

## Um Modelo Matemático em Quimioterapia<sup>1</sup>

D.S. RODRIGUES<sup>2</sup>, Programa de Mestrado em Biometria,<sup>3</sup> IBB, UNESP - Univ Estadual Paulista, Cx.P. 510, 18618-970 Botucatu, SP, Brasil.

S.T.R. PINHO<sup>4</sup>, Departamento de Física Geral, IF, UFBA, Campus Universitário de Ondina, 40210-340 Salvador, BA, Brasil.

P.F.A. MANCERA<sup>5</sup>, Departamento de Bioestatística, IBB, UNESP - Univ Estadual Paulista, Cx.P. 510, 18618-970 Botucatu, SP, Brasil.

**Resumo.** Modelo matemático aplicado em câncer é considerado para entender os motivos que levam a tratamentos quimioterápicos mal sucedidos. Frente às implicações do tratamento oncológico, as simulações numéricas possibilitaram a comparação de diferentes protocolos de tratamento, quanto a dose administrada e intervalo de tempo entre as doses. Conforme esperado clinicamente, nossos resultados indicam que a administração de baixas doses e longos intervalos de tempo entre as dosagens estão relacionados ao fracasso terapêutico.

**Palavras-chave.** Câncer, modelagem matemática, quimioterapia.

### 1. Introdução

Em relação a incidência de câncer no Brasil, o Instituto Nacional de Câncer estimou 489.270 novos casos da doença para o ano de 2010 (Brasil [5]). Quanto à ocorrência da doença em âmbito mundial, um relatório da Organização Mundial da Saúde aponta que a América do Norte tem a maior porcentagem de diagnósticos de cânceres em adultos, seguido pela Europa Ocidental, Austrália e Nova Zelândia (Pisani et al. [16]). Segundo Gatenby [9]: “Pacientes e políticos aguardam ansiosamente e reivindicam cada vez mais uma ‘cura’ para o câncer. Mas tentar controlar a doença pode revelar-se um plano melhor do que esforços para curá-la”.

Dada a complexidade do câncer, a construção de modelos matemáticos da doença ainda permanece um grande desafio. Diversas metodologias têm sido empregadas, como equações diferenciais (Gatenby [8]), autômato celular (Reis et al. [17]), otimização (Panetta & Fister [14]) e modelagem multi-escala (Stamatakos et al. [21]). Independentemente da metodologia adotada, certamente a associação entre teoria

---

<sup>1</sup>DSR: CAPES; PFAM: FAPESP 2010/20185-7, FUNDUNESP 00807/2010-DFP; STRP: FAPESP PNx 0006/2009, CNPq 305176/2009-9, INCT 57386/2008-9.

<sup>2</sup>diegosarodrigues@gmail.com

<sup>3</sup>Endereço atual: SME-ICMC, USP, 13566-590, São Carlos.

<sup>4</sup>suani@ufba.br

<sup>5</sup>pmancera@ibb.unesp.br

e experimentação provê melhores resultados, em que experimentos guiam teoria e teorias conduzem experimentos. Diante de tal junção, Skipper et al. [19] levantam a hipótese de que células tumorais são eliminadas em proporção constante a cada infusão de agente quimioterápico.

Uma das formas de tratamento do câncer é a quimioterapia antineoplásica, a qual envolve a administração de uma ou mais drogas para eliminar células tumorais. Almeja-se, nesta área, maximizar o efeito da droga nas células tumorais e minimizar efeitos colaterais no paciente, como por exemplo, náuseas e vômitos, experimentados por aproximadamente 25% dos pacientes. Apesar do sucesso da quimioterapia e dos avanços em biologia do câncer, ainda permanecem em aberto questões cruciais como, por exemplo, se a quimioterapia deve preceder a cirurgia ou vice-versa, e a determinação de protocolos ótimos de tratamento. Neste cenário, o primeiro passo é entender em quais situações a quimioterapia fracassa. Para tanto, este trabalho trata de estudos matemáticos sobre duas dessas ocasiões nas quais esta forma de terapia é mal sucedida.

Este artigo é estruturado como se segue: apresentação e justificativa do modelo matemático, seguido de resultados analíticos e numéricos para os casos tratado e não tratado da doença e finalmente conclusões.

## 2. Modelo

A poliquimioterapia é largamente empregada nos dias de hoje e tem gerado avanços no tratamento de câncer, porém, quantitativamente, pouco se conhece sobre o efeito combinado de drogas. Por exemplo, um agente quimioterápico pode potencializar o efeito de outro<sup>6</sup>, o que implica em respostas terapêuticas nem sempre aditivas. Assim sendo, compreendemos aqui tratamentos nos quais há administração de apenas um dado agente quimioterápico. Especialmente, escolhemos as drogas ciclo-inespecíficas, pois estas são mais dose-dependentes do que as ciclo-específicas e, além disto, porque atuam igualmente sobre as células proliferativas e não proliferativas do tumor, as quais são indistintas perante o modelo apresentado. Dentre as modalidades de quimioterapia, abordamos somente a neoadjuvante, pois neste tratamento utiliza-se somente drogas.

Se considerarmos uma situação na qual inibição e estímulos angiogênicos estão em equilíbrio antes do tratamento se iniciar e, a seguir, que o tratamento se inicia, porém não apresenta efeito antiangiogênico e denotando-se o número de células tumorais e normais por  $N_i$  ( $i = 1, 2$ ) e a quantidade do agente quimioterápico por  $Q$ , propomos o seguinte modelo:

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} &= r_1 N_1 \left( 1 - \frac{N_1}{k_1} - \frac{\alpha_1 N_2}{k_1} \right) - \frac{\mu N_1 Q}{a+Q}, \\ \frac{dN_2}{dt} &= r_2 N_2 \left( 1 - \frac{N_2}{k_2} - \frac{\alpha_2 N_1}{k_2} \right) - \frac{\nu N_2 Q}{b+Q}, \\ \frac{dQ}{dt} &= q(t) - \lambda Q, \end{cases} \quad (2.1)$$

<sup>6</sup>Por exemplo, segundo Bonassa [3], o emprego individual de ciclofosfamida ou doxorubicina, ocasiona 30% de resposta favorável em pacientes portadoras de câncer de mama avançado, enquanto a administração conjunta provoca 70 a 80%.

em que o índice  $i = 1$  diz respeito à população de células tumorais e  $i = 2$  às normais,  $r_i$  denota a taxa de crescimento das populações tumoral e normal,  $k_1$  denota a capacidade suporte do tumor após a neovascularização atingir o equilíbrio,  $k_2$  é a capacidade suporte das células normais, determinada pelo tamanho do órgão,  $\alpha_i$  o coeficiente de competição interespecífica referente à população  $i$ ,  $a$  e  $b$  determinam a saturação do efeito resposta a droga,  $\lambda$  é a taxa de decaimento de um dado agente quimioterápico ciclo-inespecífico,  $\mu$  é a taxa de tratamento das células tumorais e  $\nu$  é taxa de mortalidade das células normais em decorrência do tratamento, já que a quimioterapia também afeta as células normais.

A interação entre as células normais e tumorais é dada por Lotka-Volterra [8], pois Vaidya & Alexandro-Jr [22] relatam circunstância na qual o modelo logístico é o mais adequado para o ajuste de dados de crescimento para humanos. Para via de administração intravenosa do medicamento, a variação temporal da quantidade de droga é dada pela cinética de primeira ordem (Lüllmann et al. [10]), como dado pela última equação de (2.1). Sobre o efeito da droga, consideramos resposta funcional do tipo Michaelis-Menten, pois após uma certa dose, a resposta ao tratamento independe da quantidade de droga, sendo a taxa de mortalidade *per capita* das células tumorais dada por  $\mu Q/(a + Q)$ . No contexto de modelagem em câncer, Aroesty et al. [1] mostraram que tal resposta funcional permite descrever dinâmica tumoral sobre quimioterapia ciclo-inespecífica. Admitimos ainda que as células são eliminadas pela droga em proporção constante, como postula (Skipper et al. [19]).

Para que o tratamento faça sentido, o agente quimioterápico tem que agir com maior intensidade nas células tumorais. Por exemplo, segundo Buick [6], o efeito de droga em linfomas é até  $10^4$  vezes maior do que em células de medula óssea, donde temos que

$$\mu \gg \nu. \quad (2.2)$$

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

$$r_1 > r_2. \quad (2.3)$$

Sobre o tratamento, há situações nas quais o medicamento é infundido ininterruptamente por alguns dias (Baxter [2]). Se tal administração se dá a uma taxa constante, então  $q(t) = q > 0$ , que corresponde a situação de decaimento exponencial do agente quimioterápico. Entretanto, na maioria dos protocolos, administra-se droga(s) em intervalos de tempo fixos e assim  $q(t)$  é uma função periódica. Neste último caso, como o tempo gasto na infusão é muito menor que o tempo total de tratamento do paciente, admitimos que a droga interage imediatamente com o tumor. Denominamos estas duas situações como:

1. Administração contínua:  $q(t) = q$  (constante)  $> 0$ .
2. Administração em ciclos: Nesta forma de administração, cada ciclo<sup>7</sup> dura

<sup>7</sup>Ciclo é definido como período após o qual o protocolo de tratamento se repete.

normalmente três ou quatro semanas, seguido por um período de descanso, no qual o quimioterápico não é administrado<sup>8</sup>. De acordo com Martin & Teo [11], definimos a infusão da seguinte forma:

$$q(t) = \begin{cases} q > 0, & n \leq t < n + \tau, \\ 0, & n + \tau \leq t < n + T, \end{cases} \quad (2.4)$$

em que  $T$  é o ciclo (intervalo de tempo do ciclo),  $n = 0, T, 2T, \dots$ , e  $\tau$  é tempo de infusão, de modo que  $T \gg \tau$ .

Quanto às informações quantitativas desta forma de administração, há um esquema de tratamento para câncer de mama estabelecido pelo Ministério da Saúde [4], o protocolo FAC (fluorouracil, doxorrubicina e ciclofosfamida), que pressupõe a aplicação de ciclofosfamida IV (intravenosa) em *bolus*<sup>9</sup> na dose de 500mg por metro quadrado de superfície corporal do paciente, a cada 21 dias. Adotamos tal protocolo, considerando que o tratamento se dá apenas com ciclofosfamida. A partir da fórmula de Mosteller [12], estimamos que a superfície corporal de um paciente de massa 70kg e de estatura 1,70m é  $1,8\text{m}^2$ , estabelecendo assim dose de 900mg por ciclo, infundida em três horas. Denominaremos este esquema de *protocolo padrão*, e, a partir de (2.4) vamos defini-lo como  $q = 900 \text{ mg} / (1/8 \text{ dia}) = 7200 \text{ mg/dia}$ ,  $\tau = 1/8 \text{ dia}$ ,  $T = 21 \text{ dias}$ ,  $n = 0, 21, 42, 63$  (quatro infusões) e  $q(t \geq 84) \equiv 0$ .

A respeito das situações nas quais ocorre o fracasso clínico da quimioterapia, Norton [13] aponta cinco causas: 1) Tumor resistente ao tratamento devido à terapia ser iniciada para tumor de grande volume com baixa fração de crescimento; 2) Tumor não curado devido à administração de doses de intensidades insuficientes para manter a regressão do tumor (devido a regressão relativamente baixa de pequenos tumores); 3) Surgimento de segundo tumor resistente por mutação ou seleção; 4) Tumor resistente ao tratamento devido à administração de dose muito baixa; 5) Tumor resistente ao tratamento porque o intervalo de tempo entre as doses é muito alto. Dentre as razões listadas anteriormente, 1), 2) e 3) não são abordadas aqui, já que, no modelo que propomos, não há distinção entre as células tumorais. Os itens 4) e 5) são contemplados aqui, para administração em ciclos. Para tal investigação, a fim de impor condições sobre a cura espontânea do câncer e de modo similar a Freedman & Nani [7] e Pinho et al. [15], postulamos que a eliminação do tumor jamais ocorre na ausência de tratamento, constituindo o que chamaremos *hipótese geral do câncer*.

O modelo para o caso sem tratamento da doença é dado por Gatenby [8]

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1} - \frac{\alpha_1 N_2}{k_1}\right), \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{k_2} - \frac{\alpha_2 N_1}{k_2}\right). \end{cases} \quad (2.5)$$

Gatenby [8] apresentam análise de estabilidade local do sistema (2.5). No entanto, procedemos com os resultados a seguir para estabelecer a *hipótese geral do câncer* e comparar os resultados numéricos e constatações biológicas.

<sup>8</sup>Protocolos de tratamento são estabelecidos dessa forma, para que o paciente possa se recuperar a cada sessão de quimioterapia.

<sup>9</sup>Na técnica de administração *bolus* a droga é injetada de uma vez, via intravenosa.

### 3. Resultados e Discussões

#### 3.1. Câncer não tratado

As soluções de equilíbrio do sistema (2.5) são  $F_1(0, 0)$  (extinção das células normais e tumorais);  $F_2(0, k_2)$  (cura espontânea);  $F_3(k_1, 0)$  (extinção de células normais e persistência do tumor);  $F_4\left(\frac{\alpha_1 k_2 - k_1}{\alpha_2 \alpha_1 - 1}, \frac{\alpha_2 k_1 - k_2}{\alpha_2 \alpha_1 - 1}\right)$  (coexistência entre as células normais e tumorais).

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

Os autovalores da matriz jacobiana avaliada em  $F_1(0, 0)$  são  $r_1 > 0$  e  $r_2 > 0$ , e então  $F_1(0, 0)$  é um nó hiperbólico instável, e como  $N_1(0) \neq 0$  e  $N_2(0) \neq 0$ , então na ausência de tratamento da doença as células normais e tumorais nunca são extintas simultaneamente.

Os autovalores associados a matriz jacobiana calculada em  $F_2(0, k_2)$  são  $-r_2$  e  $(r_1(k_1 - \alpha_1 k_2))/k_1$ . Como  $-r_2 < 0$ , a condição de instabilidade de  $F_2(0, k_2)$  é

$$k_1 - \alpha_1 k_2 > 0 \implies 0 < \alpha_1 < \frac{k_1}{k_2}. \quad (3.1)$$

Assim, impondo a desigualdade (3.1), decorre que a solução de cura espontânea  $F_2(0, k_2)$  é ponto de sela hiperbólico e a *hipótese geral do câncer* é garantida. Mesmo que a desigualdade (3.1) seja satisfeita, o ponto de equilíbrio de coexistência  $F_4\left(\frac{\alpha_1 k_2 - k_1}{\alpha_2 \alpha_1 - 1}, \frac{\alpha_2 k_1 - k_2}{\alpha_2 \alpha_1 - 1}\right)$  possui valores não negativos para  $N_1$  e  $N_2$ , se  $\alpha_2 \alpha_1 - 1 < 0$  e  $\alpha_2 k_1 - k_2 < 0$ . Assim, sob a *hipótese geral do câncer*, apresentamos na Figura 1 uma simulação numérica na qual as células normais e tumorais coexistem.

#### 3.2. Tratamento quimioterápico anti-neoplásico

Nesta subseção, primeiro exibiremos a análise e resultados para a administração contínua,  $q > 0$ , e, em seguida, para a administração em ciclos.

##### Administração contínua

Quando  $q(t) = q > 0$ , o sistema (2.1) torna-se autônomo e possui quatro pontos de equilíbrio, dados por  $G_1(0, 0, \frac{q}{\lambda})$  (eliminação das células normais e tumorais devido a alta dosagem administrada);  $G_2(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda})$  (cura da doença através do tratamento quimioterápico neoadjuvante);  $G_3(\check{N}_1, 0, \frac{q}{\lambda})$  (eliminação das células normais pelo tratamento com persistência do tumor);  $G_4(\overline{N}_1, \overline{N}_2, \frac{q}{\lambda})$  (coexistência entre células normais e tumorais na presença do tratamento), em que

$$\check{N}_1 = \frac{k_1(r_1 a \lambda + q(r_1 - \mu))}{r_1(a \lambda + q)}, \quad \check{N}_2 = \frac{k_2(r_2 b \lambda + q(r_2 - \nu))}{r_2(b \lambda + q)}. \quad (3.2)$$

Os pontos  $G_1(0, 0, \frac{q}{\lambda})$  e  $G_3(\check{N}_1, 0, \frac{q}{\lambda})$  representam situações que de fato não são observadas no estado de equilíbrio:  $G_1$  representa a eliminação do tumor e também do órgão no qual ele se aloja;  $G_3$  diz respeito a uma situação na qual a terapia

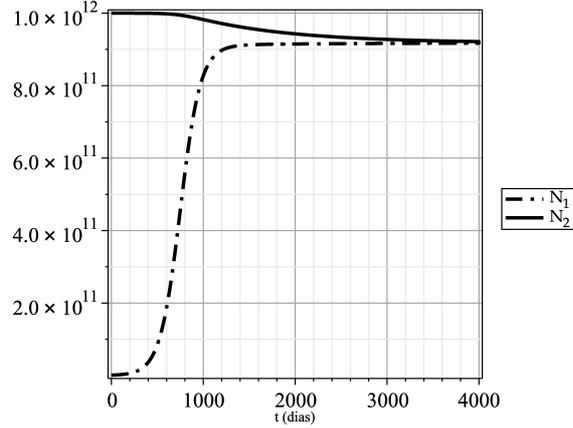


Figura 1: Evolução do tumor quando o paciente (humano) não é submetido ao tratamento (sistema (2.5)). Condições iniciais:  $N_1(0) = 10^9$  células tumorais ( $\approx$  1cm de diâmetro, clinicamente palpável) e  $N_2(0) = 10^{12}$  células normais, em que os valores de  $r_1$ ,  $r_2$ ,  $k_1$ ,  $k_2$ ,  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  são dados na Tabela 1. Embora, a simulação seja exibida até 4000 dias, dificilmente o paciente sobreviveria após, aproximadamente, 1500 dias, devido às complicações decorrentes de um tumor de  $9 \times 10^{11}$  células ( $\approx$  900g).

elimina o órgão hospedeiro, porém sem eliminação do tumor. Ainda assim, a análise de estabilidade de tais pontos é importante, pois nos fornece as condições sob as quais  $G_1$  e  $G_3$  são instáveis, assim como fora explicado acima.

Já o ponto  $G_4(\bar{N}_1, \bar{N}_2, \frac{q}{\lambda})$  não representa a cura, mas ainda assim pode indicar situações de terapia bem ou mal sucedida clinicamente, dependendo da razão entre  $\bar{N}_1$  e  $N_1(0)$ . Se  $\bar{N}_1 \ll N_1(0)$  e se  $N_1(0)$  representar um tumor relativamente grande ( $\geq 10^{10}$  células,  $\approx$  100g), então  $G_4$  indica o sucesso clínico do tratamento, pois neste caso a redução tumoral é acentuada.

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

$$\check{N}_2 > 0 \implies 0 < q < \frac{r_2 b \lambda}{\nu - r_2}, \quad \text{com } \nu > r_2. \quad (3.3)$$

A desigualdade (3.3) estabelece um limite superior para a taxa de infusão de droga necessária para a cura. Analogamente, a condição necessária e suficiente para que  $\check{N}_1$  seja positivo em  $G_3(\check{N}_1, 0, \frac{q}{\lambda})$  é

$$0 < q < \frac{r_1 a \lambda}{\mu - r_1}, \quad \text{com } \mu > r_1. \quad (3.4)$$

Avaliada em  $G_1(0, 0, \frac{q}{\lambda})$ , a matriz jacobiana tem os seguintes autovalores

$$\Theta_1 = \frac{r_1 a \lambda + q(r_1 - \mu)}{a \lambda + q}, \quad \Theta_2 = \frac{r_2 b \lambda + q(r_2 - \nu)}{b \lambda + q}, \quad \Theta_3 = -\lambda. \quad (3.5)$$

O ponto de equilíbrio  $G_1(0, 0, \frac{q}{\lambda})$  tem que ser instável; caso contrário o tratamento quimioterápico eliminaria as células tumorais e também as células normais. Como  $\lambda > 0$ , então  $\Theta_3 < 0$ . Portanto, basta que  $\Theta_1$  ou  $\Theta_2$  seja positivo para que  $G_1(0, 0, \frac{q}{\lambda})$  seja instável. Assim, se  $\Theta_1 > 0$ ,  $G_1(0, 0, \frac{q}{\lambda})$  é instável e  $\check{N}_1 > 0$  em  $G_3(\check{N}_1, 0, \frac{q}{\lambda})$ . Analogamente, se  $\Theta_2 > 0$ ,  $G_1(0, 0, \frac{q}{\lambda})$  é instável e  $\check{N}_2 > 0$  em  $G_2(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda})$ .

A seguir, apresentamos sob quais condições o modelo prevê eliminação de tumor pelo tratamento quimioterápico. A matriz jacobiana avaliada em  $G_2(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda})$  é dada por

$$\mathbb{N}\left(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda}\right) = \begin{pmatrix} n_{11} & 0 & 0 \\ -\frac{r_2 \check{N}_2 \alpha_2}{k_2} & n_{22} & \frac{-\nu \check{N}_2 \lambda^2 b}{(b\lambda+q)^2} \\ 0 & 0 & -\lambda \end{pmatrix}, \quad (3.6)$$

em que  $n_{11} = \frac{r_1(a\lambda+q)(k_1-\alpha_1\check{N}_2)-\mu q k_1}{k_1(a\lambda+q)}$  e  $n_{22} = \frac{r_2(b\lambda+q)(k_2-2\check{N}_2)-\nu q k_2}{k_2(b\lambda+q)}$ . O polinômio característico  $P(\psi)$  de  $\mathbb{N}(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda})$  é dado por

$$P(\psi) = \frac{(\lambda + \psi) R(\psi) D(\psi)}{k_1 k_2 (a\lambda + q)(b\lambda + q)}, \quad (3.7)$$

em que

$$R(\psi) = (b\lambda + q) \left( k_2(r_2 - \psi) - 2r_2 \check{N}_2 \right) - \nu q k_2, \quad (3.8)$$

$$D(\psi) = (a\lambda + q) \left( k_1(r_1 - \psi) - r_1 \alpha_1 \check{N}_2 \right) - \mu q k_1. \quad (3.9)$$

Então,  $\psi_1 = -\lambda < 0$  é uma raiz de  $P(\psi)$ . Os outros autovalores restantes são as duas raízes dos polinômios  $R(\psi)$  e  $D(\psi)$ . Substituindo  $\check{N}_2 = \frac{k_2(r_2 b \lambda + q(r_2 - \nu))}{r_2(b\lambda + q)}$  em (3.8), obtemos que  $\psi_2 = -\Theta_2$  é raiz de  $R(\psi)$ . Deste modo, se a desigualdade  $\nu > r_2$  for verificada, então  $\psi_2 < 0$ . O terceiro autovalor  $\psi_3$  é encontrado substituindo-se (3.2) em (3.9), a saber

$$\psi_3 = \frac{\mathcal{A}q^2 + \mathcal{B}q + \mathcal{C}}{k_1 r_2 (a\lambda + q)(b\lambda + q)}, \quad (3.10)$$

em que

$$\mathcal{A} = r_2 k_1 (r_1 - \mu) + \alpha_1 k_2 r_1 (\nu - r_2), \quad (3.11)$$

$$\mathcal{B} = (a + b) (r_1 r_2 \lambda (k_1 - \alpha_1 k_2)) + \lambda (r_1 a \nu \alpha_1 k_2 - r_2 b \mu k_1), \quad (3.12)$$

$$\mathcal{C} = r_1 r_2 a b \lambda^2 (k_1 - \alpha_1 k_2). \quad (3.13)$$

Para que o ponto de equilíbrio  $G_2(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda})$  seja localmente assintoticamente estável, além da condição  $\nu > r_2$ ,  $\psi_3$  tem que negativo. Assim, utilizando (3.10), desejamos que

$$\frac{\mathcal{A}q^2 + \mathcal{B}q + \mathcal{C}}{k_1 r_2 (a\lambda + q)(b\lambda + q)} < 0 \implies \mathcal{A}q^2 + \mathcal{B}q + \mathcal{C} < 0. \quad (3.14)$$

Substituindo (3.11)–(3.13) em (3.14), temos que  $\mathcal{D}\alpha_1 - \mathcal{E} < 0$ , em que

$$\mathcal{D} = -r_1 k_2 (a\lambda + q)(r_2(b\lambda + q) - \nu q), \quad (3.15)$$

$$\mathcal{E} = -r_2 k_1 (b\lambda + q)(r_1(a\lambda + q) - \mu q), \quad (3.16)$$

resultando em

$$\mathcal{D}\alpha_1 < \mathcal{E}. \quad (3.17)$$

De (3.3) e (3.4), decorre respectivamente que  $\mathcal{D} < 0$  e  $\mathcal{E} < 0$ . Como  $\mathcal{D} < 0$ , então

$$\alpha_1 > \frac{\mathcal{E}}{\mathcal{D}}. \quad (3.18)$$

Assim,  $\frac{\mathcal{E}}{\mathcal{D}} > 0$  e para  $\frac{\mathcal{E}}{\mathcal{D}} < \frac{k_1}{k_2}$ ,  $G_2(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda})$  é localmente assintoticamente estável se as desigualdades  $\nu > r_2$ , (3.1) e (3.18) forem satisfeitas. Tais desigualdades combinadas resultam em

$$\frac{\mathcal{E}}{\mathcal{D}} < \alpha_1 < \frac{k_1}{k_2}. \quad (3.19)$$

Por fim, se  $\frac{\mathcal{E}}{\mathcal{D}} \geq \frac{k_1}{k_2}$ , então sob a *hipótese geral do câncer*  $G_2(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda})$  é instável. Em suma, derivamos os seguintes resultados para administração contínua (e constante):

- Estabelecemos valores limiares para a infusão da droga, aquém dos quais a quimioterapia não elimina simultaneamente o tumor e o órgão hospedeiro – isto ocorre quando  $G_1(0, 0, \frac{q}{\lambda})$  é instável, ou seja, quando a desigualdade (3.3) ou a desigualdade (3.4) é satisfeita;
- Apresentamos as condições sob as quais a cura da doença é atingida, ou seja, quando  $G_2(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda})$  é estável, ou seja,  $\nu > r_2$  e quando a desigualdade (3.19) é satisfeita;
- As condições para  $G_3(\check{N}_1, 0, \frac{q}{\lambda})$  sob as quais a quimioterapia elimina as células normais, mas não elimina o tumor são obtidas fazendo-se a mesma análise ora apresentada para  $G_2(0, \check{N}_2, \frac{q}{\lambda})$ , devido a simetria do sistema de equações.

A seguir, descrevemos, através do modelo apresentado, a *hipótese log-kill* (Skipper et. al. [19]), hipótese esta caracterizada pela eliminação das células tumorais em proporção constante, a cada infusão de agente quimioterápico (morte celular logaritmica). Por exemplo, para uma massa tumoral de  $10^{10}$  células, uma redução de três logs elimina 99,9% do tumor, pois  $10^7/10^{10} = 0,001 = 0,1\%$ . Além de abordar esta hipótese, apresentamos também resultados que concordam com Norton [13] no que diz respeito ao fracasso de protocolos de quimioterapia antineoplásica.

### Administração em ciclos

Apresentamos a seguir simulações numéricas para o modelo com administração em ciclos. Utilizando o *protocolo padrão*, investigamos o fracasso do tratamento

Tabela 1: Parâmetros das simulações numéricas para câncer humano.

Parâmetro	Valor	Unidade	Referência/comentário
$r_1$	$10^{-2}$	dia $^{-1}$	Spratt et al. [20]
$r_2$	$10^{-3}$	dia $^{-1}$	$r_2 < r_1$ (ver (2.3))
$k_1$	$10^{12}$	células	Spratt et al. [20] e Weinberg [23]
$k_2$	$10^{12}$	células	$k_2 \sim k_1$
$\alpha_1$	$9 \times 10^{-2}$	-	$\alpha_1 < \frac{k_1}{k_2}$ ( <i>hipótese geral do câncer</i> )
$\alpha_2$	$9 \times 10^{-2}$	-	valor assumido <sup>§</sup>
$\mu$	8	dia $^{-1}$	valor assumido <sup>§</sup>
$\nu$	$8 \times 10^{-2}$	dia $^{-1}$	$\nu \ll \mu$ (ver (2.2))
$\lambda$	4, 16	dia $^{-1}$	Baxter [2]†
$a$	$2 \times 10^3$	mg	valor assumido <sup>§</sup>
$b$	$5 \times 10^6$	mg	valor assumido <sup>§</sup>

†O valor de  $\lambda$  foi calculado a partir da meia-vida de quatro horas da ciclofosfamida (Baxter [2]).

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

devido à administração de dose muito baixa, bem como, quando o intervalo de tempo entre as doses é muito alto. Nas simulações numéricas exibidas na Figura 2 utilizamos os parâmetros listados na Tabela 1. Em particular, nas Figuras 2(a)–(b), observamos que o modelo proposto para tratamento em ciclos apresenta eliminação de células tumorais em proporção constante, assim como postula a *hipótese log-kill*. Estes resultados quantitativos para ciclofosfamida são similares ao de Stamatakos et al. [21] para a epirrubicina, diferindo-se apenas pela ausência de flutuações no número de células tumorais, que não foram encontradas, pois, ao contrário de Stamatakos et al. [21], além do nosso modelo ser determinístico, é também contínuo.

Na Figura 2(a), comparamos o *protocolo padrão* com outro protocolo cuja dosagem é mais baixa, na qual nota-se uma redução tumoral bem mais acentuada no *protocolo padrão*, ao passo que no outro protocolo não há alteração da ordem de grandeza do tumor (o mesmo mantém-se da ordem de  $\approx 10^{10}$  células), explicando assim porque baixas doses implicam no fracasso terapêutico. Na Figura 2(b), exibimos simulação de dois ciclos utilizados na prática clínica: infusão a cada três semanas - *protocolo padrão* e de outro protocolo cujo ciclo é maior (quatro semanas), sendo que não há diferença considerável entre os tamanhos mínimos do tumor em cada protocolo.

Podemos afirmar, portanto, que não há diferença clínica para infusão a cada três ou quatro semanas. Entretanto, num esquema de terapia dado pelo *protocolo padrão*, porém com ciclo relativamente grande (aproximadamente 50 dias ou mais) ocorre o fracasso do tratamento, já que após a administração da droga, o tumor ressurge e atinge o tamanho que tivera antes da infusão. Nesse protocolo hipotético, seriam eliminadas apenas poucas células tumorais que surgiriam no período, não surtindo efeito terapêutico.

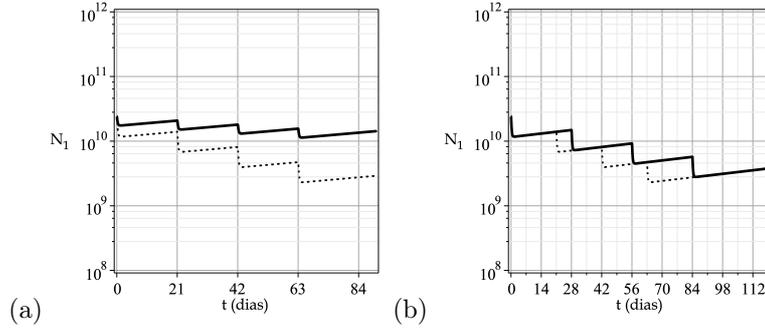


Figura 2: Tratamento quimioterápico neoadjuvante. Condições iniciais:  $N_1(0) = 2,4 \times 10^{10}$  células tumorais,  $N_2(0) = 10^{12}$  células normais e  $Q(0) = 0$ , e valores dos parâmetros contidos na Tabela 1. (a) Tratamento quimioterápico mal sucedido devido a administração de dose muito baixa (linha contínua), em que a curva com linha tracejada representa o bem sucedido *protocolo padrão*, pois neste ocorre significativa redução tumoral de  $10^{10}$  células para  $10^9$  células (isto indica que decorridos três meses após o início do tratamento o tumor reduz-se para  $\approx 1g$ ). O ciclo  $T$  é de 21 dias e o tempo  $\tau$  de infusão 3 horas ( $1/8$  dia). Dose (linha contínua): 370 mg de ciclofosfamida; infusão:  $q = 8 \times 370\text{mg}/\text{dia}$ . (b) Comparação entre tratamento quimioterápico neoadjuvante para ciclo de 28 dias (linha contínua) e *protocolo padrão*, no qual o ciclo dura 21 dias; praticamente não há diferença de tamanho do tumor: do ponto de vista clínico tais protocolos resultam na mesma resposta do paciente à terapia.

## 4. Conclusões

O modelo de equações diferenciais ordinárias que propomos captura a característica *log-kill* dos tratamentos nos quais há administração de apenas *um* dado agente quimioterápico ciclo-inespecífico. Utilizando dados experimentais para alguns parâmetros, verificamos que o efeito *log-kill* ocorre também para o modelo logístico. Para a administração contínua da droga, todas as condições de estabilidade da solução de cura dependem da taxa de infusão da droga. Assim sendo, o fluxo de infusão de droga determina a cura do tumor ou apenas a sua redução parcial.

Para administração em ciclos, obtivemos resultado qualitativo para ciclofosfamida análoga a simulação dada pelo modelo discreto multiescala de Stamatakos et al. [21] para o tratamento quimioterápico neoadjuvante do câncer de mama com epirubicina, mas para um modelo contínuo e mais simples.

O modelo de tratamento quimioterápico neoadjuvante proposto permite comparar diferentes protocolos, quanto à dose administrada e também suscita a discussão sobre a redução do intervalo de tempo entre as dosagens, questão esta que será investigada especialmente em nosso próximo trabalho [18]. Assim como descrito por Norton [13], as simulações numéricas apresentadas apontam que a administração de baixa dose ou longo intervalo de tempo entre as infusões do agente quimioterápico resulta em tratamentos falhos. Assim sendo, frente as estratégias de ad-

ministração da quimioterapia antineoplásica, o modelo proposto provê explicação analítico-quantitativa para fracassos clínicos de protocolos de tratamento de câncer.

**Abstract.** The mathematical modeling of cancer progression is considered in order to understand the causes that lead to unsuccessful antineoplastic chemotherapy. With regard to the implications of oncological treatment, numerical simulations made possible the comparison of different treatment schedules, specifically examining dose administered and time interval between doses. As clinically expected, the results indicate that low doses and large time intervals between doses are related to unsuccessful clinical outcomes.

**Keywords.** Cancer, mathematical modeling, antineoplastic chemotherapy.

## Referências

- [1] J. Aroesty, T. Lincoln, N. Shapiro, G. Boccia, Tumor growth and chemotherapy: mathematical methods, computer simulations, and experimental foundations, *Math. Biosc.*, **17** (1973), 243–300.
- [2] Baxter, Genuxal (ciclofosfamida), em “Guia Prático de Prescrição e Consulta”, (Alamtec, ed.), São Paulo, Aquaprint, 2005.
- [3] E.M.A. Bonassa, “Enfermagem em quimioterapia”, São Paulo, Livraria Atheneu Editora, 1992.
- [4] Brasil, Bases do tratamento, em “Ações de Enfermagem para o Controle do Câncer: uma proposta de integração de ensino”, (INCA, ed.), Rio de Janeiro, INCA, 2008.
- [5] Brasil, “Estimativas 2010: incidência de câncer no Brasil”, Rio de Janeiro, INCA, 2010. 212p.
- [6] R.N. Buick, Cellular basis of chemotherapy, em “Cancer Chemotherapy Handbook”, (R.T. Dorr, D.D.V. Hoff, eds.), Appleton and Lange, 1994. p.9.
- [7] H.I. Freedman, F.K. Nani, “A Mathematical Model of Cancer Treatment by Chemotherapy”, Preprint, 1–38, 1998.
- [8] R.A. Gatenby, Application of competition theory to tumour growth: implications for tumour biology and treatment, *Eur. J. Cancer*, **32A** (1996), 722–726.
- [9] R.A. Gatenby, A change of strategy in the war on cancer, *Nature*, **459** (2009), 508–509.
- [10] H. Lüllmann, K. Mohr, A. Ziegler, D. Bieger, “Color Atlas of Pharmacology”, New York, Thieme Stuttgart, 2000.
- [11] R. Martin, K.L. Teo, “Optimal Control of Drug Administration in Cancer Chemotherapy”, Singapore, World Scientific, 1993.

- [12] R.D. Mosteller, Simplified calculation of body surface area, *N. Engl. J. Med.*, 1098, 1987.
- [13] L. Norton, Introduction, em “A Synopsis of Cancer Chemotherapy”, (R.T. Silver, R.D. Lauper, C.I. Jarowski, eds.), New York, York Medical Books, 1987. p.24.
- [14] J.C. Panetta, K.R. Fister, Optimal control applied to competing chemotherapeutic cell-kill strategies, *SIAM J. Appl. Math.*, **63** (2003), 1954–1971.
- [15] S.T.R. Pinho, H.I. Freedman, F.K. Nani, A chemotherapy model for the treatment of cancer with metastasis, *Math. Comp. Model.*, **36** (2002), 773–803.
- [16] P. Pisani, F. Bray, D.M. Parkin, Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population, *Int. J. Cancer*, **97** (2001), 72–81.
- [17] E.A. Reis, L. Santos, S.T.R. Pinho, Cellular automata model for avascular solid tumor growth under the effect of therapy, *Physica A: Statist. Mechanic Appl.*, **338** (2009), 1303–1314.
- [18] D.S. Rodrigues, P.F.A. Mancera, S.T.R. Pinho, A simple mathematical model for vascular tumours under different chemotherapy schedules, Preprint, 1–45, 2011.
- [19] H.E. Skipper, F.M. Schaebel-Jr., W.S. Wilcox, Experimental evaluation of potential anticancer agents XIII: on the criteria and kinetics associated with curability of experimental leukemia, *Cancer Chemother. Rep.*, **35**, (1964), 1–111.
- [20] J.S. Spratt, J.S. Meyer, J.A. Spratt, Rates of growth of human neoplasms: part II, *J. Surg. Oncol.*, **61** (1996), 68–73.
- [21] G.S. Stamatakis, E.A. Kolokotroni, D.D. Dionysiou, E.C. Georgiadi, C. Desmedt, An advanced discrete state-discrete event multiscale simulation model of the response of a solid tumor to chemotherapy: mimicking a clinical study, *J. Theor. Biol.*, **266** (2010), 124–139.
- [22] V.G. Vaidya, F.J. Alexandro-Jr, Evaluation of some mathematical models for tumor growth, *Int. J. Bio-Med. Comp.*, **13** (1982), 19–35.
- [23] R. A. Weinberg, “A Biologia do Câncer”, Porto Alegre, Tradução Bruna Selbach et al. Artmed, 2008.