via análise de estabilidade global. As simulações numéricas indicaram que o aumento na dose da quimioterapia como monoterapia reduz a densidade do tumor, mas prejudica também as células do sistema imune, devido à alta toxicidade do tratamento. Sendo assim, é preferível que a baixa dosagem do fármaco somado com o efeito da dieta cetogênica estimulem simultaneamente o reforço imunológico para minimizar a densidade do tumor.

Mediante um modelo com três EDOs, [Pang, Shen e Zhao \(2016\)](#) investigaram os efeitos terapêuticos no tratamento do câncer com quimioterapia, imunoterapia e ambos os tratamentos simultaneamente. Para isso, as duas intervenções foram consideradas na dinâmica da doença por meio de parâmetros. Os impactos da concentração e meia-vida do fármaco utilizado na quimioterapia foram calculados e discutidos. Cenários com diferentes regimes de aplicação dos tratamentos foram simulados. Somente com a inserção da imunoterapia foi possível eliminar o tumor, mas o tempo de tratamento necessário seria de aproximadamente 100 anos. Assim, a

melhor estratégia encontrada para erradicar o tumor foi o regime que considerou a aplicação de ambos os tratamentos simultaneamente.

[Sigal et al. \(2019\)](#) utilizaram um sistema contendo sete EDOs para entender a dinâmica da interação entre as células-tronco cancerosas (CSCs), células cancerosas totalmente diferenciadas (DCCs) e a quimioterapia. Portanto, a imunoterapia foi inserida por um parâmetro enquanto a quimioterapia foi descrita por uma EDO. Neste trabalho, os autores fizeram estimativa de parâmetros e também a análise de sensibilidade. No que tange às simulações computacionais, foram testados cenários com regimes de aplicações diferentes, na presença e na ausência da quimioterapia, além da imunoterapia dada por vacinas com células dendríticas antes da inoculação do tumor ou terapia adotiva de células T após a inoculação. Assim como nos trabalhos anteriores, o cenário de melhor eficácia foi aquele no qual houve a combinação entre os tratamentos pois, nestes modelos, a quimioterapia influencia na redução da carga tumoral e a imunoterapia, na redução da tumorigenicidade.

[Sharifi, Ozgoli e Ramezani \(2017\)](#) utilizaram um modelo mais simples, com apenas duas EDOs, para encontrar a administração ideal de drogas. Assim, ambos os tratamentos foram inseridos no modelo através de parâmetros. O objetivo da técnica de otimização utilizada (Controlador Preditivo baseado em Modelo - MPC) era determinar a dose ótima capaz de minimizar tanto o volume tumoral, quanto o efeito colateral dos fármacos. Os pontos de equilíbrio foram apresentados numericamente e as simulações indicaram que apenas a imunoterapia não foi capaz de erradicar as células tumorais. Já o sucesso do tratamento com a aplicação apenas da quimioterapia depende da condição inicial do tumor. Por fim, com a junção das terapias e a dose estabelecida pela técnica, o tumor passou de uma região maligna para uma região na qual o sistema imunológico pôde controlar o crescimento do tumor.

[Yıldız, Arshad e Baleanu \(2018a\)](#) utilizaram um modelo fracionário com seis EDOs que descrevem a interação entre as células tumorais, células normais, células de gordura e células imunes, além dos dois tratamentos. Para entender a dinâmica, encontrou-se os pontos de equilíbrio e os estudou via análise de estabilidade local. Para obter a dose ótima da quimioterapia e da imunoterapia, resolveu-se um problema de controle ótimo fracionário (FOCP) e examinou-se as desvantagens da obesidade em dietas de baixa e alta calorias. No que tange aos resultados das simulações, apenas a imunoterapia não foi suficiente para acabar com as células tumorais nem em dietas de baixa nem de altas calorias. Quando aplicado apenas a quimioterapia, o sucesso do tratamento ocorreu apenas nos casos de dieta de baixa caloria. O mesmo aconteceu com a combinação dos tratamentos, porém com uma dose menor do agente quimioterápico. Por fim, para dietas de alto teor calórico, nem a combinação de tratamentos foi capaz de erradicar as células tumorais.

Diferente dos trabalhos anteriores, [Rocha, Costa e Fernandes \(2018\)](#) utilizaram um modelo com cinco EDOs e além da quimioterapia e imunoterapia, acrescentaram também radioterapia na dinâmica tumoral. Por considerarem os tratamentos isolados e combinados entre si, antes de

realizar as simulações com os tratamentos analisaram os pontos de equilíbrio sem os tratamentos. Os autores também propuseram um problema de controle ótimo, visando minimizar o número médio de células tumorais e a dose de ambos os tratamentos, porém em funcionais diferentes em um problema multiobjetivo, e, para resolvê-lo, foi utilizado o método sequencial direto. As simulações indicaram que o melhor resultado para erradicar o tumor se deu com a combinação entre os três tratamentos.

Yıldız, Arshad e Baleanu (2018b) utilizaram cálculo fracionário com a derivada de Caputo em um modelo com cinco EDOs para descrever o efeito da obesidade, bem como o efeito da administração de quimioterapia e imunoterapia no crescimento tumoral. Encontraram e estudaram os pontos de equilíbrio da dinâmica via análise de estabilidade local. Além disso, resolveram o problema de controle ótimo utilizando *Forward-Backward sweep method*, com o objetivo de minimizar a dose dos tratamentos e o número de células tumorais em um tempo finito. Os resultados das simulações indicaram que quanto maior a ordem da derivada fracionária, menor era o valor do funcional proposto no problema de controle. Além disso, quando aplicada apenas a imunoterapia, o tratamento não se mostrou eficaz. Já com a quimioterapia, foi possível alcançar sucesso. O mesmo ocorreu na aplicação de ambos os tratamentos, porém com uma resposta melhor do que quando aplicada apenas a quimioterapia.

Por último, utilizando um modelo com seis EDOs para descrever a depuração de um tumor, Valle, Coria e Salazar (2019) encontraram os pontos de equilíbrio e fizeram a análise de estabilidade local e global por meio do método de Localização de Conjuntos Compactos Invariantes (LCIS) e teoria de estabilidade de Lyapunov. As análises dos pontos de equilíbrio indicaram a existência de um ponto atrator global. Tratando-se das simulações numéricas, estas foram condizentes com as análises e revelaram que o sucesso para o tratamento de maior eficácia, que envolve ambos os tratamentos, está diretamente relacionado com a dose utilizada na quimioterapia.

A Tabela 1 a seguir, contém uma síntese dos dados retirados dos trabalhos selecionados na revisão bibliográfica:

Tabela 1 – Dados extraídos dos artigos selecionados na revisão.

Título / Autor	Data de publicação	Quimioterapia		Imunoterapia		Utiliza otimização?
		Equação	Parâmetro	Equação	Parâmetro	
A dual approach for positive T-S fuzzy controller design and its application to cancer treatment under immunotherapy and chemotherapy. (AHMADI et al., 2020)	24/01/2020		X		X	Sim
A mathematical model of immune response to tumor invasion incorporated with danger model. (LI; XU, 2015)	11/08/2015	X		X		Não
A mathematical model of tumour growth with Beddington–DeAngelis functional response: a case of cancer without disease. (WEI, 2018)	11/01/2018	X			X	Não
A model for effects of adaptive immunity on tumor response to chemotherapy and chemoimmunotherapy. (ROBERTSON-TESSI, 2015)	07/09/2015		X	X	X	Não
An in silico exploration of combining Interleukin-12 with Oxaliplatin to treat liver-metastatic colorectal cancer. (WANG et al., 2020)	08/01/2020	X		X		Sim
Analysis of the dynamics of a tumor–immune system with chemotherapy and immunotherapy and Quadratic Optimal Control. (SHARMA; SAMANTA, 2016)	04/06/2016	X		X		Sim
Cancer therapy optimization based on multiple model adaptive control. (TELES; LEMOS, 2019)	05/11/2018		X		X	Sim
Delicate balances in cancer chemotherapy: modeling immune recruitment and emergence of systemic drug resistance. (TRAN et al., 2020)	30/11/2020	X		X		Não
Mathematical modeling of breast cancer in a mixed immune-chemotherapy treatment considering the effect of ketogenic diet. (YOUSEF et al., 2020)	21/12/2020		X		X	Não
Mathematical modelling and analysis of the tumor treatment regimens with pulsed immunotherapy and chemotherapy. (PANG; SHEN; ZHAO, 2016)	21/12/2016		X		X	Não
Mathematical modelling of cancer stem cell-targeted immunotherapy. (SIGAL et al., 2019)	14/10/2019	X			X	Não
Multiple model predictive control for optimal drug administration of mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors. (SHARIFI; OZGOLI; RAMEZANI, 2017)	15/03/2017		X		X	Sim
New observations on optimal cancer treatments for a fractional tumor growth model with and without singular kernel. (YILDIZ; ARSHAD; BALEANU, 2018a)	24/10/2018	X		X		Sim
On a multiobjective optimal control of a tumor growth model with immune response and drug therapies. (ROCHA; COSTA; FERNANDES, 2018)	11/08/2016	X		X		Sim

Título \ Autor	Data de publicação	Quimioterapia		Imunoterapia		Utiliza otimização?
		Equação	Parâmetro	Equação	Parâmetro	
Optimal chemotherapy and immunotherapy schedules for a cancer-obesity model with Caputo time fractional derivative. (YILDIZ; ARSHAD; BALEANU, 2018b)	16/04/2018	X		X		Sim
Tumor clearance analysis on a cancer chemo-immunotherapy mathematical model. (VALLE; CORIA; SALAZAR, 2019)	01/07/2019	X		X		Não

Notou-se que a literatura referente ao desenvolvimento tumoral é extensa, porém poucos trabalhos abordam a combinação de tratamentos a partir de 2015. Um dos motivos para esse fato é que a imunoterapia é relativamente nova quando comparada com a quimioterapia e, apesar de ter se desenvolvida nos últimos anos, ainda não é um tratamento acessível para muitos. Trabalhos como Wang et al. (2020), Teles e Lemos (2019), Yousef et al. (2020), Pang, Shen e Zhao (2016) se mostraram bastante específicos pois abordam o tipo de câncer pesquisado e/ou tipo de agente quimioterápico e tipo de imunoterapia adotada na pesquisa.

No que diz respeito à forma como os tratamentos foram modelados, o que os diferenciam são os aspectos levados em conta em cada modelo. A maioria dos trabalhos utiliza equações para descrever ambos os tratamentos, pois geralmente pretende-se mostrar a periodicidade das terapias ao longo do tempo (ciclos). Por modelar mais de um tipo de imunoterapia, Robertson-Tessi (2015) utiliza tanto equações quanto parâmetros para representar esse tipo de tratamento.

A complexidade e o nível celular de cada modelo também influenciam na maneira de modelar os tratamentos. Entre os 16 artigos selecionados na revisão, notou-se desde trabalhos com modelos extremamente complexos em termos de um uso maior de variáveis e análise matemática, como em Wang et al. (2020) que utilizam 15 equações e Robertson-Tessi (2015) com 13, até trabalhos mais simples - que também apresentaram resultados significantes - com uma média de 2 a 6 equações por modelo.

Por fim, no que tange ao controle ótimo, 8 dos 16 trabalhos selecionados: Ahmadi et al. (2020), Wang et al. (2020), Sharma e Samanta (2016), Teles e Lemos (2019), Sharifi, Ozgoli e Ramezani (2017), Yıldız, Arshad e Baleanu (2018a), Rocha, Costa e Fernandes (2018), Yıldız, Arshad e Baleanu (2018b) aplicaram técnicas de otimização para encontrar doses ótimas, visando diminuir a dose do agente quimioterápico e/ou imunoterapia, e também o tamanho do tumor. Vale destacar que “otimização” e palavras relacionadas ao tema não estavam nas palavras-chave da busca realizada nas bases de dados para não restringir o número de trabalhos encontrados.

2.2 Modelo matemático

Como visto anteriormente, existem diversas formas de modelar a dinâmica tumoral e os possíveis efeitos advindos da combinação de tratamentos. Vale enfatizar que, devido a complexidade de modelar sistemas biológicos, existem ainda muitos aspectos desconhecidos, o que aumenta ainda mais a relevância da modelagem matemática para avanço dessa abordagem.

O modelo proposto neste trabalho é composto por um sistema não linear de EDOs acopladas, baseado no trabalho de [Rodrigues \(2011\)](#) e de [Wilson e Levy \(2012\)](#). Segue abaixo o modelo:

$$\frac{dT}{dt} = r_1 T \left(1 - \frac{T}{k_1}\right) - \frac{\alpha_{12} r_1 T N}{k_1} - \frac{\mu T Q}{a + Q} - \delta_0 I T, \quad (2.1a)$$

$$\frac{dN}{dt} = r_2 N \left(1 - \frac{N}{k_2}\right) - \frac{\alpha_{21} r_2 N T}{k_2} - \frac{\nu N Q}{b + Q}, \quad (2.1b)$$

$$\frac{dQ}{dt} = q(t) - \lambda Q, \quad (2.1c)$$

$$\frac{dI}{dt} = g(t) - \delta_1 I, \quad (2.1d)$$

sendo T , N , Q e I as variáveis de estado ao longo do tempo que representam, respectivamente, o número de células tumorais, o número de células normais, a quantidade do agente quimioterápico e quantidade do agente imunoterápico. Ademais, as equações $\frac{dT(t)}{dt}$, $\frac{dN(t)}{dt}$, $\frac{dQ(t)}{dt}$ e $\frac{dI(t)}{dt}$ descrevem, nesta ordem, a variação temporal das populações de células tumorais, normais, do tratamento via quimioterapia e do tratamento via imunoterapia, com as condições iniciais $T(0) > 0$, $N(0) > 0$, $Q(0) = 0$ e $I(0) = 0$. As funções $q(t)$ e $g(t)$ representam a infusão da quimioterapia e da imunoterapia, definidas respectivamente, como:

$$q(t) = \begin{cases} q > 0, & n_1 \leq t < n_1 + \tau_1, \\ 0, & n_1 + \tau_1 \leq t < n_1 + T_1. \end{cases} \quad (2.2) \quad g(t) = \begin{cases} g > 0, & n_2 \leq t < n_2 + \tau_2, \\ 0, & n_2 + \tau_2 \leq t < n_2 + T_2. \end{cases} \quad (2.3)$$

O termo q representa a dose de aplicação do quimioterápico e o termo g , a dose da imunoterapia. Ademais, T_i corresponde ao intervalo de tempo entre uma infusão e outra (o ciclo), $n_i = 0, T_i, 2T_i, 3T_i \dots KT_i$, com $K + 1$ indicando o número de infusões e τ_i , o tempo gasto em cada uma delas, com $i = 1$ para quimioterapia e $i = 2$ para imunoterapia.

A equação 2.1a descreve a variação do tamanho do tumor, medido pelo número de células. As células tumorais seguem uma dinâmica dada por $r_1 T \left(1 - \frac{T}{k_1}\right)$, onde r_1 representa a taxa de crescimento e k_1 , a capacidade suporte do número de células que um tumor sólido pode atingir. O termo $\frac{\alpha_{12} r_1 T N}{k_1}$ diz respeito ao encontro entre as populações de células mencionadas, em que α_{12} representa o coeficiente de competição interespecífica que atinge as células tumorais devido

a presença das células normais. A expressão $\frac{\mu TQ}{a+Q}$ refere-se ao efeito do agente quimioterápico, onde μ representa a taxa máxima de mortalidade das células tumorais e a descreve a constante de meia saturação do efeito resposta à quimioterapia. O termo $\delta_0 IT$ remete-se à ação da imunoterapia sobre as células tumorais. Nesse sentido, esse tratamento induz a morte de células tumorais a um coeficiente δ_0 .

A equação 2.1b descreve a variação da população de células normais, que de uma forma generalizada são responsáveis pela formação dos tecidos do corpo humano. A maneira pela qual esse conjunto de células foi modelado se assemelha à equação 2.1a, visto que também segue uma dinâmica desta vez dada por $r_2 N \left(1 - \frac{N}{k_2}\right)$, com uma taxa de crescimento expressa por r_2 e a capacidade suporte dada por k_2 . O termo $\frac{\alpha_{21} r_2 N T}{k_2}$ remete ao efeito do encontro das populações de células, sendo α_{21} o coeficiente de competição causado nas células normais pela presença das células tumorais. O termo $\frac{\nu N Q}{b+Q}$ leva em consideração os efeitos do agente quimioterápico nas células normais, conhecidos clinicamente como efeitos colaterais, em que ν representa a taxa máxima de mortalidade das células normais e b , a constante de meia saturação do efeito resposta à quimioterapia.

As equações 2.1c e 2.1d modelam a variação no tempo da quimioterapia e da imunoterapia, respectivamente, ambos medidos em mg, por meio de uma função dependente do tempo dada por 2.2 e 2.3. A taxa de decaimento do medicamento utilizado na quimioterapia é dada por λ e na imunoterapia, δ_1 .

No próximo Capítulo, os pontos de equilíbrio do modelo apresentado serão encontrados e analisados via Teoria de Estabilidade Local e, em seguida, cenários com a aplicação dos tratamentos serão simulados visando entender os efeitos dos fármacos na dinâmica tumoral.

3 Análise do modelo e simulações computacionais

Neste Capítulo serão apresentados a análise matemática via teoria de estabilidade local do modelo 2.1 e as simulações numéricas, realizadas com o intuito de ilustrar a dinâmica tumoral ao longo do tempo. A linguagem de programação Python foi adotada para a obtenção dos resultados numéricos, utilizando um Notebook Samsung com 8GB de memória RAM e processador Intel®.

3.1 Análise de estabilidade local

Para estudar a estabilidade local é necessário que o modelo 2.1 seja um sistema autônomo, isto é, um sistema que não dependa da variável independente t . Portanto, vamos considerar que as funções que descrevem a infusão dos tratamentos, $q(t) > 0$ e $g(t) > 0$, sejam ambas constantes. Assim, os pontos de equilíbrio do modelo são obtidos da seguinte forma:

Fazendo $\frac{dT}{dt} = 0$, $\frac{dN}{dt} = 0$, $\frac{dQ}{dt} = 0$ e $\frac{dI}{dt} = 0$, obtêm-se 4 soluções. São elas:

- $P_1 = (0, 0, \frac{q}{\lambda}, \frac{g}{\delta_1})$, (Extinção das células normais e tumorais).
- $P_2 = (0, \bar{N}, \frac{q}{\lambda}, \frac{g}{\delta_1})$, (Extinção apenas das células tumorais, ou seja, cura da doença).
- $P_3 = (\bar{T}, 0, \frac{q}{\lambda}, \frac{g}{\delta_1})$, (Extinção das células normais, ou seja, persistência do tumor).
- $P_4 = (\check{T}, \check{N}, \frac{q}{\lambda}, \frac{g}{\delta_1})$, (Coexistência da população de células normais e tumorais).

$\check{T}$ e $\check{N}$ foram obtidos numericamente devido a inviabilidade analítica, de outro modo, $\bar{T}$ e $\bar{N}$ são dados por:

$$\bar{T} = \frac{k_1(r_1\delta_1a\lambda + q\delta_1(r_1 - \mu) - g\delta_0(a\lambda + q))}{r_1\delta_1(a\lambda + q)}, \quad (3.1)$$

$$\bar{N} = \frac{k_2(r_2b\lambda + q(r_2 - \nu))}{r_2(b\lambda + q)}. \quad (3.2)$$

Antes de analisar os pontos de equilíbrio, é preciso estabelecer alguns conceitos para que os resultados encontrados tenham sentido biológico. O ponto P_2 ilustra a cura da doença mediante os tratamentos adotados. Portanto, a população de células normais deve ser positiva, isto é, $\bar{N} > 0$. Esta condição ocorre quando:

$$\frac{k_2(r_2 b \lambda + q(r_2 - \nu))}{r_2(b \lambda + q)} > 0 \implies q(\nu - r_2) < r_2 b \lambda \implies q < \frac{r_2 b \lambda}{\nu - r_2}. \quad (3.3)$$

O parâmetro $q > 0$ indica a quantidade em mg do agente quimioterápico aplicado no tratamento. Além disso, os parâmetros r_2 , b e λ também são todos positivos. Desta forma, a inequação $\nu - r_2 > 0 \implies \nu > r_2$ e com isso, temos um intervalo para que a dose do quimioterápico atinja a cura. Logo,

$$0 < q < \frac{r_2 b \lambda}{\nu - r_2}, \quad \text{com} \quad \nu > r_2. \quad (3.4)$$

O ponto P_3 indica a falha no tratamento, dado pela extinção das células normais do paciente no órgão afetado, bem como a persistência do tumor. Analogamente ao ponto anterior, para que este seja um cenário possível biologicamente, a população de células tumorais deve ser positiva, isto é, $\bar{T} > 0$.

$$\frac{k_1(r_1 \delta_1 a \lambda + q \delta_1(r_1 - \mu) - g \delta_0(a \lambda + q))}{r_1 \delta_1(a \lambda + q)} > 0 \implies g < \frac{\delta_1(r_1 a \lambda + q(r_1 - \mu))}{\delta_0(a \lambda + q)}. \quad (3.5)$$

Como g representa a dose em mg do tratamento imunoterápico, então $g > 0$. Assim, de (3.5),

$$0 < g < \frac{\delta_1(r_1 a \lambda + q(r_1 - \mu))}{\delta_0(a \lambda + q)} \quad \text{e} \quad 0 < q < \frac{r_1 a \lambda}{\mu - r_1}, \quad \text{com} \quad \mu > r_1. \quad (3.6)$$

Matriz Jacobiana

Para analisar a estabilidade do sistema, devemos encontrar os autovalores associados à Matriz Jacobiana aplicada nos pontos de equilíbrio. Essa matriz é denotada por:

$$J(T, N, Q, I) = \begin{bmatrix} h_{11} & -\frac{r_1 \alpha_{12} T}{k_1} & -\frac{\mu T a}{(a + Q)^2} & -\delta_0 T \\ -\frac{r_2 N \alpha_{21}}{k_2} & h_{21} & -\frac{\nu N b}{(b + Q)^2} & 0 \\ 0 & 0 & -\lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\delta_1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} F_{2 \times 2} & J_{2 \times 2}^1 \\ 0_{2 \times 2} & J_{2 \times 2}^2 \end{bmatrix}, \quad (3.7)$$

$$\text{com} \quad h_{11} = \frac{(a + Q)(k_1 r_1 - 2r_1 T - \alpha_{12} r_1 N - \delta_0 I k_1) - \mu Q k_1}{k_1(a + Q)} \quad \text{e} \quad h_{21} = \frac{(b + Q)(k_2 r_2 - 2r_2 N - r_2 \alpha_{21} T) - \nu Q k_2}{k_2(b + Q)}.$$

Observe que na forma como esta matriz está escrita, basta encontrar os autovalores das matrizes $F_{2 \times 2}$ e $J_{2 \times 2}^2$, pois estão na diagonal principal e na diagonal secundária existe uma matriz nula. Assim,

$$\det(J - \Theta I) = \det(F - \Theta I) \det(J^2 - \Theta I). \quad (3.8)$$

Estabilidade local de P_1

Aplicando $P_1 = \left(0, 0, \frac{q}{\lambda}, \frac{g}{\delta_1}\right)$ em (3.7), temos:

$$J(P_1) = \begin{bmatrix} \frac{r_1 \delta_1 a \lambda + q \delta_1 (r_1 - \mu) - \delta_0 g (a \lambda + q)}{(a \lambda + q) \delta_1} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{r_2 b \lambda + q (r_2 - \nu)}{(b \lambda + q)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\delta_1 \end{bmatrix}. \quad (3.9)$$

De (3.8), os autovalores obtidos são:

$$\Theta_1 = -\delta_1, \Theta_2 = -\lambda, \Theta_3 = \frac{r_2 b \lambda + q (r_2 - \nu)}{b \lambda + q}, \Theta_4 = \frac{r_1 \delta_1 a \lambda + q \delta_1 (r_1 - \mu) - \delta_0 g (a \lambda + q)}{(a \lambda + q) \delta_1}.$$

Para ter uma interpretação biológica do significado deste ponto de equilíbrio é importante que P_1 seja instável. De fato, matematicamente esse ponto pode ter outro comportamento, porém dizer que P_1 não é instável significa que as intervenções clínicas adotadas eliminaram tanto as células tumorais, quanto as células normais que formavam o órgão em que o tumor estava alojado. Vale ressaltar que este poderia até ser um resultado promissor, desde que o órgão onde o tumor esteja alojado não seja um órgão vital. Entretanto, como o modelo (2.1) não refere-se a um tipo específico de câncer, esta hipótese não será considerada nesta análise. Visto que os parâmetros λ e δ_1 são ambos positivos, então $\Theta_1 < 0$ e $\Theta_2 < 0$. Assim, segundo Strogatz (2018), basta que Θ_3 ou Θ_4 seja positivo para que P_1 seja instável. Segue a análise para qual intervalo é garantido ocorrer um desses casos:

- Caso 1: $\Theta_3 > 0$.

$$\frac{r_2 b \lambda + q (r_2 - \nu)}{b \lambda + q} > 0 \implies 0 < q < \frac{r_2 b \lambda}{\nu - r_2}, \quad \text{com } \nu > r_2. \quad (3.10)$$

Assim, P_1 é instável e $\bar{N} > 0$ em P_2 .

- Caso 2: $\Theta_4 > 0$.

$$\frac{r_1 \delta_1 a \lambda + q \delta_1 (r_1 - \mu) - \delta_0 g (a \lambda + q)}{\delta_1 (a \lambda + q)} > 0 \implies g < \frac{\delta_1 (r_1 \lambda a + q (r_1 - \mu))}{\delta_0 (a \lambda + q)}.$$

Como $g > 0$, de (3.6),

$$0 < g < \frac{\delta_1 (r_1 \lambda a + q (r_1 - \mu))}{\delta_0 (a \lambda + q)} \quad \text{e} \quad 0 < q < \frac{r_1 \lambda a}{\mu - r_1}, \quad \text{com } \mu > r_1. \quad (3.11)$$

Quando isto ocorre, P_1 é instável e $\bar{T} > 0$ em P_3 .

Estabilidade local de P_2

Desta vez, aplicando $P_2 = \left(0, \bar{N}, \frac{q}{\lambda}, \frac{g}{\delta_1}\right)$ em (3.7), obtemos:

$$J(P_2) = \begin{bmatrix} \frac{r_1(\bar{T} - \alpha_{12}\bar{N})}{k_1} & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{r_2\alpha_{21}\bar{N}}{k_2} & -\frac{r_2\bar{N}}{k_2} & -\frac{\nu b\lambda^2\bar{N}}{(b\lambda + q)^2} & 0 \\ 0 & 0 & -\lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\delta_1 \end{bmatrix}. \quad (3.12)$$

De (3.8), os autovalores obtidos são os elementos da diagonal principal de (3.12), isto é:

$$\Theta_1 = -\delta_1, \quad \Theta_2 = -\lambda, \quad \Theta_3 = -\frac{r_2\bar{N}}{k_2}, \quad \Theta_4 = \frac{r_1(\bar{T} - \alpha_{12}\bar{N})}{k_1}.$$

Seguindo a análise, também levando em consideração os aspectos biológicos, encontrar as condições em que P_2 seja localmente assintoticamente estável reflete no sucesso do tratamento, em que a dose dos agentes utilizados nos tratamentos acabaram apenas com as células tumorais. Examinando os autovalores de (3.12), para que P_2 seja localmente assintoticamente estável, Θ_3 e Θ_4 devem ser negativos. Caso contrário, basta que apenas um deles seja positivo e então P_2 será instável. Segue a análise com os intervalos em que cada caso ocorre:

- Caso 1: $\Theta_3 < 0$.

Dado que r_2 e k_2 são positivos, Θ_3 será negativo se $\bar{N} > 0$. De (3.3),

$$\bar{N} > 0 \implies 0 < q < \frac{r_2 b \lambda}{\nu - r_2}, \quad \text{com } v > r_2. \quad (3.13)$$

- Caso 2: $\Theta_4 < 0$.

Dado que r_1 e k_1 são positivos, Θ_4 será negativo se $\bar{T} < \alpha_{12}\bar{N}$.

$$\bar{T} < \alpha_{12}\bar{N} \implies \alpha_{12} > \frac{\bar{T}}{\bar{N}}. \quad (3.14)$$

Nestas condições, P_2 é localmente assintoticamente estável, representando um tratamento eficiente onde foi possível obter a cura do paciente sob a combinação dos tratamentos adotados.

- Caso 3: $\Theta_3 > 0$.

Θ_3 será positivo apenas quando $\bar{N} < 0$, contrariando o que foi estabelecido em (3.3).

- Caso 4: $\Theta_4 > 0$.

Θ_4 será positivo se $\bar{N} < 0$, como no caso anterior, ou então quando $\bar{T} > \alpha_{12}\bar{N}$, isto é,

$$\bar{T} > \alpha_{12}\bar{N} \implies \alpha_{12} < \frac{\bar{T}}{\bar{N}}. \quad (3.15)$$

Então, se um desses casos ocorrer, P_2 deixa de ser um ponto localmente assintoticamente estável e nada se pode afirmar sobre o sucesso do tratamento proposto.

Estabilidade local de P_3

Agora, aplicando $P_3 = \left(\bar{T}, 0, \frac{q}{\lambda}, \frac{g}{\delta_1}\right)$ em (3.7), temos:

$$J(P_3) = \begin{bmatrix} -\frac{r_1 \bar{T}}{k_1} & -\frac{r_1 \alpha_{12} \bar{T}}{k_1} & -\frac{\mu a \lambda^2 \bar{T}}{(a\lambda + q)^2} & -\delta_1 \bar{T} \\ 0 & \frac{r_2(\bar{N} - \alpha_{21} \bar{T})}{k_2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\delta_1 \end{bmatrix}. \quad (3.16)$$

Analogamente ao ponto anterior e de (3.8), os autovalores obtidos são os elementos da diagonal principal de (3.16), isto é:

$$\Theta_1 = -\delta_1, \quad \Theta_2 = -\lambda, \quad \Theta_3 = \frac{r_2(\bar{N} - \alpha_{21} \bar{T})}{k_2}, \quad \Theta_4 = -\frac{r_1 \bar{T}}{k_1}.$$

Como os parâmetros $r_1, r_2, k_1, k_2, \alpha_{12}$ e α_{21} são todos positivos (o significado biológico pode ser consultado na Tabela 2) e, além disso, os autovalores obtidos em (3.12) e (3.16) são similares, diferindo apenas r_1 por r_2 , k_1 por k_2 e α_{12} por α_{21} , a análise será semelhante a de P_2 . Note que desta vez é conveniente encontrar as condições de instabilidade desse ponto pois, tendo em vista que P_3 representa a situação em que as células tumorais substituíram todas as células normais do órgão em que o tumor estava alojado ou até mesmo a morte do paciente devido à extinção das células normais em órgãos vitais, bem como a resistência das células tumorais, a estabilidade local de P_3 deve indicar uma situação de falha no tratamento.

Para que P_3 seja localmente assintoticamente estável, Θ_3 e Θ_4 devem ser negativos. Segue a análise de quando isso ocorre:

- Caso 1: $\Theta_3 < 0$.

Dado que r_2 e k_2 são ambos positivos, Θ_3 será negativo se $\bar{N} < \alpha_{21} \bar{T}$, ou seja,

$$\bar{N} < \alpha_{21} \bar{T} \implies \alpha_{21} > \frac{\bar{N}}{\bar{T}}. \quad (3.17)$$

- Caso 2: $\Theta_4 < 0$.

Seja $r_1 > 0$ e $k_1 > 0$, Θ_4 será negativo se $\bar{T} > 0$. De (3.6),

$$\bar{T} > 0 \implies 0 < g < \frac{\delta_1(r_1 a \lambda + q(r_1 - \mu))}{\delta_0(a\lambda + q)} \quad \text{e} \quad 0 < q < \frac{r_1 a \lambda}{\mu - r_1}, \quad \text{com} \quad \mu > r_1. \quad (3.18)$$

Desta forma, P_3 apresenta um comportamento assintótico local estável.

- Caso 3: $\Theta_3 > 0$.

Θ_3 será positivo se $\bar{T} < 0$ ou então quando $\bar{N} > \alpha_{21}\bar{T}$, isto é,

$$\bar{N} > \alpha_{21}\bar{T} \implies \alpha_{21} < \frac{\bar{N}}{\bar{T}}. \quad (3.19)$$

- Caso 4: $\Theta_4 > 0$.

Θ_4 será positivo apenas quando $\bar{T} < 0$, algo biologicamente pouco provável.

Logo, mesmo que o Caso 4 não ocorra, basta que o anterior aconteça para que o ponto P_3 seja localmente instável.

A análise de P_4 foi feita numericamente devido à inviabilidade de fazê-la de forma algébrica.

3.2 Simulações Computacionais

Neste primeiro momento, para ilustrar a análise matemática efetuada na Seção anterior, as simulações computacionais consideram tratamentos contínuos e ininterruptos ao longo do tempo. Posteriormente, para impor um maior realismo ao problema, a quimioterapia e a imunoterapia serão modeladas por funções para descrever a periodicidade das aplicações em cada um dos tratamentos. Os valores e o significado de cada parâmetro podem ser consultados na Tabela 2.

Tabela 2 – Descrição dos parâmetros e valores adotados nas simulações.

Parâmetros	Descrição	Valor	Unidade	Referência
r_1	Taxa de crescimento das células tumorais	1×10^{-2}	dia^{-1}	*
r_2	Taxa de crescimento das células normais	1×10^{-3}	dia^{-1}	*
k_1	Capacidade suporte das células tumorais	1×10^{12}	células	*
k_2	Capacidade suporte das células normais	1×10^{12}	células	*
α_{12}	Coeficiente de competição interespecífica que modula os efeitos na população de células tumorais causados pela presença das células normais	9×10^{-3}	-	**
α_{21}	Coeficiente de competição interespecífica que modula os efeitos na população de células normais causados pela presença das células tumorais	9×10^{-2}	-	*
μ	Taxa de tratamento das células tumorais em decorrência do agente quimioterápico	8	dia^{-1}	*
ν	Taxa de mortalidade das células normais em decorrência do agente quimioterápico	8×10^{-2}	dia^{-1}	*
a	Saturação do efeito resposta à droga	2×10^3	mg	*
b	Saturação do efeito resposta à droga	5×10^6	mg	*
λ	Taxa de decaimento do agente quimioterápico	4, 16	dia^{-1}	*
δ_0	Taxa de mortalidade das células tumorais em decorrência do tratamento imunoterápico	10^{-4} até 10^{-2}	$\text{mg}^{-1}\text{dia}^{-1}$	**
δ_1	Taxa de decaimento do agente imunoterápico	7×10^{-2}	dia^{-1}	**

Observação: * (RODRIGUES, 2011), ** valor assumido por meio de simulações numéricas, baseadas em Wilson e Levy (2012) e no comportamento biológico da dinâmica tumoral.

Antes de considerar qualquer tratamento, a Figura 3 ilustra o comportamento das células normais e tumorais em um modelo conhecido na literatura como Lotka-Volterra adaptado (GATENBY, 1996). Para obter tal modelo, basta que as condições iniciais de ambos os tratamentos, bem como a taxa de infusão dos medicamentos sejam nulas, ou seja, $Q(0) = 0$; $q(.) \equiv 0$ e $I(0) = 0$; $g(.) \equiv 0$ em (2.1).

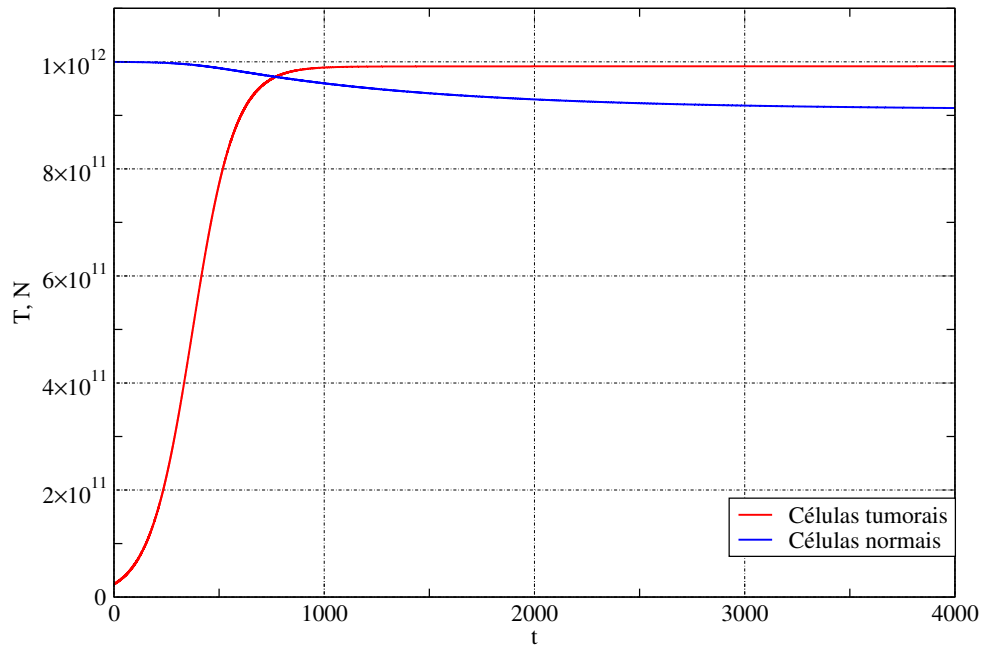


Figura 3 – Progressão tumoral ao longo do tempo, sem a inserção de tratamentos. Condições iniciais: $T(0) = 2,4 \times 10^{10}$ células tumorais e $N(0) = 1 \times 10^{12}$ células normais. Passo no tempo em dias $h = 10^{-2}$ para o método de R-K de quarta-ordem e tempo total da simulação de 4.000 dias.

Nesse caso, a variação do número de células tumorais é alta nos primeiros 900 dias e, posteriormente, torna-se menor quando se aproxima da capacidade suporte. Por outro lado, as células normais diminuem com uma variação menor e não conseguem combater a doença, acarretando assim, segundo [Weinberg \(2008\)](#), a morte do paciente.

3.2.1 Tratamentos contínuos

Ao considerar que o tratamento está sendo inserido no paciente de forma ininterrupta ao longo do tempo, os valores de q e g devem estar de acordo com os intervalos de (3.4) e (3.6), ou seja:

$$\bar{N} > 0 \implies 0 < q < 263.291,1393 \text{ mg/dia}, \quad (3.20)$$

e

$$\bar{T} > 0 \implies 0 < q < 10,4130 \text{ mg/dia} \quad \text{e} \quad 0 < g < \frac{5,82 - 0,56q}{0,42 + 0,00005q} \text{ mg/dia}. \quad (3.21)$$

Portanto, considerando $q = 10 \text{ mg/dia}$ e $g = 2,7 \text{ mg/dia}$, obtêm-se:

- $P_1 = (0, 0, 2,40, 38,57)$ é **instável**;
- $P_2 = (0, 9,99 \times 10^{11}, 2,40, 38,57)$ é **localmente assintoticamente estável**;
- $P_3 = (1,04 \times 10^9, 0, 2,40, 38,57)$ é **instável**;

- $P_4 = (-7,96 \times 10^9, 1,00 \times 10^{12}, 2,40, 38,57)$ assume valores negativos e, por isso, não admite significado biológico.

Percebe-se que as simulações computacionais condizem com a análise numérica. A Figura 4 apresenta o comportamento assintótico de P_2 variando as condições iniciais na região do valor em que as células normais e tumorais atingem o equilíbrio. Vale ressaltar que essa simulação não tem um valor biológico relevante, apenas matemático, por mostrar a estabilidade local de P_2 .

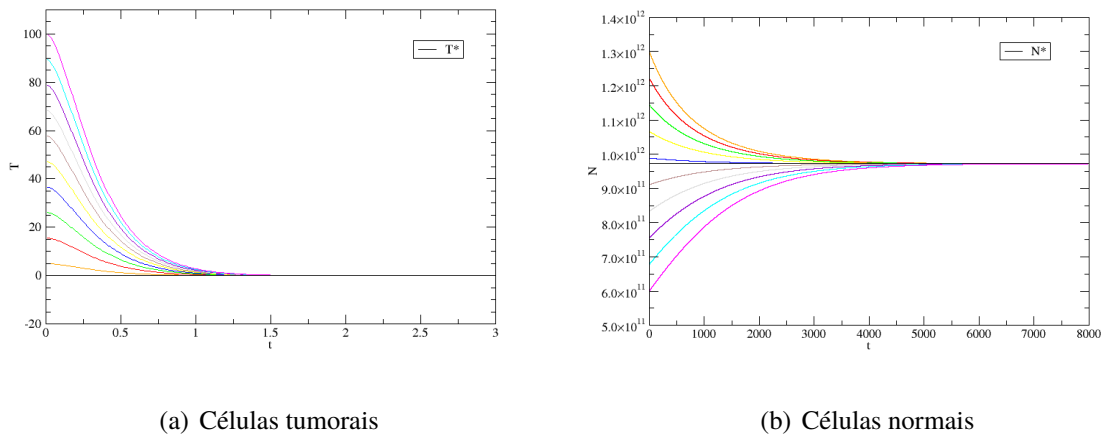


Figura 4 – Estabilidade local de P_2 . Tempo total de simulação de 15.000 dias; passo no tempo $h = 10^{-2}$ para o método de R-K de quarta-ordem.

Em 4(a) todas as 10 condições iniciais de T variando de 5 a 100 células tumorais convergiram para $T^* = 0$. De forma análoga, a dinâmica observada em 4(b), na qual todas as 10 condições iniciais de N variando de $6,4 \times 10^{11}$ a $1,35 \times 10^{12}$ células normais, também convergiram para $N^* = 9,99 \times 10^{11}$.

O mesmo comportamento assintótico estável de P_2 pode ser visualizado no retrato de fase exposto na Figura 5. Variando as condições iniciais com valores que expressam melhor a realidade biológica, todas as soluções tendem a T^* pelo eixo das abscissas e a N^* pelo eixo das ordenadas.

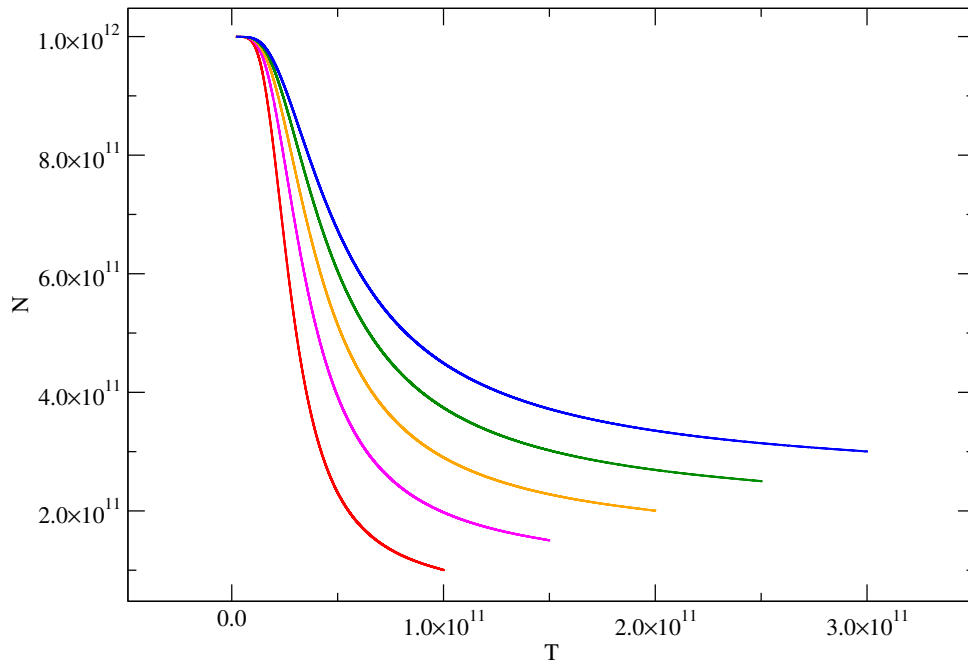


Figura 5 – Retrato de fase $T \times N$. Condições iniciais de T e N variando ambas de $1,0 \times 10^{11}$ a $3,0 \times 10^{11}$. Passo no tempo $h = 10^{-2}$ para o método de R-K de quarta-ordem e tempo total da simulação de 15.000 dias.

Dando continuidade nas simulações, a fim de entender o efeito dos tratamentos ininterruptos nas populações de células do modelo, a Figura 6 apresenta o comportamento das soluções considerando as taxas de infusões da quimioterapia e da imunoterapia constantes.

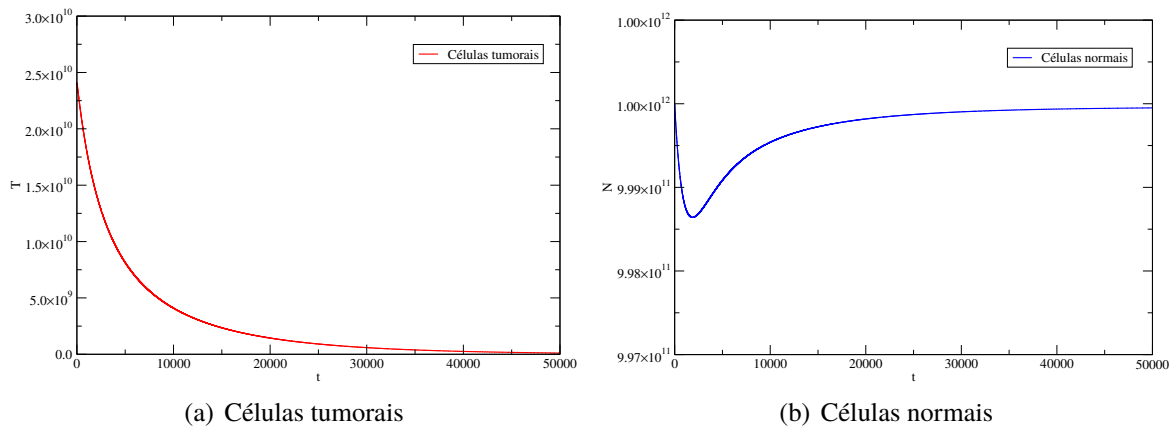


Figura 6 – Dinâmica das populações de células com $q = 10$ mg/dia e $g = 2,7$ mg/dia. Condições iniciais: $T(0) = 2,4 \times 10^{10}$ células tumorais, $N(0) = 1 \times 10^{12}$ células normais, $Q(0) = 0$ mg e $I(0) = 0$ mg. Passo no tempo $h = 10^{-2}$ para o método de R-K de quarta-ordem e tempo total da simulação de 50.000 dias.

Salienta-se que o tempo utilizado nesta simulação visa ilustrar a análise matemática, em que a solução para a dinâmica tumoral tende a zero. Entretanto, embora os tratamentos nessas condições tenham sido capazes de erradicarem as células tumorais e tenham mantido um número

alto de células normais, este não é um resultado biologicamente provável, visto que um paciente não vive 136 anos recebendo um tratamento.

Tendo em vista a importância da estabilidade de P_2 , visto que matematicamente esse ponto representa a cura do paciente sob o tratamento adotado, no Capítulo 4 será estabelecido e resolvido o problema do tratamento ótimo, visando minimizar o tamanho do tumor, levando em conta a quantidade de fármaco e o tempo que a aplicação dos tratamentos leva para erradicar as células tumorais.

3.2.2 Tratamentos em ciclos

Considerando a infusão do agente quimioterápico via administração intravenosa, existem dois conceitos fundamentais para decidir a estratégia de aplicação: a intensidade e a densidade da dose. Esses conceitos são definidos respectivamente como a dose total do medicamento durante o tratamento e a relação entre a dose de cada aplicação e o período de dias entre os ciclos do tratamento (FORNIER; NORTON, 2005).

A seguir serão estabelecidos os cenários e as respectivas simulações computacionais para entender o efeito da combinação destes tratamentos no modelo (2.1).

Protocolos adotados para as simulações

Cenário 1: Somente quimioterapia

Visto que sem aplicação de nenhum tratamento o tumor cresce até atingir a capacidade suporte. Para a aplicação da quimioterapia, baseado em Rodrigues (2011), considerou-se a administração de 7200 mg/dia de Ciclofosfamida por ciclo. Cada infusão dura em média 3 horas e o tratamento é composto ao todo por 4 ciclos de 21 em 21 dias.

A Figura 7 ilustra o comportamento das células tumorais sob a aplicação apenas da quimioterapia, seguindo o protocolo ao longo de 1.000 dias.

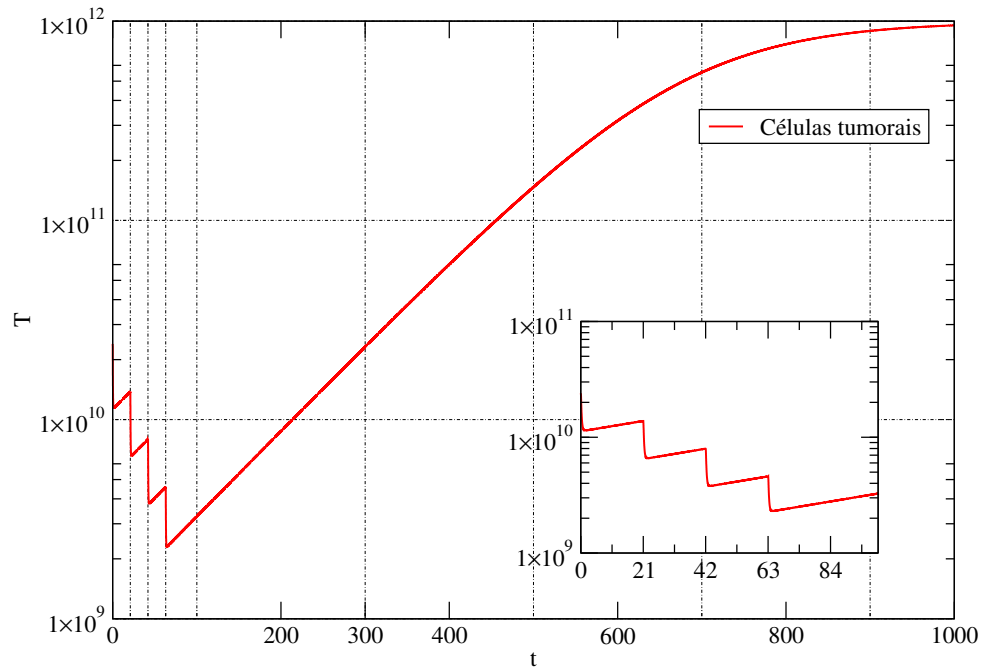


Figura 7 – **Cenário 1:** Progressão tumoral durante a inserção da quimioterapia. Condições iniciais: $T(0) = 2,4 \times 10^{10}$ células tumorais, $N(0) = 1 \times 10^{12}$ células normais e $Q(0) = 0$ mg.

Com as doses do protocolo quimioterápico considerado, ao final do tratamento (dia 63), apesar do volume tumoral ser menor do que no início, notou-se que este tratamento não foi eficaz, devido a baixa variação do número de células tumorais, bem como a recorrência tumoral após o término das sessões de quimioterapia. Quando o tumor atinge aproximadamente 10^{12} células, o paciente provavelmente virá a óbito (WEINBERG, 2008).

Cenário 2: Somente imunoterapia

Visando entender como a imunoterapia afeta a dinâmica tumoral, foi simulado um regime de aplicação de imunoterapia com anticorpos monoclonais como monoterapia, fundamentado por Squibb (2020). Considerou-se a infusão de 52 aplicações com 240 mg/dia de Nivolumabe a cada 14 dias, isto é, durante 2 anos. Cada ciclo possui duração média de infusão de 1 hora.

Desta forma, a Figura 8 ilustra a dinâmica das células tumorais ao longo de 1.000 dias, para valores distintos de δ_0 .

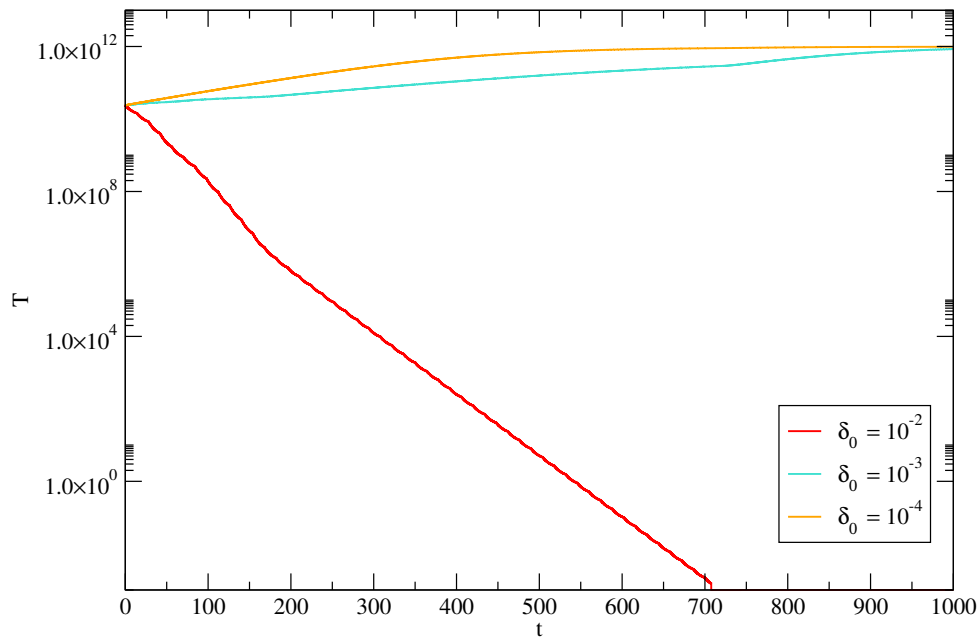


Figura 8 – **Cenário 2:** Dinâmica tumoral durante a inserção da imunoterapia. Condições iniciais: $T(0) = 2,4 \times 10^{10}$ células tumorais, $N(0) = 1 \times 10^{12}$ células normais e $I(0) = 0$ mg.

Neste caso, observou-se que a extinção das células tumorais depende da resposta do paciente ao tratamento, representada no modelo por δ_0 (taxa de mortalidade das células tumorais em decorrência do tratamento imunoterápico). Para $\delta_0 = 1 \times 10^{-4}$, o tratamento foi ineficaz, pois não conseguiu impedir o crescimento do tumor. O mesmo ocorreu com $\delta_0 = 1 \times 10^{-3}$, no qual embora a população de células tumorais tenha aumentado moderadamente até o final do tratamento (dia 714), na ausência do tratamento continuou crescendo, desta vez de forma mais rápida, até atingir a capacidade suporte. Entretanto, para $\delta_0 = 1 \times 10^{-2}$ esse regime de tratamento se mostrou eficaz e o tumor foi extinto em pouco mais de 700 dias.

Neste trabalho a recorrência tumoral não é mais considerada caso o número de células tumorais atinja o limiar $N = 10^{-3}$ células, com base em [Barros et al. \(2021\)](#).

Cenário 3: Combinação entre os tratamentos

Uma vez que o sucesso do tratamento foi atingido apenas com a imunoterapia e que a quimioterapia foi responsável por reduzir o número de células tumorais, enquanto estava sendo aplicada, neste cenário, ambos os tratamentos foram adotados visando obter melhores resultados.

Em relação a imunoterapia, neste cenário foi levado em conta a infusão de 360 mg/dia de Nivolumabe, novamente fundamentado por [Squibb \(2020\)](#). Cada infusão dura em média 1 hora e o tratamento também possui duração de 2 anos, com 34 ciclos de 21 em 21 dias. No que tange à quimioterapia, foi utilizado o mesmo regime de aplicação de Ciclofosfamida do cenário 1. A Figura 9 apresenta o comportamento das células tumorais sob o efeito dos dois tratamentos para

diferentes respostas do paciente à imunoterapia.

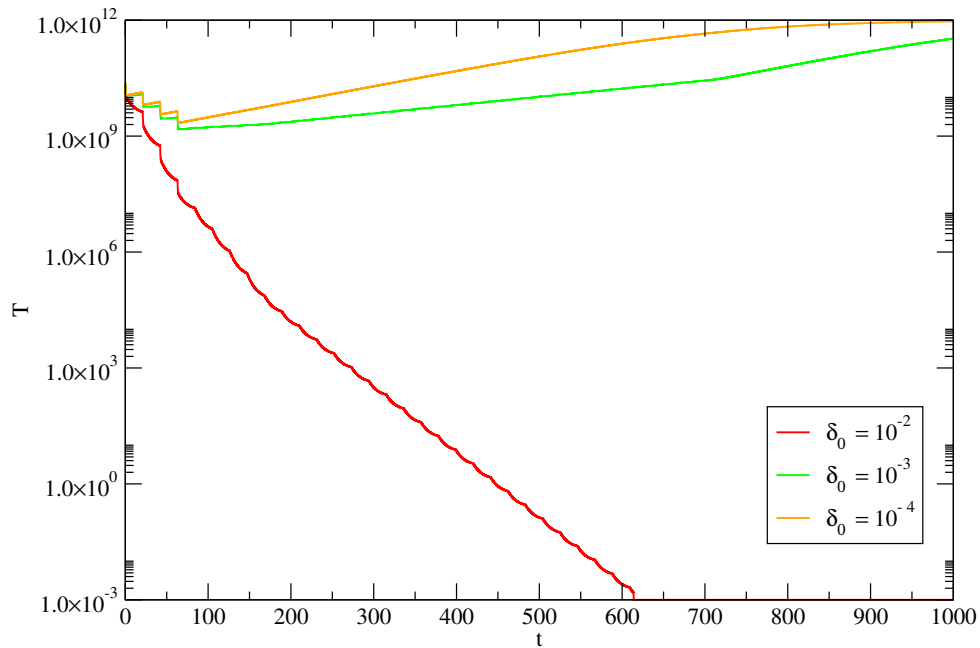


Figura 9 – **Cenário 3:** Dinâmica tumoral durante a inserção da quimioterapia e imunoterapia simultaneamente. Condições iniciais: $T(0) = 2,4 \times 10^{10}$ células tumorais, $N(0) = 1 \times 10^{12}$ células normais, $Q(0) = 0$ mg e $I(0) = 0$ mg.

As curvas deste cenário seguiram comportamentos semelhantes às do cenário 2. Para $\delta_0 = 1 \times 10^{-3}$ e $\delta_0 = 1 \times 10^{-4}$, a combinação dos tratamentos não foi capaz de erradicar o tumor. Porém, para o paciente que respondeu bem às terapias, representado por $\delta_0 = 1 \times 10^{-2}$, foi possível obter a cura com pouco mais de 600 dias, aproximadamente 100 dias a menos do que quando foi aplicado apenas a imunoterapia. Além disso, note que o tumor fica tão pequeno que atinge 10^8 células (tamanho no qual, segundo [Weinberg \(2008\)](#), um tumor sólido pode ser visto em raio X) em menos de 3 meses de tratamento.

Dado que o cenário 3 foi o que obteve o melhor resultado entre as simulações realizadas, os resultados exibidos na Figura 10 revelam a dinâmica dos fármacos no organismo do paciente, por meio da concentração das drogas ao longo do tempo.

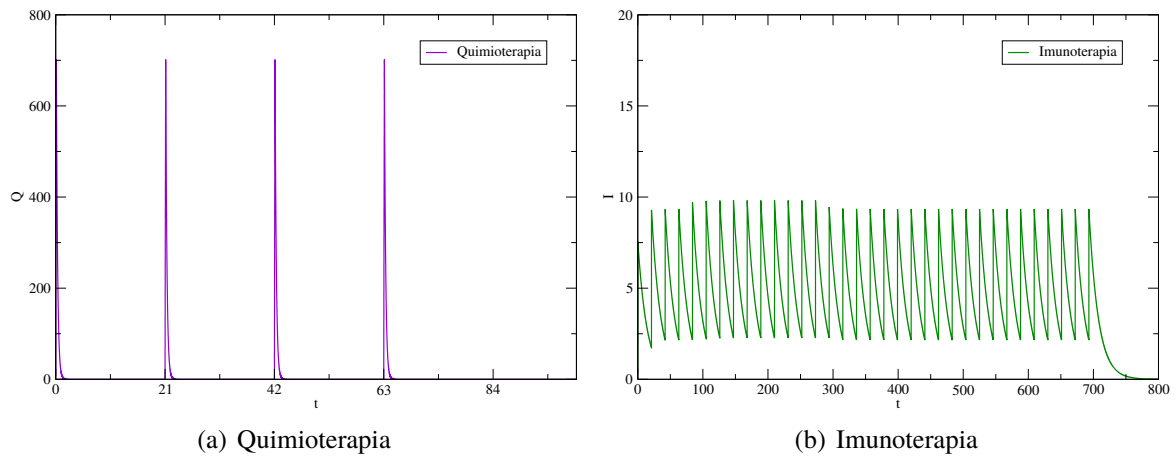


Figura 10 – Variação dos agentes farmacológicos ao longo do tempo no regime de aplicação do cenário 3. Na Figura 10(a) foram aplicadas 4 sessões de quimioterapia e na Figura 10(b), 34 sessões. Em ambos os tratamentos, os ciclos foram de 21 em 21 dias.

Uma das limitações da imunoterapia é saber qual o tempo de tratamento ideal necessário para erradicar as células tumorais, dado que cada paciente responde de forma diferente ao tratamento. Entender o tempo ideal necessário para o tratamento é extremamente importante, pois o número de sessões está diretamente ligado ao custo do tratamento. Como visto na Figura 9, o número de células tumorais quando $\delta_0 = 1 \times 10^{-2}$ decresce de forma rápida, ficando tão pequeno ao ponto de ser imperceptível nos exames de imagens. A fim de entender o sucesso ou não do tratamento em curto tempo, a Figura 11 exibe uma comparação dos tratamentos realizados em 1 e 2 anos, considerando a mesma dose por infusão do cenário 3, porém também considerando 17 ciclos de 21 em 21 dias, ou seja, 1 ano.

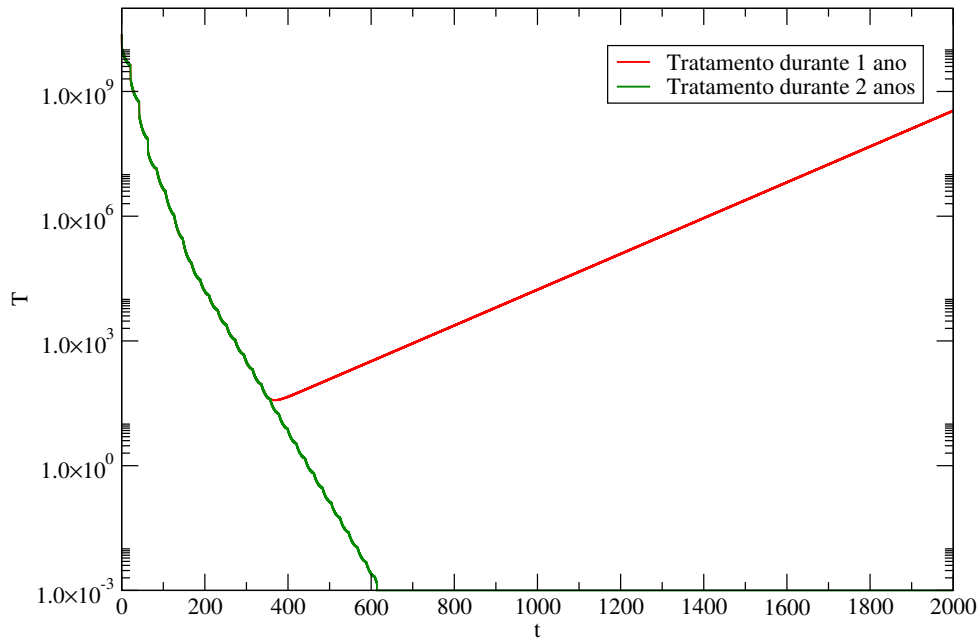


Figura 11 – Comparação do efeito dos tratamentos sob o uso de dois tempos de duração da imunoterapia em combinação com a quimioterapia.

A interrupção do tratamento após o período de um ano, devido à falsa impressão de cura gerada pela redução tumoral, induz à falha no tratamento. Por menor que o tumor tenha ficado, a partir das condições e terapêuticas consideradas, um ano de tratamento não foi suficiente para extinguir a doença. Após o término das aplicações, o tumor voltou a crescer e em aproximadamente 5 anos se encontra do mesmo tamanho de quando as terapias tiveram início.

3.2.3 Conclusões

A análise de estabilidade local possibilitou encontrar intervalos tanto para a dose de quimioterapia, quanto para a imunoterapia, no qual o tumor é erradicado dentro de um intervalo adequado de tempo.

Considerando o tratamento em ciclos, diferentes cenários foram simulados para entender o efeito dos tratamentos na dinâmica tumoral. Sem a presença de tratamentos, as células de defesa do indivíduo não conseguem combater a doença. O mesmo ocorre somente com as infusões de quimioterapia, indicado pelo cenário 1, em que apenas este tratamento mostrou-se incapaz de destruir as células tumorais.

Na imunoterapia, diferentes valores do parâmetro δ_0 foram testados para simular a resposta de pacientes responsivos ou não ao tratamento. No cenário 2, em que a imunoterapia foi aplicada isoladamente, foi possível extinguir a doença em aproximadamente 700 dias.

O cenário 3 considerou ambos os tratamentos simultaneamente. Neste caso, a dose e a duração de cada ciclo da imunoterapia foram alteradas e o regime de aplicação da quimioterapia manteve-se como usado no cenário 1. Desta forma, as células tumorais em pacientes que respon-

deram à imunoterapia foram extintas em aproximadamente 600 dias. Portanto, este foi o cenário mais promissor encontrado nas simulações realizadas. Entende-se como cenário promissor aquele em que os resultados das simulações numéricas apresentaram um tratamento efetivo, por exemplo, um tratamento capaz de eliminar a população de células tumorais e, conseqüentemente, impedir a recorrência tumoral. Os cenários apresentados podem ser utilizados em pesquisas da área biológica, bem como propiciar discussões acerca de decisões clínicas e governamentais sobre avanços no tratamento ao câncer.

Em relação ao tempo de tratamento, por mais que o número de células tumorais tenha diminuído ao longo do tratamento no cenário 3, apenas um ano de tratamento não foi suficiente para erradicar o tumor. Foram necessários aproximadamente dois anos de tratamento para que as células tumorais atingissem um valor limiar nas simulações e fossem consideradas extintas.

No próximo Capítulo, um problema de controle ótimo será discutido e resolvido, visando otimizar os resultados obtidos no tratamento com infusões contínuas de medicamento.

4 Controle ótimo

Este Capítulo tem a finalidade de apresentar a formulação e os resultados do problema de otimização dos tratamentos de quimioterapia e imunoterapia, definido a partir do modelo 2.1. O método adotado para garantir a existência da solução ótima foi o Princípio Máximo de Pontryagin (SCHÄTTLER; LEDZEWICZ, 2015). Para resolver o novo sistema de equações, ou seja, o sistema inicial e as equações adjuntas, foi utilizado *Forward-Backward Sweep Method* (FBSM) (LENHART; WORKMAN, 2007).

Um problema de controle ótimo é aplicado em um sistema dinâmico quando deseja-se minimizar, ou maximizar, algum resultado. Segundo Schättler e Ledzewicz (2015), para formular um problema de otimização é preciso incluir funções no tempo, chamadas de controle, que descrevem influências externas ao sistema. Essas funções induzirão uma resposta e, com base nela, será avaliada uma função objetivo, tomada como medida de desempenho para o comportamento do sistema.

Existe na literatura uma gama de trabalhos sobre a aplicação de abordagens de controle ótimo em problemas de tratamento do câncer. Por exemplo, Engelhart, Lebiecz e Sager (2011) apresentam quatro problemas de controle ótimo para o regime de aplicação de quimioterapia. No que tange à terapia antiangiogênica, d’Onofrio e Cerrai (2009) investigam protocolos ideais para a cura do tumor. Alkama et al. (2018) utilizam controle ótimo para interações entre células tumorais e células imunes com o objetivo de minimizar não só a população tumoral, mas também o período de tratamento. Ademais, Pillis et al. (2007) utilizam controles quadráticos e lineares para um modelo de interações entre células tumorais e células imunes com administração de quimioterapia.

4.1 Formulação do problema

O modelo 2.1 assume que as doses do agente quimioterápico e da imunoterapia são dadas por $q > 0$ e $g > 0$, respectivamente. Considere as funções $u_1(t)$ e $u_2(t)$ como controles, com o objetivo de minimizar tanto a carga tumoral, quanto o total de doses administradas em ambos os tratamentos. Assim, o modelo com controle é dado por:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dT}{dt} = r_1 T \left(1 - \frac{T}{k_1} - \frac{\alpha_{12}}{k_1} N \right) - \frac{\mu T Q}{a + Q} - \delta_0 I T, \\ \frac{dN}{dt} = r_2 N \left(1 - \frac{N}{k_2} - \frac{\alpha_{21}}{k_2} T \right) - \frac{\nu N Q}{b + Q}, \\ \frac{dQ}{dt} = u_1(t) q - \lambda Q, \\ \frac{dI}{dt} = u_2(t) g - \delta_1 I, \end{array} \right. \quad (4.1)$$

sendo as condições iniciais $T(0) = T_0$, $N(0) = N_0$, $Q(0) = 0$ e $I(0) = 0$.

Existem duas maneiras para formular a função objetivo, também conhecida como funcional de custo. Quando o termo de controle é linear, essa função é caracterizada como funcional do tipo 1. Por outro lado, quando o termo de controle está ao quadrado, então a função passa a ser caracterizada como funcional do tipo 2. Embora seja mais difícil atribuir justificativa biológica para a escolha de um funcional do tipo 2, há um ganho matemático na escolha de uma estrutura quadrática, por exemplo, o Hamiltoniano H tem um único minimizador, pois torna-se estritamente convexo no problema de controle ótimo. Desta forma, com base no estudo de [Sharma e Samanta \(2016\)](#), o funcional proposto neste problema de otimização é definido da seguinte maneira:

$$J(u_1(t), u_2(t)) = \int_0^{t_f} [T + B_1 u_1^2 + B_2 u_2^2] dt, \quad (4.2)$$

sendo $B_1 > 0$ e $B_2 > 0$, utilizadas para manter um equilíbrio na ordem numérica dos termos.

O objetivo é determinar um par de controle ótimo (u_1^*, u_2^*) , tal que:

$$J(u_1^*, u_2^*) = \min \{ J(u_1, u_2) : (u_1, u_2) \in U \}, \quad (4.3)$$

sendo $U = \{(u_1, u_2) : u_i \text{ é mensurável, } 0 \leq u_i \leq 1, \quad t \in [0, t_f], \text{ para } i = 1, 2\}$ o conjunto controle admissível.

4.2 Condições necessárias para a otimalidade

Segue abaixo o teorema utilizado para resolver o problema de controle ótimo proposto, cuja demonstração pode ser lida em [Schättler e Ledzewicz \(2015\)](#).

Definição 4.1 (Hamiltoniano). *A função (de controle) Hamiltoniana H*

$$H : [0, \infty) \times (\mathbb{R}^n)^* \times (\mathbb{R}^n) \times (\mathbb{R}^m) \rightarrow \mathbb{R}, (\lambda_0, \lambda, x, u) \rightarrow H(\lambda_0, \lambda, x, u),$$

para o problema de controle ótimo é definida como:

$$H(\lambda_0, \lambda, x, u) = \lambda_0 L(x, u) + \lambda f(x, u). \quad (4.4)$$

Teorema 4.1 (Princípio Máximo de Pontryagin). *Seja (x^*, u^*) uma trajetória definida no intervalo $[0, T]$. Se (x^*, u^*) é um par de controle ótimo, então existe uma constante $\lambda_0 > 0$ e um covetor $\lambda : [0, T] \rightarrow (\mathbb{R}^n)^*$, chamado variável adjunta, tal que as seguintes condições são satisfeitas:*

1. *Não trivialidade dos multiplicadores: $(\lambda_0, \lambda(t)) \neq 0$ para todo $t \in [0, T]$.*
2. *Equação adjunta: a variável adjunta λ é uma solução para a equação diferencial linear variante no tempo*

$$\dot{\lambda}(t) = -\lambda_0 \frac{\partial L}{\partial x}(x^*(t), u^*(t)) - \lambda(t) \frac{\partial f}{\partial x}(x^*(t), u^*(t)). \quad (4.5)$$

3. *Condição mínima: em quase todos os lugares em $[0, T]$ temos que*

$$H(\lambda_0, \lambda(t), x^*(t), u^*(t)) = \min_{v \in U} H(\lambda_0, \lambda(t), x^*(t), v) = \text{constante}. \quad (4.6)$$

4. *Condição de transversalidade: no último ponto da trajetória controlada, o covetor*

$$\left(H + \lambda_0 \frac{\partial \phi}{\partial t}, -\lambda + \lambda_0 \frac{\partial \phi}{\partial x} \right) \in (\mathbb{R}^{1+n})^* \text{ é ortogonal à variedade terminal } N.$$

4.3 Caracterização do par de controle ótimo

O Princípio Máximo de Pontryagin foi utilizado a fim de encontrar as condições necessárias para a existência do controle ótimo. Assim, o Hamiltoniano é definido da seguinte forma:

$$\begin{aligned} H = & \lambda_0 (T + B_1 u_1^2 + B_2 u_2^2) + \lambda_1 \left[r_1 T \left(1 - \frac{T}{k_1} - \frac{\alpha_{12} N}{k_1} \right) - \frac{\mu T Q}{a + Q} - \delta_0 I T \right] + \\ & + \lambda_2 \left[r_2 N \left(1 - \frac{N}{k_2} - \frac{\alpha_{21} T}{k_2} \right) - \frac{\nu N Q}{b + Q} \right] + \lambda_3 [u_1 q - \lambda Q] + \lambda_4 [u_2 g - \delta_1 I], \end{aligned} \quad (4.7)$$

sendo $\lambda_0(t) = 1$ e $\lambda_i(t)$, $i = 1, 2, 3$ e 4 , as funções adjuntas a serem determinadas adequadamente.

A forma das equações adjuntas e as condições de fronteira são resultados padrão do Princípio Máximo de Pontryagin. O sistema adjunto pode ser obtido da seguinte forma:

$$\begin{aligned} \frac{d\lambda_1}{dt} &= - \left(\frac{\partial H}{\partial T} \right) = \lambda_1 \left(\frac{2r_1 T}{k_1} + \frac{r_1 \alpha_{12} N}{k_1} + \frac{\mu Q}{a + Q} + \delta_0 I - r_1 \right) + \lambda_2 \frac{r_2 \alpha_{21} N}{k_2} - 1, \\ \frac{d\lambda_2}{dt} &= - \left(\frac{\partial H}{\partial N} \right) = \lambda_1 \frac{r_1 \alpha_{12} T}{k_1} + \lambda_2 \left(\frac{2r_2 N}{k_2} + \frac{r_2 \alpha_{21} T}{k_2} + \frac{\nu Q}{b + Q} - r_2 \right), \\ \frac{d\lambda_3}{dt} &= - \left(\frac{\partial H}{\partial Q} \right) = \lambda_1 \left(\frac{\mu T (a + Q) - \mu T Q}{(a + Q)^2} \right) + \lambda_2 \left(\frac{\nu N (b + Q) - \nu N Q}{(b + Q)^2} \right) + \lambda_3 \lambda, \\ \frac{d\lambda_4}{dt} &= - \left(\frac{\partial H}{\partial I} \right) = \lambda_1 \delta_0 T + \lambda_4 \delta_1. \end{aligned} \quad (4.8)$$

As condições de fronteira são:

$$\lambda_i(t_f) = 0, \text{ para } i = 1, 2, 3, 4. \quad (4.9)$$

Pela condição de otimalidade, tem-se:

$$\begin{aligned} \frac{\partial H}{\partial u_1} &= 2B_1 u_1^* + \lambda_3 q = 0 \quad \text{para } u_1 = u_1^*(t) \\ \Rightarrow u_1^*(t) &= -\frac{\lambda_3 q}{2B_1} \end{aligned} \quad (4.10)$$

e

$$\begin{aligned} \frac{\partial H}{\partial u_2} &= 2B_2 u_2^* + \lambda_4 g = 0 \quad \text{para } u_2 = u_2^*(t) \\ \Rightarrow u_2^*(t) &= -\frac{\lambda_4 g}{2B_2} \end{aligned} \quad (4.11)$$

Ao usar os limites para o controle $u_1(t)$, obtemos:

$$u_1^* = \begin{cases} -\frac{\lambda_3 q}{2B_1} & \text{se } 0 < -\frac{\lambda_3 q}{2B_1} < 1, \\ 0 & \text{se } -\frac{\lambda_3 q}{2B_1} \leq 0, \\ 1 & \text{se } -\frac{\lambda_3 q}{2B_1} \geq 1. \end{cases} \quad (4.12)$$

Em uma notação compacta,

$$u_1^* = \min \left\{ \max \left\{ 0, -\frac{\lambda_3 q}{2B_1} \right\}, 1 \right\}. \quad (4.13)$$

Ao usar os limites para o controle $u_2(t)$, obtemos:

$$u_2^* = \begin{cases} -\frac{\lambda_4 g}{2B_2} & \text{se } 0 < -\frac{\lambda_4 g}{2B_2} < 1, \\ 0 & \text{se } -\frac{\lambda_4 g}{2B_2} \leq 0, \\ 1 & \text{se } -\frac{\lambda_4 g}{2B_2} \geq 1. \end{cases} \quad (4.14)$$

Em uma notação compacta,

$$u_2^* = \min \left\{ \max \left\{ 0, -\frac{\lambda_4 g}{2B_2} \right\}, 1 \right\} \quad (4.15)$$

Desta forma, obtêm-se o seguinte sistema ótimo:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dT}{dt} = r_1 T \left(1 - \frac{T}{k_1} - \frac{\alpha_{12}}{k_1} N \right) - \frac{\mu T Q}{a + Q} - \delta_0 I T, \\ \frac{dN}{dt} = r_2 N \left(1 - \frac{N}{k_2} - \frac{\alpha_{21}}{k_2} T \right) - \frac{\nu N Q}{b + Q}, \\ \frac{dQ}{dt} = \min \left\{ \max \left\{ 0, -\frac{\lambda_3 q}{2B_1} \right\}, 1 \right\} q - \lambda Q, \\ \frac{dI}{dt} = \min \left\{ \max \left\{ 0, -\frac{\lambda_4 g}{2B_2} \right\}, 1 \right\} g - \delta_1 I, \\ \frac{d\lambda_1}{dt} = \lambda_1 \left(\frac{2r_1 T}{k_1} + \frac{r_1 \alpha_{12} N}{k_1} + \frac{\mu Q}{a + Q} + \delta_0 I - r_1 \right) + \lambda_2 \frac{r_2 \alpha_{21} N}{k_2} - 1, \\ \frac{d\lambda_2}{dt} = \lambda_1 \frac{r_1 \alpha_{12} T}{k_1} + \lambda_2 \left(\frac{2r_2 N}{k_2} + \frac{r_2 \alpha_{21} T}{k_2} + \frac{\nu Q}{b + Q} - r_2 \right), \\ \frac{d\lambda_3}{dt} = \lambda_1 \left(\frac{\mu T (a + Q) - \mu T Q}{(a + Q)^2} \right) + \lambda_2 \left(\frac{\nu N (b + Q) - \nu N Q}{(b + Q)^2} \right) + \lambda_3 \lambda, \\ \frac{d\lambda_4}{dt} = \lambda_1 \delta_0 T + \lambda_4 \delta_1, \end{array} \right. \quad (4.16)$$

sendo as condições iniciais $T(0) = T_0$, $N(0) = N_0$, $Q(0) = 0$, $I(0) = 0$ e as condições finais $\lambda_i(t_f) = 0$, para $i = 1, 2, 3, 4$.

4.4 Resultados e discussão

Para ilustrar a dinâmica da doença aplicada ao controle ótimo, o modelo 4.16 foi resolvido via *Forward-Backward Sweep Method*. O funcional 4.2 considera tanto o número de células, quanto a proporção das doses utilizadas. Desta forma, dada a condição inicial das células tumorais, para manter um equilíbrio na ordem numérica dos termos, $B_1 = 10^9$ e $B_2 = 10^{14}$ foram adotados. Além disso, as funções de controle $u_1(t)$ e $u_2(t)$ aplicada nas doses de cada medicamento, expressas por q e g , variam de 0 a 1, indicando a proporção das doses. Portanto, foram considerados os valores máximos para as doses dos medicamentos, dentro dos intervalos obtidos na análise de estabilidade, ou seja, $q = 10,413$ mg/dia para quimioterapia e $g = 0,0001$ mg/dia para a imunoterapia. Todos os outros parâmetros seguem os valores indicados na Tabela 2 e, neste caso, $\delta_0 = 10^{-5}$. A Figura 12 apresenta os resultados desta simulação.

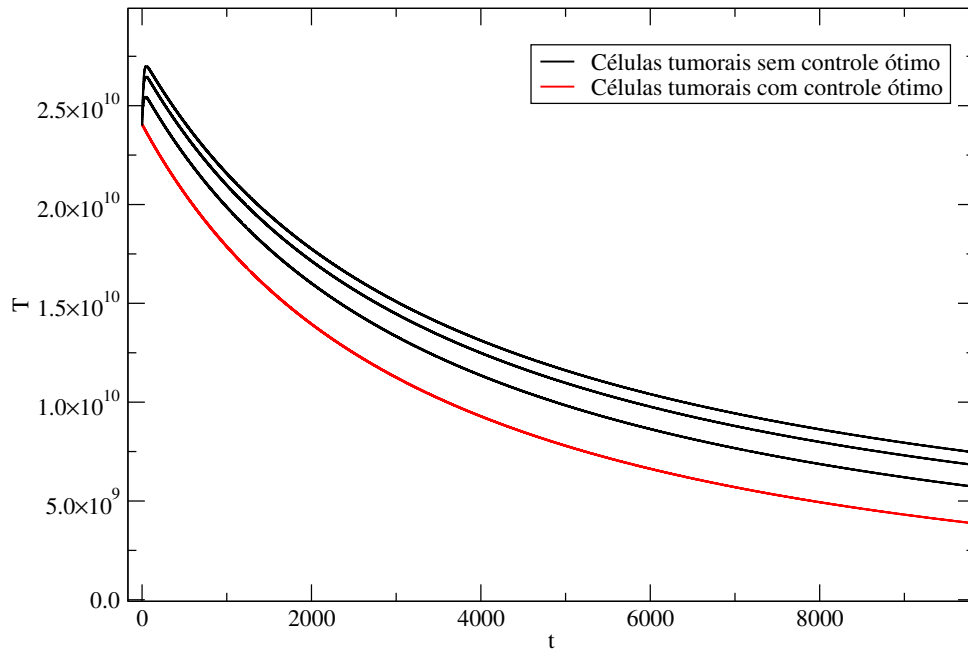


Figura 12 – Comparação entre a dinâmica tumoral com e sem o controle ótimo. Condições iniciais: $T(0) = 2,4 \times 10^{10}$ células tumorais, $N(0) = 1 \times 10^{12}$ células normais, $Q(0) = 0$ mg e $I(0) = 0$ mg. Tempo total da simulação de 10.000 dias.

Para as curvas sem o controle ótimo, o número de células tumorais aumenta no início do tratamento e, em seguida, começa a diminuir. Isso acontece, pois a toxicidade dos tratamentos também afeta o número de células normais, que sofrem uma leve alteração no início do tratamento, como visto na Figura 4(b). Ainda que o tempo de tratamento permaneça inviável biologicamente, a aplicação da técnica de controle ótimo é de grande valia, pois permite garantir que a trajetória da solução que considera o controle ótimo obteve melhores resultados do que as que não consideram.

Por se tratar de um sistema que modela um rápido crescimento tumoral, como visto na Figura 3, a diferença entre as curvas se deu de acordo com os valores escolhidos para as doses dos medicamentos, isto é, q e g . Neste caso, o valor da dose, em mg/dia, adotado para a curva mais próxima à curva com controle foi de $q = 5$, $q = 2$ e $q = 0,5$, respectivamente. Portanto, dentro do intervalo obtido em 3.21, quanto maior a dose, melhor o resultado.

As Figuras 13 e 14, apresentam respectivamente a função de desempenho definida para o problema bem como a trajetória de ambos os controles.

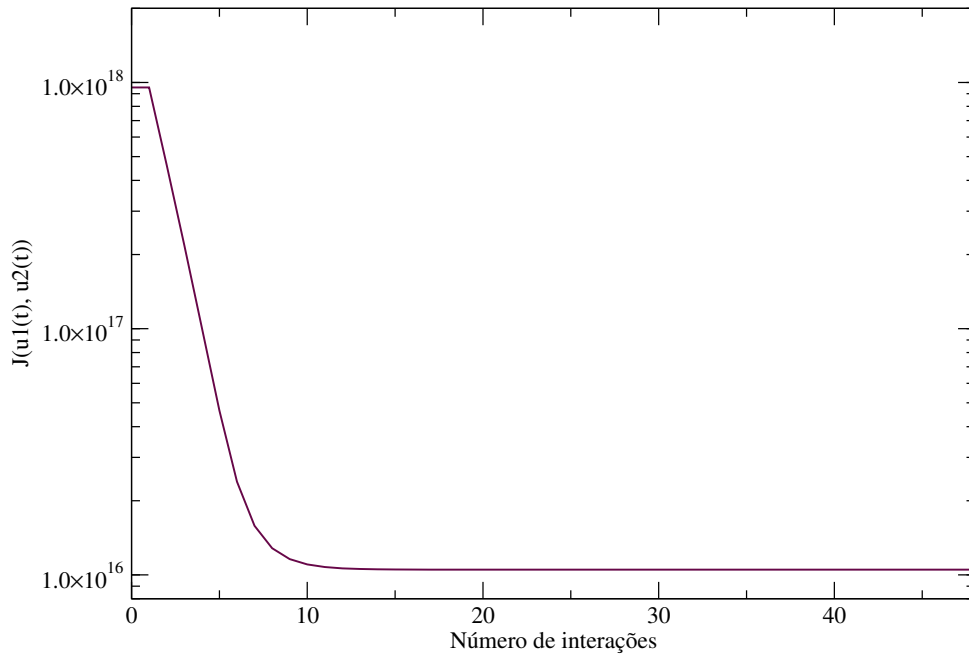


Figura 13 – Evolução da função de desempenho, J , ao longo das interações.

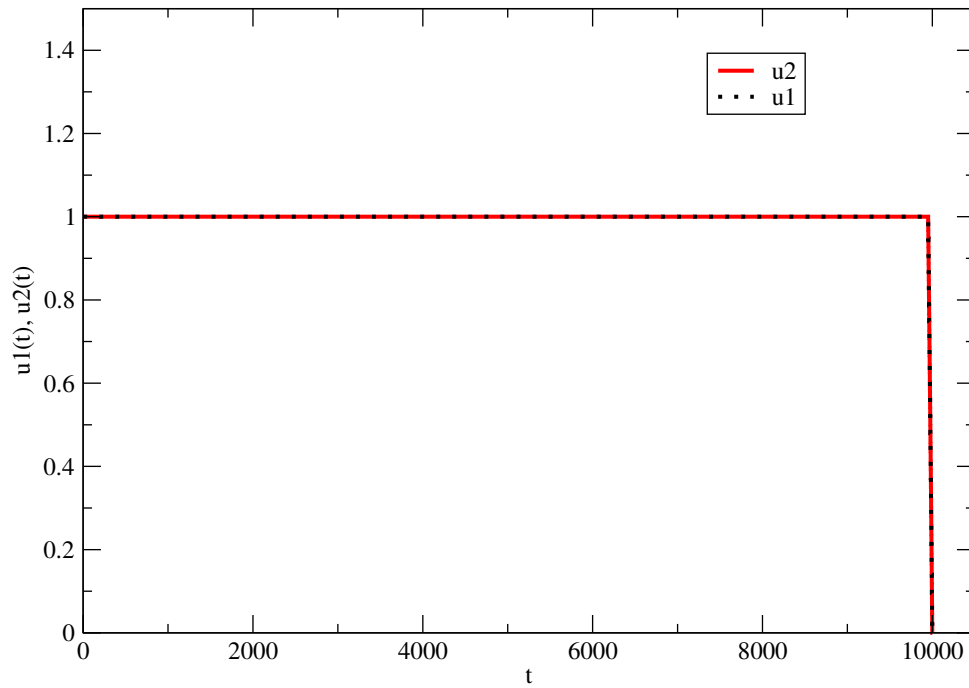


Figura 14 – Variação de u_1 e u_2 ao longo do tempo.

Durante o período de tratamento, a dose utilizada permaneceu máxima, entretanto o funcional foi minimizado.

Vale observar que, caso fossem tomadas doses superiores às indicadas no tratamento otimizado, na tentativa de se obter uma diminuição mais acentuada das células tumorais, a restrição de estabilidade não seria satisfeita e, portanto, as soluções seriam convergentes para o

ponto de equilíbrio do sistema sem significado biológico (P4), conforme a análise efetuada na Seção 3.1.

De todo modo, os resultados aqui encontrados afirmam que esta é a melhor situação possível, em um cenário que combina dois tipos de tratamentos com infusões contínuas.

4.5 Sugestões de trabalhos futuros decorrentes deste estudo

Visando uma maior aplicabilidade, seria interessante pensar em como desenvolver uma otimização com infusões em ciclo, assim os valores dos protocolos aprovados poderiam ser testados via simulações computacionais, ampliando a possibilidade de maiores discussões.

No que diz respeito à necessidade da utilização da dose máxima, essa situação pode ser repensada ao considerar um funcional multiobjetivo, para que a diminuição do número de células tumorais não influencie diretamente na dose dos tratamentos, como em (ROCHA; COSTA; FERNANDES, 2018).

5 Conclusão

Para entender a dinâmica do crescimento tumoral e a influência da combinação entre quimioterapia e imunoterapia, utilizou-se um modelo de EDO que foi capaz de descrever o comportamento da doença, assim como alguns possíveis cenários de tratamento.

Os intervalos para as doses dos agentes quimioterápico e imunoterápico capazes de simular um tratamento efetivo, para o qual se obteve cenários com a erradicação do tumor, foram obtidos via análise de estabilidade local.

Vimos que caso nenhum tratamento seja considerado, as células normais do indivíduo por si só não conseguem combater as células tumorais. Essa mesma dinâmica foi observada na simulação com o uso apenas da quimioterapia sob o protocolo adotado no modelo.

A eficácia da imunoterapia depende de como o sistema de defesa do indivíduo reagirá durante o tratamento. Foram obtidas situações em que apenas este tratamento foi suficiente para erradicar o tumor e situações em que ocorreu a falha do tratamento. Embora um cenário eficaz com a imunoterapia como monoterapia tenha sido encontrado, o tempo de tratamento para atingir a extinção do tumor permaneceu longo.

Simulando a infusão de ambos os tratamentos em ciclos, pôde-se concluir que o sucesso do tratamento se deu apenas nos casos em que o paciente reagiu positivamente à imunoterapia. Nessa situação e com a combinação de tratamentos, foi possível simular a erradicação completa do tumor em um tempo menor, inclusive com a total ausência de recorrência da doença.

Tendo em vista este cenário promissor, o tempo de tratamento necessário para erradicar completamente a doença foi simulado e os resultados apontaram que, por mais que o tumor não fosse mais visível em exames clínicos, caso o tratamento fosse interrompido em um ano, o tumor voltaria a crescer e, dentro de cinco anos, estaria do mesmo tamanho encontrado nas condições iniciais, antes da infusão das terapias.

Como continuação da primeira parte do estudo, o problema do tratamento ótimo associado ao problema direto foi aplicado e resolvido. Ainda que o tempo de tratamento obtido nessa fase tenha se mostrado inviável, a trajetória da solução que considera o controle ótimo obteve melhores resultados.

Ressalta-se que essas análises podem ser utilizadas para auxiliar órgãos públicos e grupos de pesquisas no desenvolvimento de novas investigações e avanços no tratamento da doença.

Referências

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. *Imunologia celular e molecular*. : Elsevier Brasil, 2008. 4
- AHMADI, E. et al. A dual approach for positive T-S fuzzy controller design and its application to cancer treatment under immunotherapy and chemotherapy. *Biomedical Signal Processing and Control*, Elsevier, v. 58, p. 101822, 2020. 10, 15, 16
- AIRLEY, R. *Cancer chemotherapy: basic science to the clinic*. : John Wiley & Sons, 2009. 4
- ALBERTS, B. et al. *Biologia molecular da célula*. : Artmed Editora, 2010. 2
- ALKAMA, M. et al. Optimal duration and dosage of BCG intravesical immunotherapy: a free final time optimal control approach. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, Wiley Online Library, v. 41, n. 5, p. 2209–2219, 2018. 36
- BARBOLOSI, D. et al. Computational oncology: mathematical modelling of drug regimens for precision medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology*, Nature Publishing Group, v. 13, n. 4, p. 242–254, 2016. 7
- BARROS, L. R. et al. CARTmath: a mathematical model of CAR-T immunotherapy in preclinical studies of hematological cancers. *Cancers*, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 13, n. 12, p. 2941, 2021. 31
- BISPO, M. F. Educação em saúde: conhecimento sobre o câncer do colo do útero na perspectiva de alunas do ensino médio em Aracaju-SE. DBI-Departamento de Biologia–São Cristóvão–Presencial, 2017. 1
- BRADY, R.; ENDERLING, H. Mathematical models of cancer: when to predict novel therapies, and when not to. *Bulletin of Mathematical Biology*, Springer, v. 81, n. 10, p. 3722–3731, 2019. 7
- BRASIL. *Todo tumor é câncer?* Rio de Janeiro, 2020. <<https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/todo-tumor-e-cancer>>. Acesso em 15/08/2021. 1
- BRASIL. *Tratamento do câncer*. Rio de Janeiro, 2021. <<https://www.inca.gov.br/tratamento/quimioterapia>>. Acesso em 22/08/2021. 4
- BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, Wiley Online Library, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018. 3
- CARAVAGNA, G. et al. Tumour suppression by immune system through stochastic oscillations. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 265, n. 3, p. 336–345, 2010. 9
- CICCOLINI, J. et al. Improving efficacy of the combination between antiangiogenic and chemotherapy: time for mathematical modeling support. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 112, n. 27, p. E3453–E3453, 2015. 2
- DEHINGIA, K.; NATH, K.; SARMAH, H. Mathematical modelling of tumour-immune dynamics and cure therapy: a review of literature. *JNR*, v. 21, n. 1, p. 26–41, 2020. 3

- D'ONOFRIO, A.; CERRAI, P. A bi-parametric model for the tumour angiogenesis and antiangiogenesis therapy. *Mathematical and Computer Modelling*, Elsevier, v. 49, n. 5-6, p. 1156–1163, 2009. [36](#)
- D'ONOFRIO, A.; LEDZEWICZ, U.; SCHÄTTLER, H. On the dynamics of tumor-immune system interactions and combined chemo-and immunotherapy. In: *New challenges for cancer systems biomedicine*. : Springer, 2012. p. 249–266. [7](#)
- ENGELHART, M.; LEBIEDZ, D.; SAGER, S. Optimal control for selected cancer chemotherapy ODE models: a view on the potential of optimal schedules and choice of objective function. *Mathematical Biosciences*, Elsevier, v. 229, n. 1, p. 123–134, 2011. [36](#)
- FORNIER, M.; NORTON, L. Dose-dense adjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Breast Cancer Research*, BioMed Central, v. 7, n. 2, p. 1–6, 2005. [29](#)
- FRIEDMAN, A.; JAIN, H. V. A partial differential equation model of metastasized prostatic cancer. *Mathematical Biosciences & Engineering*, American Institute of Mathematical Sciences, v. 10, n. 3, p. 591, 2013. [7](#)
- GALVÃO, T. F.; PANSANI, T. d. S. A.; HARRAD, D. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação prisma. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, SciELO Public Health, v. 24, p. 335–342, 2015. [7](#)
- GATENBY, R. Application of competition theory to tumour growth: implications for tumour biology and treatment. *European Journal of Cancer*, Elsevier, v. 32, n. 4, p. 722–726, 1996. [25](#)
- HANAHAN, D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discovery*, AACR, v. 12, n. 1, p. 31–46, 2022. [2](#)
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer. *Cell*, v. 100, p. 54–70, 2000. [2](#)
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, v. 144, p. 646–674, 2011. [2](#)
- HIDAYAT, Y. et al. Numerical simulation of interferon alpha (INF- α) in mathematical model of immunotherapy. *Proceedings of the International Conference on Industrial Engineering and Operations Management*, IEOM Society International, v. 1, 2019. [5](#)
- ISAEVA, O.; OSIPOV, V. Different strategies for cancer treatment: mathematical modelling. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, Taylor & Francis, v. 10, n. 4, p. 253–272, 2009. [9](#)
- KIRSCHNER, D.; PANETTA, J. C. Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction. *Journal of mathematical biology*, Springer, v. 37, n. 3, p. 235–252, 1998. [9](#)
- LENHART, S.; WORKMAN, J. T. *Optimal control applied to biological models*. : Chapman and Hall/CRC, 2007. [36](#)
- LI, X.; XU, J.-X. A mathematical model of immune response to tumor invasion incorporated with danger model. *Journal of Biological Systems*, World Scientific, v. 23, n. 03, p. 505–526, 2015. [10](#), [15](#)
- LÓPEZ, Á. G. et al. The dose-dense principle in chemotherapy. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 430, p. 169–176, 2017. [4](#)

- MAHLBACHER, G. E.; REIHMER, K. C.; FRIEBOES, H. B. Mathematical modeling of tumor-immune cell interactions. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 469, p. 47–60, 2019. [5](#)
- MARTIN, R. B. Optimal control drug scheduling of cancer chemotherapy. *Automatica*, Elsevier, v. 28, n. 6, p. 1113–1123, 1992. [9](#)
- MISTRY, H. B.; ORRELL, D.; EFTIMIE, R. Model based analysis of the heterogeneity in the tumour size dynamics differentiates Vemurafenib, Dabrafenib and Trametinib in metastatic melanoma. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, Springer, v. 81, n. 2, p. 325–332, 2018. [2](#)
- MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*, Public Library of Science San Francisco, USA, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009. [7](#)
- MORALES-DELGADO, V. F. et al. Application of the Caputo-Fabrizio and Atangana-Baleanu fractional derivatives to mathematical model of cancer chemotherapy effect. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, Wiley Online Library, v. 42, n. 4, p. 1167–1193, 2019. [7](#)
- MURPHY, H.; JAAFARI, H.; DOBROVOLNY, H. M. Differences in predictions of ODE models of tumor growth: a cautionary example. *BMC cancer*, BioMed Central, v. 16, n. 1, p. 1–10, 2016. [7](#)
- MURPHY, K. *Imunobiologia de Janeway*. 8. ed. : Artmed Editora, 2014. [3](#), [4](#)
- OWENS, K.; BOZIC, I. Modeling CAR T-cell therapy with patient preconditioning. *Bulletin of Mathematical Biology*, Springer, v. 83, n. 5, p. 1–36, 2021. [7](#)
- PANG, L.; SHEN, L.; ZHAO, Z. Mathematical modelling and analysis of the tumor treatment regimens with pulsed immunotherapy and chemotherapy. *Computational and mathematical methods in medicine*, Hindawi, v. 2016, 2016. [12](#), [15](#), [16](#)
- PAZDUR, R. et al. *Cancer management: a multidisciplinary approach; medical, surgical, & radiation oncology*. : FA Davis Company, 2004. [3](#)
- PILLIS, L. G. de et al. Chemotherapy for tumors: an analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls. *Mathematical Biosciences*, Elsevier, v. 209, n. 1, p. 292–315, 2007. [36](#)
- PILLIS, L. G. de; RADUNSKAYA, A. E.; WISEMAN, C. L. A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth. *Cancer research*, AACR, v. 65, n. 17, p. 7950–7958, 2005. [9](#)
- RAZ, N. R.; AKBARZADEH-T, M.-R. Fuzzy-CA model for an in-silico cancer cell line: a journey from simple cellular pattern to an emergent complex behavior. In: *IEEE. 2016 IEEE International Conference on Fuzzy Systems (FUZZ-IEEE)*. 2016. p. 730–737. [7](#)
- ROBERTSON-TESSI. A model for effects of adaptive immunity on tumor response to chemotherapy and chemoimmunotherapy. *Journal of theoretical biology*, Elsevier, v. 380, p. 569–584, 2015. [11](#), [15](#), [16](#)
- ROBERTSON-TESSI, M. et al. Impact of metabolic heterogeneity on tumor growth, invasion, and treatment outcomes. *Cancer research*, AACR, v. 75, n. 8, p. 1567–1579, 2015. [7](#)

- ROCHA, A. M. A.; COSTA, M. F. P.; FERNANDES, E. M. On a multiobjective optimal control of a tumor growth model with immune response and drug therapies. *International Transactions in Operational Research*, Wiley Online Library, v. 25, n. 1, p. 269–294, 2018. 6, 13, 15, 16, 43
- RODRIGUES, D. S. Modelagem matemática em câncer: dinâmica angiogênica e quimioterapia anti-neoplásica. Universidade Estadual Paulista (UNESP), 2011. 17, 25, 29
- RUDDON, R. W. *Cancer biology*. : Oxford University Press, 2007. 1
- SCHÄTTLER, H.; LEDZEWICZ, U. Optimal control for mathematical models of cancer therapies. *New York, NY: Springer*, Springer, v. 10, p. 978–1, 2015. 36, 37
- SHAMSARAA, E.; ESMAILYB, H.; BAHRAMPOURC, A. Mathematical model of optimal chemotherapy and oncolytic virotherapy. *Filomat*, v. 34, n. 15, p. 5195–5206, 2020. 4
- SHARIFI, N.; OZGOLI, S.; RAMEZANI, A. Multiple model predictive control for optimal drug administration of mixed immunotherapy and chemotherapy of tumours. *Computer methods and programs in biomedicine*, Elsevier, v. 144, p. 13–19, 2017. 13, 15, 16
- SHARMA, S.; SAMANTA, G. Dynamical behaviour of a tumor-immune system with chemotherapy and optimal control. *Journal of Nonlinear Dynamics*, Hindawi, v. 2013, 2013. 5, 9
- SHARMA, S.; SAMANTA, G. Analysis of the dynamics of a tumor-immune system with chemotherapy and immunotherapy and quadratic optimal control. *Differential Equations and Dynamical Systems*, Springer, v. 24, n. 2, p. 149–171, 2016. 11, 15, 16, 37
- SIGAL, D. et al. Mathematical modelling of cancer stem cell-targeted immunotherapy. *Mathematical biosciences*, Elsevier, v. 318, p. 108269, 2019. 13, 15
- SILVA, I. I. N. de Câncer José Alencar Gomes da. *Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil*. : Rio de Janeiro, 2019. 3
- SILVA, J. G. da et al. Mathematical models applied to thyroid cancer. *Biophysical reviews*, Springer, v. 11, n. 2, p. 183–189, 2019. 7, 8
- SILVA, S. R. M. Anti-PDI: uma nova estratégia de imunoterapia. 2016. 5
- SILVESTRINI, A. A.; SANTOS, L. H. P. dos. Imunoterapia. In: *Diretrizes oncológicas*. <https://diretrizesoncologicas.com.br/>, 2018. cap. 39, p. 619–624. 5
- SOCIETY, A. C. *Immune checkpoint inhibitors and their side effects*. 2019. <<https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/immune-checkpoint-inhibitors.html>>. Acesso em 17/12/2021. 5
- SQUIBB, B.-M. *OPDIVO - Nivolumabe. Bula para o Paciente*. São Paulo, 2020. <<https://www.bms.com>>. Acesso em 13/12/2021. 30, 31
- STROGATZ, S. H. *Nonlinear dynamics and chaos with student solutions manual: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*. : CRC press, 2018. 21
- TELES, F. F.; LEMOS, J. M. Cancer therapy optimization based on multiple model adaptive control. *Biomedical Signal Processing and Control*, Elsevier, v. 48, p. 255–264, 2019. 12, 15, 16

- TRAN, A. P. et al. Delicate balances in cancer chemotherapy: modeling immune recruitment and emergence of systemic drug resistance. *Frontiers in immunology*, Frontiers, v. 11, p. 1376, 2020. [12](#), [15](#)
- VALLE, P. A.; CORIA, L. N.; SALAZAR, Y. Tumor clearance analysis on a cancer chemo-immunotherapy mathematical model. *Bulletin of mathematical biology*, Springer, v. 81, n. 10, p. 4144–4173, 2019. [14](#), [16](#)
- WAINSTEIN, A.; CALABRICH, A.; MELO, A. d. Diretrizes brasileiras de manejo de toxicidades imunomediadas associadas ao uso de bloqueadores de correceptores imunes. *Braz. J Oncol*, v. 13, n. 43, p. 1–15, 2017. [6](#)
- WANG, Q. et al. An in silico exploration of combining Interleukin-12 with Oxaliplatin to treat liver-metastatic colorectal cancer. *BMC cancer*, BioMed Central, v. 20, n. 1, p. 1–17, 2020. [11](#), [15](#), [16](#)
- WANG, Z. et al. Simulating cancer growth with multiscale agent-based modeling. v. 30, p. 70–78, 2015. [7](#)
- WEI, H.-C. A mathematical model of tumour growth with Beddington–DeAngelis functional response: a case of cancer without disease. *Journal of biological dynamics*, Taylor & Francis, v. 12, n. 1, p. 194–210, 2018. [11](#), [15](#)
- WEINBERG, R. A. *A biologia do câncer*. Porto Alegre: Tradução: B. Selbach *et al.*, Artmed, 2008. 864 p. [viii](#), [2](#), [3](#), [26](#), [30](#), [32](#)
- WILSON, S.; LEVY, D. A mathematical model of the enhancement of tumor vaccine efficacy by immunotherapy. *Bulletin of Mathematical Biology*, Springer, v. 74, n. 7, p. 1485–1500, 2012. [17](#), [25](#)
- XIE, H. et al. Modeling three-dimensional invasive solid tumor growth in heterogeneous microenvironment under chemotherapy. *PloS one*, Public Library of Science San Francisco, CA USA, v. 13, n. 10, p. e0206292, 2018. [3](#)
- XU, S.; ZHANG, F. Analysis of a delayed free boundary problem with application to a model for tumor growth of angiogenesis. *Complexity*, Hindawi, v. 2020, 2020. [2](#)
- YILDIZ, T. A.; ARSHAD, S.; BALEANU, D. New observations on optimal cancer treatments for a fractional tumor growth model with and without singular kernel. *Chaos, Solitons & Fractals*, Elsevier, v. 117, p. 226–239, 2018. [13](#), [15](#), [16](#)
- YILDIZ, T. A.; ARSHAD, S.; BALEANU, D. Optimal chemotherapy and immunotherapy schedules for a cancer-obesity model with Caputo time fractional derivative. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, Wiley Online Library, v. 41, n. 18, p. 9390–9407, 2018. [14](#), [16](#)
- 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*, Springer, v. 135, n. 12, p. 1–23, 2020. [12](#), [15](#), [16](#)

Apêndices

A Estratégias de busca

Títulos, palavras chave e resumo.

Estratégia de busca PubMed: 62 resultados

("mathematical modelling" OR "Model, Theoretical" OR "Theoretical Model" OR "Theoretical Models" OR "Models, Theoretic" OR "Models (Theoretical)" OR "Model (Theoretical)" OR "Mathematical Model" OR "Mathematical Models" OR "Model, Mathematical" OR "Models, Mathematical" OR "Theoretical Study" OR "Studies, Theoretical" OR "Study, Theoretical" OR "Theoretical Studies") AND ("tumor growth") AND ("Drug Therapy" OR "Therapy, Drug" OR "Drug Therapies" OR "Therapies, Drug" OR Chemotherapy OR Chemotherapies OR Pharmacotherapy OR Pharmacotherapies OR Immunotherapy OR Immunotherapies)

Scopus: 242 resultados

("mathematical modelling" OR "Model, Theoretical" OR "Theoretical Model" OR "Theoretical Models" OR "Models, Theoretic" OR "Models (Theoretical)" OR "Model (Theoretical)" OR "Mathematical Model" OR "Mathematical Models" OR "Model, Mathematical" OR "Models, Mathematical" OR "Theoretical Study" OR "Studies, Theoretical" OR "Study, Theoretical" OR "Theoretical Studies") AND ("tumor growth") AND ("Drug Therapy" OR "Therapy, Drug" OR "Drug Therapies" OR "Therapies, Drug" OR Chemotherapy OR Chemotherapies OR Pharmacotherapy OR Pharmacotherapies OR Immunotherapy OR Immunotherapies)

Web of science : 176 resultados

("mathematical modelling" OR "Model, Theoretical" OR "Theoretical Model" OR "Theoretical Models" OR "Models, Theoretic" OR "Models (Theoretical)" OR "Model (Theoretical)" OR "Mathematical Model" OR "Mathematical Models" OR "Model, Mathematical" OR "Models, Mathematical" OR "Theoretical Study" OR "Studies, Theoretical" OR "Study, Theoretical" OR "Theoretical Studies") AND ("tumor growth") AND ("Drug Therapy" OR "Therapy, Drug" OR "Drug Therapies" OR "Therapies, Drug" OR Chemotherapy OR Chemotherapies OR Pharmacotherapy OR Pharmacotherapies OR Immunotherapy OR Immunotherapies)

Cochrane: 8 resultados

("mathematical modelling" OR "Model, Theoretical" OR "Theoretical Model" OR "Theoretical Models" OR "Models, Theoretic" OR "Models (Theoretical)" OR "Model (Theoretical)" OR "Mathematical Model" OR "Mathematical Models" OR "Model, Mathematical" OR "Models, Mathematical" OR "Theoretical Study" OR "Studies, Theoretical" OR "Study, Theoretical" OR "Theoretical Studies") AND ("tumor growth") AND ("Drug Therapy" OR "Therapy, Drug" OR "Drug Therapies" OR "Therapies, Drug" OR Chemotherapy OR Chemotherapies OR Pharmacotherapy OR Pharmacotherapies OR Immunotherapy OR Immunotherapies)

Embase: 85 resultados

("mathematical modelling" OR "Model, Theoretical" OR "Theoretical Model" OR "Theoretical Models" OR "Models, Theoretic" OR "Models (Theoretical)" OR "Model (Theoretical)" OR "Mathematical Model" OR "Mathematical Models" OR "Model, Mathematical" OR "Models, Mathematical" OR "Theoretical Study" OR "Studies, Theoretical" OR "Study, Theoretical" OR "Theoretical Studies") AND ("tumor growth") AND ("Drug Therapy" OR "Therapy, Drug" OR "Drug Therapies" OR "Therapies, Drug" OR Chemotherapy OR Chemotherapies OR Pharmacotherapy OR Pharmacotherapies OR Immunotherapy OR Immunotherapies)

LILACS: 1 resultado

(Matemática OR Mathematics OR Matemático) AND (Neoplasias OR Neoplasms OR Câncer OR Neoplasia OR Neoplasia Benigna OR Neoplasia Maligna OR Neoplasias Malignas OR Neoplasmas OR Tumor OR Tumor Maligno OR Tumores OR Tumores Malignos) AND (Tratamento Farmacológico OR Drug Therapy OR Farmacoterapia OR Quimioterapia OR Quimiotratamento OR Terapia Farmacológica OR Terapia Medicamentosa OR Terapia com Drogas OR Terapia com Fármacos OR Terapia com Medicamentos OR Terapia por Drogas OR Tratamento Medicamentoso OR Tratamento com Drogas OR Tratamento com Fármacos OR Tratamento com Medicamentos OR Imunoterapia OR Immunotherapy OR Imunoterapia)

Busca no Google academic: 5280 resultados, com apenas 40 salvos

Selecionados por relevância, salvos em minha biblioteca.

"Mathematical Model" AND "tumor growth" AND Chemotherapy OR Immunotherapy