

# 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 (Stamatakis 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 1,8m<sup>2</sup>, 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

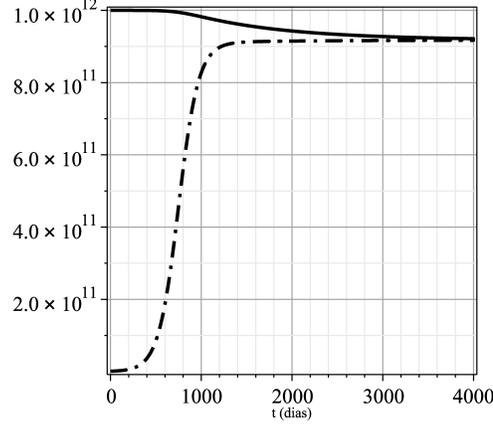


Figura 1: Evolução do tumor quando o paciente (humano) não é submetido ao tratamento (sistema (2.5)). Condições iniciais:  $N_1(0) = 10^9$  células tumorais ( $\approx$  1cm de diâmetro, clinicamente palpável) e  $N_2(0) = 10^{12}$  células normais, em que os valores de  $r_1, r_2, k_1, k_2, \alpha_1$  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] <sup>†</sup>
$a$	$2 \times 10^3$	mg	valor assumido <sup>§</sup>
$b$	$5 \times 10^6$	mg	valor assumido <sup>§</sup>

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

<sup>§</sup>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.

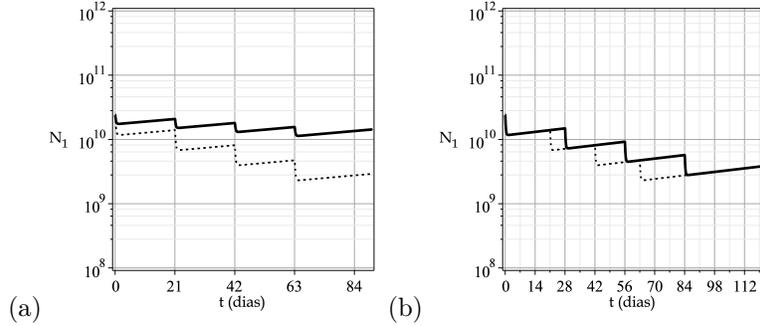


Figura 2: Tratamento quimioterápico neoadjuvante. Condições iniciais:  $N_1(0) = 2,4 \times 10^{10}$  células tumorais,  $N_2(0) = 10^{12}$  células normais e  $Q(0) = 0$ , e valores dos parâmetros contidos na Tabela 1. (a) Tratamento quimioterápico mal sucedido devido a administração de dose muito baixa (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 epirrubicina, 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.

## 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. Stamatakos, 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.