

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste trabalho será disponibilizado somente a partir de 16/02/2019.

**DORMÊNCIA DO CÂNCER: MODELOS MATEMÁTICOS E
SIMULAÇÕES NUMÉRICAS**

Aiara Cristina de Oliveira Ribeiro

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

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro - 2017

**DORMÊNCIA DO CÂNCER: MODELOS MATEMÁTICOS E
SIMULAÇÕES NUMÉRICAS**

Aiara Cristina de Oliveira Ribeiro

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

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

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro - 2017

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

Ribeiro, Aiara Cristina de Oliveira.

Dormência do câncer : modelos matemáticos e simulações
numéricas / Aiara Cristina de Oliveira Ribeiro. -
Botucatu, 2017

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

Orientador: Paulo Fernando de Arruda Mancera
Capes: 90100000

1. Câncer. 2. Metástase. 3. Recidiva. 4. Cálculo
fracionário. 5. Runge-Kutta, Formulas de. 6. Modelos
matemáticos.

Palavras-chave: Cálculo fracionário; Dormência do câncer;
Modelagem matemática.

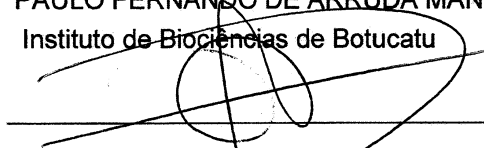
MEMBROS DA COMISSÃO JULGADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE Aiara Cristina de Oliveira Ribeiro, INTITULADA " DORMÊNCIA DO CÂNCER: MODELOS MATEMÁTICOS E SIMULAÇÕES NUMÉRICAS", APRESENTADA AO INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, UNESP, CAMPUS DE BOTUCATU, SÃO PAULO, EM 16 de fevereiro de 2017 .

APROVADA PELA COMISSÃO JULGADORA:

Prof(a) Dr(a) PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA

Instituição: Instituto de Biociências de Botucatu

Assinatura:



Prof(a) Dr(a) DIEGO SAMUEL RODRIGUES

Instituição: Instituto de Biociências de Botucatu

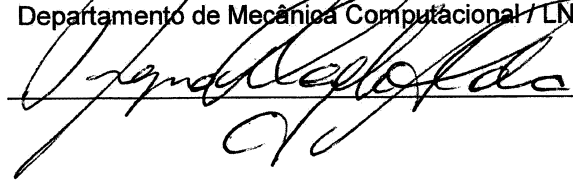
Assinatura:



Prof(a) Dr(a) REGINA CÉLIA CERQUEIRA DE ALMEIDA

Instituição: Departamento de Mecânica Computacional / LNCC

Assinatura:



Aos meus pais, Gercilia e Sebastião.

Agradecimentos

A Deus, pelo milagre da vida.

Aos meus pais Gercilia e Sebastião, por terem me dado o que de mais sagrado existe, a minha família. Agradeço todo o amor, carinho, apoio e por me ensinarem que a maneira mais digna de melhorar nossa vida e mudar a nossa realidade sempre foi através dos estudos.

Ao meu irmão Antonio, pelo carinho e apoio. Ao meu amado afilhado Pedro, se luto hoje é para dar-lhe um futuro melhor.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera, por todo o aprendizado ao longo desses dois anos, e que serão levados por toda a minha vida. Graças ao seu incentivo, tive a oportunidade de ver como o mundo é grande e conhecer lugares que jamais pensei estar. Ao senhor, Professor, agradeço pelo “sim” ao aceitar o meu pedido de orientação, essa resposta mudou completamente a minha vida.

Aos membros da minha banca de qualificação e de defesa, Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera, Prof. Dr. Diego Samuel Rodrigues e Profa. Dra. Regina Célia Cerqueira de Almeida, pelas sugestões e discussões que foram fundamentais para a elaboração deste trabalho.

A minha amiga Rita, que mostrou-se uma verdadeira irmã enviada por Deus. Obrigada pelo carinho, pelo apoio, por cada conversa, cada sorriso e por ter sido a minha família em Botucatu.

Ao querido Farid, pelo carinho, incentivo e por ter permanecido ao meu lado nos momentos mais felizes e mais difíceis que vivi no mestrado. Obrigada por toda sua ajuda, por ser um homem incrível e por ter o coração mais lindo que

já vi. Sua presença sempre salvou meu dia.

À Vivian, pela amizade e por ter me dado muito apoio, principalmente, na etapa final do mestrado. Foi uma grande alegria ter te conhecido, morado e dividido momentos especiais com você.

Ao Prof. Dr. Luiz Francisco da Cruz, meu maior exemplo de Profissional da Educação, que desde o primeiro ano da faculdade me abriu tantas portas e acreditou no meu potencial como Professora de Matemática. Levo no coração todos os seus ensinamentos e conselhos, na esperança de um dia me tornar uma professora exemplar e apaixonada pelo ensino de Matemática, como o senhor.

Ao Diego, Thomas, Lislaine e Antone que me ajudaram na parte computacional deste trabalho, e ao Jairo, pela ajuda nas demonstrações. Muito obrigada pela paciência e o carinho que tiveram comigo.

À querida Anna, que me acolheu de braços abertos em sua residência nos dias que estive em Petrópolis-RJ, para participar do II Encontro em Modelagem Matemática e Computacional do Crescimento Tumoral, realizado no LNCC. Mais do que a estadia, agradeço a bondade, a generosidade, o carinho e a amizade que construímos.

A todos os professores e funcionários do Departamento de Bioestatística, pelo carinho, auxílio e por compartilharem seus conhecimentos conosco.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, pela concessão de bolsa de estudo durante esses dois anos.

Professores brilhantes ensinam para uma profissão.

Professores fascinantes ensinam para a vida.

Augusto Cury

Sumário

	Página
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE TABELAS	xiii
RESUMO	xiv
SUMMARY	xvi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Câncer	1
1.2 Incidência do Câncer	3
2 DORMÊNCIA DO CÂNCER	5
2.1 Dormência Tumoral Celular	6
2.2 Dormência de Massas Tumorais	7
2.2.1 Dormência Tumoral Angiogênica	8
2.2.2 Dormência Tumoral Imunológica	9
2.3 Modelos Matemáticos de Dormência	9
3 CÁLCULO FRACIONÁRIO E MÉTODO DE DIFERENÇAS FINITAS NÃO LOCAL	13
3.1 Operadores Diferenciais Fracionários	14
3.2 Método de Diferenças Finitas Não Local	16
3.2.1 Método de Diferenças Finitas Não Local para Equações Diferenciais Fracionárias	17

4	MODELOS MATEMÁTICOS DE DORMÊNCIA DO CÂNCER	19
4.1	Modelo de Sotolongo-Costa <i>et al.</i> (2003)	19
4.1.1	Versão Fracionária	21
4.1.2	Discretização	21
4.1.3	Resultados	21
4.2	Modelo de Page & Uhr (2005)	26
4.2.1	Versão Fracionária	27
4.2.2	Discretização	28
4.2.3	Resultados	28
4.3	Modelo de Page & Uhr (2005) modificado	31
4.3.1	Versão Fracionária	32
4.3.2	Discretização	32
4.3.3	Resultados	32
4.4	Modelo de Wilkie & Hahnfeldt (2013)	35
4.4.1	Versão Fracionária	36
4.4.2	Discretização	36
4.4.3	Resultados	36
4.5	Modelo Matemático com Células Endoteliais	38
4.5.1	Resultados	40
5	CONCLUSÕES	44
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
	APÊNDICE	50

Lista de Figuras

		Página
1	Evolução temporal das células cancerosas, sem tratamento, com a ordem da derivada fracionária $\alpha = 1$, para $r = 2,5$, $d = 0,2$, $\sigma = 0,06$, $N_1(0) = 2$ e $I(0) = 3$	22
2	Evolução temporal das células cancerosas, sem tratamento, com variações na ordem da derivada fracionária α , para $r = 2,5$, $d = 0,2$, $\sigma = 0,06$, $N_1(0) = 2$ e $I(0) = 3$	23
3	Retratos de fase (células cancerosas \times linfócitos) para $\alpha = 1$ e $\alpha = 0,9$, com $r = 2,5$, $d = 0,2$, $\sigma = 0,06$, $N_1(0) = 2$ e $I(0) = 3$	24
4	Evolução temporal das células cancerosas, sem tratamento, com a ordem da derivada fracionária $\alpha = 1$, para $r = 3$, $d = 0,7$, $\sigma = 0,4$, $N_1(0) = 3$ e $I(0) = 4$	25
5	Evolução temporal das células cancerosas, sem tratamento, com variações na ordem da derivada fracionária α , para $r = 3$, $d = 0,7$, $\sigma = 0,4$, $N_1(0) = 3$ e $I(0) = 4$	25
6	Retratos de fase (células cancerosas \times linfócitos) para $\alpha = 1$ e $\alpha = 0,9$, com $r = 3$, $d = 0,7$, $\sigma = 0,4$, $N_1(0) = 3$ e $I(0) = 4$	26
7	Dinâmica das variações no tamanho do tumor, com mudanças na ordem da derivada fracionária α , para $r = 1,1$, $\alpha_1 = 0,9$, $\alpha_2 = 0,1$, $\alpha_3 = 0$, $u = 0$, $\gamma = 1$, $d_1 = 0,9$, $d_2 = 0,9$, $N_1(0) = 0,005$, $Q(0) = 0,005$ e $I(0) = 0,001$. . .	29
8	Retratos de fase (células cancerosas proliferativas \times anticorpos) para $\alpha = 1$ ou $\alpha = 0,9$, em que $r = 1,1$, $\alpha_1 = 0,9$, $\alpha_2 = 0,1$, $\alpha_3 = 0$, $u = 0$, $\gamma = 1$, $d_1 = 0,9$, $d_2 = 0,9$, $N_1(0) = 0,005$, $Q(0) = 0,005$ e $I(0) = 0,001$	29

9	Dinâmica das variações na carga total do tumor ($N_1(t) + Q(t)$), com mudanças na ordem da derivada fracionária α , para $r = 1,1$, $\alpha_1 = 0,9$, $\alpha_2 = 0$, $\alpha_3 = 0,2$, $u = 0$, $\gamma = 0,2$, $d_1 = 0$, $d_2 = 0,3$, $N_1(0) = 0,005$, $Q(0) = 0$ e $I(0) = 0,001$	30
10	Retratos de fase (tamanho total do tumor \times anticorpos) para $\alpha = 1$ e $\alpha = 0,9$, para $r = 1,1$, $\alpha_1 = 0,9$, $\alpha_2 = 0$, $\alpha_3 = 0,2$, $u = 0$, $\gamma = 0,2$, $d_1 = 0$, $d_2 = 0,3$, $N_1(0) = 0,005$, $Q(0) = 0$ e $I(0) = 0,001$	31
11	Dinâmica das variações no tamanho do tumor, com a ordem da derivada fracionária $\alpha = 1$, para $r = 0,2$, $\alpha_1 = 0$, $\alpha_2 = 0,2$, $\alpha_3 = 0$, $u = 0$, $\beta = 1,1$, $d_1 = 1,1$, $d_2 = 1,1$, $N_1(0) = 0,001$, $Q(0) = 0$ e $I(0) = 0,001$	33
12	Dinâmica das variações na carga do tumor e na densidade de anticorpos, com a ordem da derivada fracionária $\alpha = 1$, para $r = 0,2$, $\alpha_1 = 0$, $\alpha_2 = 0,2$, $\alpha_3 = 0$, $u = 0$, $\beta = 1,1$, $d_1 = 1,1$, $d_2 = 1,1$, $N_1(0) = 0,001$, $Q(0) = 0$ e $I(0) = 0,001$	34
13	Retratos de fase (tamanho total do tumor \times anticorpos) para $\alpha = 1$ e $\alpha = 0,9$, para $r = 0,2$, $\alpha_1 = 0$, $\alpha_2 = 0,2$, $\alpha_3 = 0$, $u = 0$, $\beta = 1,1$, $d_1 = 1,1$, $d_2 = 1,1$, $N_1(0) = 0,001$, $Q(0) = 0$ e $I(0) = 0,001$	34
14	Evolução temporal das células cancerosas, com a ordem da derivada fracionária $\alpha = 1$, para $r_1 = 0,2$, $K = 10^{10}$, $r_2 = 0,2$, $\alpha_1 = 7,25 \times 10^{-5} e^{\frac{-t}{227,9}}$, $\alpha_2 = 10^{-3}$. Condições iniciais, $N_1(0) = 1$ e $I(0) = 100$	37
15	Evolução temporal das células cancerosas, com variações na ordem da derivada fracionária α , para $r_1 = 0,2$, $K = 10^{10}$, $r_2 = 0,2$, $\alpha_1 = 7,25 \times 10^{-5} e^{\frac{-t}{227,9}}$, $\alpha_2 = 10^{-3}$. Condições iniciais, $N_1(0) = 1$ e $I(0) = 100$	37
16	Retratos de fase (células do sistema imunológico \times células cancerosas) para $\alpha = 1$ e $\alpha = 0,9$, com $r_1 = 0,2$, $K = 10^{10}$, $r_2 = 0,2$, $\alpha_1 = 7,25 \times 10^{-5} e^{\frac{-t}{227,9}}$, $\alpha_2 = 10^{-3}$. Condições iniciais, $N_1(0) = 1$ e $I(0) = 100$	38
17	Simulação da influência da angiogênese sobre a dormência da massa tumoral para $s = 1,95 \times 10^3$, $\xi = 2 \times 10^{-3}$, $\sigma = 10^{-9}$. Condições iniciais $N_1(0) = 10^5$, $N_2(0) = 10^{12}$, $I(0) = 10^4$, $L(0) = 10^6$	41

- 18 Simulação da influência da angiogênese sobre a dormência da massa tumoral para $s = 1,95 \times 10^3$, $\xi = 2 \times 10^{-3}$, $\sigma = 10^{-5}$. Condições iniciais $N_1(0) = 10^5$, $N_2(0) = 10^{12}$, $I(0) = 10^4$, $L(0) = 10^6$ 42
- 19 Simulação da influência da angiogênese sobre a dormência da massa tumoral, para $s = 10^3$, $\xi = 2 \times 10^{-1}$, $\sigma = 10^{-9}$. Condições iniciais $N_1(0) = 10^5$, $N_2(0) = 10^{12}$, $I(0) = 10^4$, $L(0) = 10^6$ 43

Lista de Tabelas

	Página
1 Parâmetros fixos utilizados nas simulações.	40

DORMÊNCIA DO CÂNCER: MODELOS MATEMÁTICOS E SIMULAÇÕES NUMÉRICAS

Autora: AIARA CRISTINA DE OLIVEIRA RIBEIRO

Orientador: Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA

RESUMO

O câncer é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Um problema que atinge muitos pacientes diagnosticados com câncer é a recidiva, que pode ocorrer anos após uma aparente remissão completa da doença. Tal fenômeno pode ser explicado pela dormência do câncer. Neste trabalho, apresentamos alguns modelos matemáticos de ordem não inteira e inteira, de derivada temporal, que visam descrever o fenômeno da dormência do câncer. As simulações numéricas foram feitas utilizando o Método de Diferenças Finitas Não Local para Equações Diferenciais Fracionárias e o Método de Runge-Kutta de 4^ª ordem. Para os modelos de ordem não inteira, as simulações exibiram que ordens menores da derivada fracionária resultam no maior amortecimento das soluções e alterações na estabilidade dos sistemas. Para o modelo de ordem inteira, as simulações exibiram que a angiogênese tumoral desempenha um papel importante na dormência tumoral.

Palavras-chave: Dormência do Câncer, Modelagem Matemática, Cálculo Fracionário.

CANCER DORMANCY: MATHEMATICAL MODELS AND NUMERICAL SIMULATIONS

Author: AIARA CRISTINA DE OLIVEIRA RIBEIRO

Adviser: Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA

SUMMARY

Cancer is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. One problem that affects many patients diagnosed with cancer is relapse, which can occur years after an apparent complete remission of this disease. Such a phenomenon could be explained by cancer dormancy. In this work, we present some mathematical models of non-integer order and integer order to the time derivative, that aim to describe the phenomenon of cancer dormancy. Numerical simulations had been executed with the Non-Local Finite Differences Method for Fractional Differential Equations and the Fourth-Order Runge-Kutta Method. For non-integer order models, the simulations had shown that smaller orders of the fractional derivative resulted in higher damping of the solutions and changes in the stability of the systems. For the integer order model, the simulations had shown that tumor angiogenesis plays an important role in tumor dormancy.

Keywords: Cancer Dormancy, Mathematical Modeling, Fractional Calculus.

1 INTRODUÇÃO

Neste trabalho apresentamos o estudo de modelos matemáticos de dormência do câncer. Os modelos são dados por Equações Diferenciais Ordinárias no tempo e suas respectivas versões fracionárias. Para as simulações numéricas utilizamos o Método de Diferenças Finitas Não Local para Equações Diferenciais Fracionárias e o Método de Runge-Kutta de 4^a ordem.

1.1 Câncer

Câncer é o nome atribuído a um grupo de doenças caracterizadas pelo crescimento anormal das células (Mukherjee, 2012), que ocorre como resultado de alterações ou mutações genéticas. Mais precisamente, o surgimento do câncer pode requerer a acumulação de múltiplas mutações. Uma vez uma célula cancerígena criada, pode ocorrer um processo conhecido como expansão clonal, no qual a célula dá origem a descendentes por divisão celular e, então, a população celular cresce. Durante este processo, células podem adquirir uma variedade de mutações que permitem uma progressão mais rápida de duplicação.

As *hallmarks* do câncer descrevem as características biológicas essenciais adquiridas pelas células durante o desenvolvimento de tumores. Segundo Hanahan & Weinberg (2011), para que uma célula normal desenvolva um crescimento maligno as mutações genéticas devem resultar nas seguintes características:

- Autossuficiência em sinais de crescimento: células cancerosas adquirem autonomia em sua proliferação, ou seja, não necessitam de estímulos externos para se multiplicarem;

- Insensibilidade a sinais anticrescimento: células cancerosas adquirem resistência a sinais de supressão de crescimento;
- Resistência à apoptose: células cancerosas possuem a capacidade de escapar da morte celular programada;
- Potencial replicativo ilimitado: células cancerosas têm a capacidade de crescer e se dividir continuamente;
- Promoção da angiogênese: células cancerosas possuem a habilidade de promover o surgimento de novos vasos sanguíneos, a partir de uma vasculatura já existente, para garantir o suprimento contínuo de oxigênio e nutrientes;
- Invasão de tecidos e metástase: células cancerosas possuem a capacidade de invadir tecidos adjacentes, espalhando-se pelo corpo;
- Evasão do sistema imunológico: células cancerosas são capazes de escapar dos mecanismos de defesa do sistema imunológico;
- Metabolismo desregulado: células cancerosas utilizam vias metabólicas anormais para gerar energia.

Assim como a proliferação descontrolada, Yeh & Ramaswamy (2015) levantam a hipótese da dormência celular ser considerada uma *hallmark* do câncer. A capacidade de células cancerosas entrarem em um estado de repouso, não desempenhando suas atividades normais de crescimento e proliferação pode ser considerada uma característica essencial do câncer e contribuir para a evolução da doença.

O processo de transformação de uma célula normal em uma célula cancerosa envolve vários estágios. As mudanças sofridas pela célula são resultado da interação entre fatores genéticos e três categorias de agentes carcinogênicos (WHO, 2016), que são:

- Carcinogênicos físicos: radiação ultravioleta, radiação ionizante e radiação de partículas;

- Carcinogênicos químicos: amianto, componentes do fumo do tabaco, arsênio, entre outros;
- Carcinogênicos biológicos: infecções ocasionadas por determinados vírus, bactérias ou parasitas.

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), existem fatores de risco hereditários, ambientais e comportamentais, sendo que, um terço das mortes por câncer devem-se à cinco fatores de risco ambientais ou comportamentais, que são: alto índice de massa corporal, baixa ingestão de frutas e vegetais, sedentarismo, tabagismo e consumo de álcool. O envelhecimento também é um fator de risco importante para o desenvolvimento da doença, pois pessoas idosas, possivelmente, tiveram maior exposição aos diferentes fatores de risco, além de que os mecanismos de reparação celular tornam-se menos eficazes com o aumento da idade (WHO, 2016).

1.2 Incidência do Câncer

Em relação à incidência da doença, a Organização Mundial de Saúde, por meio do documento *World Cancer Report 2014*, divulgou um panorama mundial do câncer, no qual constata-se que atualmente a doença é uma das principais causas de morbidade e mortalidade, atingindo todas as regiões do mundo. Em 2012, foram registrados cerca de 14 milhões de novos casos e 8 milhões de mortes relacionadas à doença (Stewart & Wild, 2014). Nas próximas duas décadas, espera-se o aumento para 22 milhões de novos casos (Stewart & Wild, 2014), que ocorrerão, principalmente, nos países em desenvolvimento (Brasil, 2015).

As maiores taxas de incidência de câncer estão nos países mais desenvolvidos da América do Norte e Europa Ocidental, juntamente com Japão, República da Coreia, Austrália e Nova Zelândia, que por sua vez também oferecem melhores serviços para a detecção, diagnóstico e tratamento da doença (Stewart & Wild, 2014).

Estimativas feitas em 2012 mostram que os tipos mais comuns de câncer que atingem a população mundial são os de pulmão (1,8 milhão de casos),

mama (1,7 milhão de casos), intestino (1,4 milhão de casos) e próstata (1,1 milhão de casos) (Brasil, 2015). Em relação ao gênero, a população mundial masculina apresenta altas taxas de incidência de câncer de pulmão (16,7%), próstata (15,0%), colorretal (10,0%), estômago (8,5%) e fígado (7,5%). Na população feminina, os mais frequentes são os de mama (25,2%), colorretal (9,2%), pulmão (8,7%), cervical (7,9%) e estômago (4,8%) (Stewart & Wild, 2014).

No Brasil, segundo informações do Instituto Nacional de Câncer “José de Alencar Gomes da Silva”, estima-se para o biênio 2016-2017, cerca de 600 mil novos casos da doença, incluindo os casos de câncer de pele não melanoma. Espera-se que a população masculina tenha maiores taxas de incidência de câncer de próstata, com aproximadamente 61 mil novos casos. Já na população feminina o câncer de mama será o mais incidente, com cerca de 58 mil novos casos (Brasil, 2015).

O câncer já é a principal causa de morte em 476 dos 5570 municípios brasileiros; 76% dessas cidades encontram-se no Sul e Sudeste, que são regiões mais desenvolvidas e com maior expectativa de vida do país. O Rio Grande do Sul é o estado com o maior número de municípios nesta condição, devido, principalmente, à descendência européia, aos altos índices de tabagismo e à população predominantemente branca (Cambricoli & Burgarelli, 2016).

No próximo capítulo apresentamos conceitos de dormência do câncer e vários trabalhos que estudam a modelagem matemática desse fenômeno. No Capítulo 3 apresentamos conceitos de Cálculo Fracionário, o Método de Diferenças Finitas Não Local e sua relação com equações diferenciais fracionárias. No Capítulo 4 estudamos quatro modelos matemáticos que visam descrever o fenômeno da dormência do câncer, no qual para os modelos propostos por Sotolongo-Costa *et al.* (2003), Page & Uhr (2005) e Wilkie & Hahnfeldt (2013) desenvolvemos e estudamos as suas respectivas versões fracionárias. Apresentamos também, um modelo matemático com células endoteliais e analisamos a relação da dormência com a angiogênese tumoral. No capítulo 5 apresentamos as conclusões do nosso trabalho.

5 CONCLUSÕES

Neste trabalho analisamos quatro modelos matemáticos de ordem não inteira e inteira, de derivada temporal, que visam descrever o fenômeno da dormência do câncer. Para os modelos propostos por Sotolongo-Costa *et al.* (2003), Page & Uhr (2005) e Wilkie & Hahnfeldt (2013) desenvolvemos e estudamos as suas respectivas versões fracionárias. Estudamos também, um modelo matemático com células endoteliais e analisamos a relação da dormência com a angiogênese tumoral. Os sistemas de equações diferenciais ordinárias dos modelos foram resolvidos numericamente pelo Método de Diferenças Finitas Não Local para Equações Diferenciais Fracionárias e pelo Método de Runge-Kutta de 4^a ordem.

As simulações numéricas exibiram que a dinâmica tumoral é dependente dos parâmetros escolhidos, e com a utilização da teoria de cálculo fracionário foram obtidos comportamentos diferentes quando comparados com sistemas de derivada temporal de ordem inteira um. Para todos os modelos analisados no contexto fracionário, com escolha apropriada de parâmetros, as simulações exibiram que com ordens menores da derivada fracionária o sistema sofre maior amortecimento e há alterações no equilíbrio do sistema.

As análises que não foram desenvolvidas no contexto fracionário, mostraram que a angiogênese tumoral desempenha um papel importante na dormência de massas tumorais, já que as simulações numéricas exibiram que tumores que não completaram com sucesso o processo angiogênico mantiveram-se, ao longo do tempo, sem aumento significativo de tamanho.

REFERÊNCIAS

AGUIRRE-GHISO, J. A. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. **Nature Reviews Cancer**, v.7, p.834–846, 2007.

ALBERTS, B.; BRAY, D.; HOPKIN, K.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. **Fundamentos da biologia celular**. Porto Alegre: Artmed, 2011. 864p.

ALMOG, N. Molecular mechanisms underlying tumor dormancy. **Cancer Letters**, v.294, p.139–146, 2010.

ALMOG, N. Genes and regulatory pathways involved in persistence of dormant micro-tumors. In: ENDERLING, H.; ALMOG, N.; HLATKY, L. (Ed.). **Systems Biology of Tumor Dormancy**. New York: Springer, 2013. p.3–17.

ARSHAD, S.; BALEANU, D.; HUANG, J.; TANG, Y.; QURASHI, M. M. A. Dynamical analysis of fractional order model of immunogenic tumors. **Advances in Mechanical Engineering**, v.8, n.7, p.1–13, 2016.

ARSHAD, S.; SOHAIL, A.; JAVED, S. Dynamical study of fractional order tumor model. **International Journal of Computational Methods**, v.12, n.5, p.1–12, 2015.

BAERISWYL, V.; CHRISTOFORI, G. The angiogenic switch in carcinogenesis. **Seminars in Cancer Biology**, v.19, p.329–337, 2009.

BOLTON, L.; CLOOT, A. H. J. J.; SCHOOMBIE, S. W. A proposed fractional-order Gompertz model and its application to tumour growth data. **Mathematical Medicine and Biology**, v.32, n.2, p.187–207, 2014.

BRASIL. **Estimativas 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2015. 122p.

CAMARGO, R. F.; OLIVEIRA, E. C. **Cálculo Fracionário**. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2015. 184p.

CAMBRICOLI, F.; BURGARELLI, R. Câncer já é a principal causa de morte em 476 das 5.570 cidades brasileiras. **O Estado de São Paulo**, 2016, disponível em <<http://saude.estadao.com.br/noticias/geral,cancer-ja-e-a-principal-causa-de-morte-em-476-das-5570-cidades-brasileiras,10000073577>>. Acesso em Dezembro de 2016.

CHEN, D.; JIAO, Y.; TORQUATO, S. A cellular automaton model for tumor dormancy: emergence of a proliferative switch. **PLOS ONE**, v.9, n.10, p.1–10, 2014.

DE PILLIS, L. G.; RADUNSKAYA, A. A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach. **Journal of Theoretical Medicine**, v.3, p.79–100, 2001.

ENDERLING, H.; ALMOG, N.; HLATKY, L. **Systems Biology of Tumor Dormancy**. New York: Springer, 2013. 291p.

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

GÓMEZ-AGUILAR, J. F.; RAZO-HERNÁNDEZ, R.; GRANADOS-LIEBERMAN, D. A physical interpretation of fractional calculus in observables terms: analysis of the fractional time constant and the transitory response. **Revista Mexicana de Física**, v.60, p.32–38, 2014.

GUIRALDELLO, R. T.; MARTINS, M. L.; MANCERA, P. F. A. Evaluating the efficacies of maximum tolerated dose and metronomic chemotherapies: a mathematical approach. **Physica A**, v.456, p.145–156, 2016.

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

KUZNETSOV, V. A.; MAKALKIN, I. A. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis. **Bulletin of Mathematical Biology**, v.56, n.2, p.295–321, 1994.

MARTIN, N. A. Câncer, imunoterapia e quimioterapia: um modelo matemático. Botucatu, 2013. 89p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

MICKENS, R. E. **Applications of nonstandard finite difference schemes**. Singapore: World Scientific, 2000. 250p.

MUKHERJEE, S. **O imperador de todos os males: uma biografia do câncer**. São Paulo: Tradução de Berilo Vargas. Companhia das Letras, 2012. 634p.

ONGUN, M. Y.; ARSLAN, D.; GARRAPPA, R. Nonstandard finite difference schemes for a fractional-order Brusselator system. **Advances in Difference Equations**, v.102, p.1–13, 2013.

ORTIGUEIRA, M. D.; MACHADO, J. A. T. What is a fractional derivative? **Journal of Computational Physics**, v.293, p.4–13, 2015.

PÁEZ, D.; LABONTE, M. J.; BOHANES, P.; ZHANG, W.; BENHANIM, L.; NING, Y.; WAKATSUKI, T.; LOUPAKIS, F.; LENZ, H.-J. Cancer dormancy: a model of early dissemination and late cancer recurrence. **Clinical Cancer Research**, v.18, n.3, p.645–653, 2011.

PAGE, K. M. Mathematical modelling of tumour dormancy. **Mathematical Modelling of Natural Phenomena**, v.4, n.3, p.1–29, 2009.

PAGE, K. M.; UHR, J. W. Mathematical models of cancer dormancy. **Leukemia and Lymphoma**, v.46, n.3, p.313–327, 2005.

PODLUBNY, I. **Fractional differential equations: an introduction to fractional derivatives, fractional differential equations, to methods of their solution and some of their applications.** Academic Press, 1998. 340p.

RODRIGUES, D. S. Modelagem matemática em câncer: dinâmica angiogênica e quimioterapia antineoplásica. Botucatu, 2011. 72p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

SOTOLONGO-COSTA, O.; MOLINA, L. M.; PEREZ, D. R.; ANTORANZ, J. C.; REYES, M. C. Behavior of tumors under nonstationary therapy. **Physica D**, v.178, p.242–253, 2003.

SPRATT, J. S.; MEYER, J. S.; SPRATT, J. A. Rates of growth of human neoplasms: part II. **Journal of Surgical Oncology**, v.61, n.1, p.68–83, 1996.

STEWART, W. B.; WILD, P. C. **World Cancer Report 2014.** France: International Agency for Research on Cancer WHO, 2014. 630p.

TARASOV, V. E. Geometric interpretation of fractional-order derivative. **Fractional Calculus and Applied Analysis**, v.19, n.5, p.1200–1221, 2016.

UHR, J. W.; PANTEL, K. Controversies in clinical cancer dormancy. **Proceedings of the National Academy of Sciences, USA**, v.108, n.30, p.12396–12400, 2011.

WANG, S.; LIN, S. Tumor dormancy: potential therapeutic target in tumor recurrence and metastasis prevention. **Experimental Hematology & Oncology**, v.2, n.29, p.1–8, 2013.

WEINBERG, R. A. **Uma célula renegada: como o câncer começa.** Rio de Janeiro: Tradução de Maria Luiza X. A. Borges. Rocco, 2000. 156p.

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

WHO. World Health Organization, 2016. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>>. Acesso em Dezembro de 2016.

WILKIE, K. P. A review of mathematical models of cancer-immune interactions in the context of tumor dormancy. In: ENDERLING, H.; ALMOG, N.; HLATKY, L. (Ed.). **Systems Biology of Tumor Dormancy**. New York: Springer, 2013. p.201–234.

WILKIE, K. P.; HAHNFELDT, P. Mathematical models of immune-induced cancer dormancy and the emergence of immune evasion. **Interface Focus**, v.3, p.1–13, 2013.

YEH, A. C.; RAMASWAMY, S. Mechanisms of cancer cell dormancy – another hallmark of cancer? **Cancer Research**, v.75, n.23, p.OF1–OF9, 2015.