



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

ANDERSON INÁCIO SALATA DE ABREU

**MODELO MATEMÁTICO DE CRESCIMENTO
TUMORAL COM DIFUSÃO E TRATAMENTO**

Londrina

2019

ANDERSON INÁCIO SALATA DE ABREU

**MODELO MATEMÁTICO DE CRESCIMENTO
TUMORAL COM DIFUSÃO E TRATAMENTO**

Dissertação de mestrado apresentada ao Departamento de Matemática da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial para a obtenção do Título de MESTRE em Matemática Aplicada e Computacional.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Neyva Maria Lopes Romeiro

Londrina
2019

**Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da
Universidade Estadual de Londrina**

Dados Internacionais de Catalogação -na-Publicação (CIP)

S232c	<p>Abreu, Anderson. Modelo Matemático de Crescimento Tumoral com Difusão e Tratamento Anderson Inácio Salata de Abreu. – Londrina, 2019. 65 f. : il.</p> <p>Orientadora: Neyva Maria Lopes Romeiro. Dissertação (Mestrado em Matemática Aplicada e Computacional) Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada e Computacional, 2019.</p> <p>Inclui Bibliografia.</p> <p>1. Soluções Numéricas - Teses. 2. Equações Diferenciais Ordinárias - Teses. 3. Equações Diferenciais Parciais - Teses. 4. Modelagem Matemática - Teses. 5. Câncer - Teses. I. Romeiro, Neyva. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada e Computacional. III. Título.</p> <p style="text-align: right;">519.681-7</p>
-------	---

ANDERSON INÁCIO SALATA DE ABREU

MODELO MATEMÁTICO DE CRESCIMENTO TUMORAL COM DIFUSÃO E TRATAMENTO

Dissertação de mestrado apresentada ao Departamento de Matemática da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial para a obtenção do Título de MESTRE em Matemática Aplicada e Computacional.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Neyva Maria Lopes Romeiro
Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Paulo Laerte Natti
Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera
Universidade Estadual Paulista - Botucatu

Londrina, 22 de abril de 2019.

Dedico este trabalho a toda minha família

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me dar forças em momentos de dificuldades.

Aos meus pais, Sirlei Inácio e Margarida Salata, ao meu irmão André Inácio e minha cunhada Olivia Vitória, por apoiarem as minhas escolhas e por seus valiosos conselhos. O apoio que me deram foi fundamental para que conseguisse terminar a graduação e iniciasse o mestrado.

A minha orientadora, Prof^ª. Dr^ª. Neyva Maria Lopes Romeiro, por seu apoio, paciência, dedicação e pelo incentivo nos momentos difíceis. Agradecimentos especiais aos professores Eliandro R. Cirilo e Paulo L. Natti pelas valiosas contribuições, com as quais este trabalho se fez possível.

Aos integrantes da banca, pela disponibilidade, colaboração, contribuição com a transmissão de conhecimentos e pelo estímulo para o aperfeiçoamento deste trabalho. Aos professores do PGMAC, pela competência e disposição em compartilhar experiências. Aos professores do departamento de matemática da Universidade Tecnológica Federal do Paraná, onde fiz minha graduação, e de forma muito especial a professora Elenice Weber Stiegelmeier que foi minha orientadora na iniciação científica e me encorajou para seguir nos estudos e ao professor Thiago de Souza Pinto que me ajudou de todas as formas possíveis para estar no mestrado.

Aos meus colegas do PGMAC, por compartilharem de momentos de extrema alegria e de desespero por provas e trabalhos.

À CAPES, pelo apoio financeiro para o desenvolvimento deste trabalho.

Enfim, a todos aqueles que de uma maneira ou de outra contribuíram para a conclusão de mais uma etapa em minha vida.

ABREU, Anderson Inácio Salata. **Modelo Matemático de Crescimento de Tumor com Difusão e tratamento**. 2019. 65f. Dissertação (Mestrado em Matemática Aplicada e Computacional) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

RESUMO

Neste trabalho apresenta-se modelos matemáticos envolvendo equações diferenciais ordinárias (EDO) e equações diferenciais parciais (EDP), que modelam o crescimento tumoral. No modelo de EDO aplica-se dois tipos de tratamento, radioterapia e quimioterapia, enquanto que no modelo de EDP aplica-se apenas o tratamento via quimioterapia. As derivadas dos modelos são aproximadas utilizando o método de diferenças finitas. Análises de convergência dos sistemas são realizadas e, simulações numéricas são apresentadas para encenar diversos tipos de tratamentos através da radioterapia e quimioterapia para o câncer de mama e o câncer de pulmão. O objetivo é compreender o desenvolvimento do tumor ao longo do tempo e o efeito da aplicação dos tratamentos nos modelos. Os resultados numéricos obtidos mostram-se coerentes com a análise matemática, visto que as soluções numéricas convergiram para pontos de equilíbrios dos sistemas.

Palavras-chave: Equações diferenciais ordinárias. Equações diferenciais parciais. Modelagem tumoral. Equilíbrio. Simulações numéricas. Método de diferenças finitas.

ABREU, Anderson Inácio Salata. **Tumor Growth Model with Diffusion and Treatment.** 2019. 65f. Dissertação (Mestrado em Matemática Aplicada e Computacional) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

ABSTRACT

In this work we present mathematical models involving ordinary differential equations (ODE) and partial differential equations (PDE), both of which model tumor growth. In the ODE model two types of treatment, radiotherapy and chemotherapy are applied, whereas in the PDE model, only chemotherapy treatment is applied. The derivatives of the models are approximated using the finite difference method. System convergence analyzes are performed and, numerical simulations, are presented to stage different types of treatment through radiotherapy and chemotherapy for breast cancer and lung cancer in order to understand the development of the tumor and the effect of the application of the treatments in the models. The obtained numerical results are consistent with the mathematical analysis, since the numerical solutions converged to points of equilibrium of the systems.

Keywords: Ordinary differential equations. Partial differential equations. Tumor modeling. Equilibrium. Numerical simulations. Finite differences method.

SUMÁRIO

1	Introdução	13
1.1	Biologia do Câncer	14
1.1.1	O que é o câncer?	14
1.1.2	Tratamentos	15
1.2	Diferenças Finitas	18
1.2.1	Diferenças Finitas para função de uma variável	18
1.2.2	Diferenças finitas para função de duas variáveis	20
2	Modelos Matemáticos de Crescimento Tumoral	23
2.1	Modelo de Malthus	23
2.2	Modelo de Verhulst	24
2.3	Modelo Lotka-Volterra	26
2.3.1	Discretização do Modelo Lotka-Volterra	27
2.4	Modelo de Competição - Modelagem tumoral	29
2.4.1	Discretização do Modelo com Competição - Modelagem tumoral	30
2.5	Modelo proposto por de Pillis & Radunskaya	32
2.5.1	Discretização do Modelo proposto por de Pillis & Radunskaya	35
2.5.2	Aplicação de Tratamento via Radioterapia	38
2.5.3	Aplicação do Tratamento via quimioterapia	40
2.5.4	Simulações dos tratamentos	41
3	Modelo Matemático Tumoral com Difusão	52
3.1	Modelo Matemático Tumoral sem Tratamento	52
3.1.1	Discretização do Sistema (3.1) e Simulações	53
3.2	Tratamento via Quimioterapia para Modelo Tumoral com Difusão	55
3.2.1	Discretização do Sistema (3.8) e Simulações	56
4	Conclusão	61
	REFERÊNCIAS	63

LISTA DE FIGURAS

2.1	Crescimento populacional segundo o modelo de Malthus	24
2.2	Crescimento populacional segundo o modelo de Verhulst	25
2.3	Modelo Lotka-Volterra: Variações das populações de presas (X) e de predadores (Y) em relação ao tempo t para diferentes condições iniciais.	28
2.4	Plano de fase: variação cíclica de populações.	29
2.5	Modelo de Competição: comportamento da densidade populacional das células tumorais (T) e normais (N) em relação ao tempo t para diferentes condições iniciais.	31
2.6	Plano de fase do sistema (2.9) para N e T com diferentes condições iniciais.	31
2.7	Modelo proposto por de Pillis & Radunskaya: variações das densidades de populações de células tumorais (T), normais (N) e imunológicas (I), em relação ao tempo t para diferentes condições iniciais, considerando um tumor de crescimento lento.	36
2.8	Plano de fase células normais e células imunológicas sob influência das células tumorais.	37
2.9	Plano de fase células tumorais e células imunológicas sob influência das células normais.	37
2.10	Plano de fase células normais e células tumorais sob influência das células imunológicas.	37
2.11	Simulação do tratamento do câncer de pulmão via radioterapia.	42
2.12	Simulação do tratamento do câncer de pulmão via quimioterapia.	43
2.13	Simulação do tratamento do câncer de mama via radioterapia.	47
2.14	Simulação do tratamento do câncer de mama via quimioterapia	48
3.1	Comportamento do sistema (3.7) para 150 dias.	54
3.2	Comportamento do sistema (3.7) com relação tempo-espaço.	54
3.3	Comportamento da densidade populacional de células tumorais.	57
3.4	Comportamento da densidade populacional de células normais.	58
3.5	Comportamento da densidade populacional de células imunológicas.	59

LISTA DE TABELAS

2.1	Tabela para análise da convergência do modelo proposto por de Pillis & Radunskaya usando o método de Euler com $\Delta t = 0.05$ e duas condições iniciais .	38
2.2	Tabela para análise da convergência do sistema (2.22) com $\Delta t = 0.001$ e condição inicial $N_0 = 0.9, T_0 = 0.25$ e $I_0 = 0.15$ para o tratamento via radioterapia convencional e acelerado para câncer de pulmão.	44
2.3	Tabela para análise da convergência do sistema (2.25) com $\Delta t = 0.001$ e condição inicial $N_0 = 0.9, T_0 = 0.25$ e $I_0 = 0.15$ para o tratamento via quimioterapia com ciclo de 21 e 28 dias para câncer de pulmão.	45
2.4	Ordem de convergência do método de Euler explícito do sistema (2.22) para N no tempo $t = 30$ dias.	46
2.5	Tabela para análise da convergência do sistema (2.22) com $\Delta t = 0.001$ e condição inicial $N_0 = 0.9, T_0 = 0.25$ e $I_0 = 0.15$ para o tratamento via radioterapia convencional e acelerado para câncer de mama.	49
2.6	Tabela para análise da convergência do sistema (2.25) com $\Delta t = 0.001$ e condição inicial $N_0 = 0.9, T_0 = 0.25$ e $I_0 = 0.15$ para o tratamento via quimioterapia com ciclo de 21 e 28 dias para câncer de pulmão.	50
2.7	Ordem de convergência do Método de Euler explícito para N do sistema (2.25) no tempo $t = 30$ dias.	50
3.1	Tabela para análise da convergência do sistema (3.7) com $\Delta x = 0.02, \Delta x = 0.01$ e $\Delta t = 0.01$	55
3.2	Tabela para análise da convergência do sistema (3.7) com $\Delta x = 0.02, \Delta t = 0.01$ para $Q=370\text{mg}$ e $Q=900\text{mg}$ em $x = 0.5$	60

LISTA DE SÍMBOLOS

T	Células Tumorais
N	Células Normais
I	Células Imunológicas
S	Sobrevivência das células após a aplicação da radioterapia
Q	Quantidade de agente quimioterápico
$q(t)$	Função da dose quimioterápica administrada
P	População em geral
X	População de presa
Y	População de predador
T_0	Condição inicial das células tumorais
N_0	Condição inicial das células normais
I_0	Condição inicial das células imunológicas
Q_0	Condição inicial do medicamento quimioterápico
p_0	Condição inicial da população em geral
X_0	Condição inicial da população de presa
Y_0	Condição inicial da população de predador
T	Intervalo de tempo do ciclo
k	Capacidade de suporte do sistema
α_i	taxa de crescimento
β_i	Taxa de morte
c_i	Taxa de competição
n	Número de frações
d	Dose radioterápica
a_i	Taxa de morte da célula afetada pela radioterapia
δ	Parâmetro binário, 0 se não há tratamento, 1 se há tratamento
λ	Taxa de decaimento do agente quimioterápico
e_i	Taxa de saturação do efeito resposta da droga da célula
μ	Taxa de morte de células tumorais após aplicação da quimioterapia
ν	Taxa de morte de células normais e imunológicas após aplicação da quimioterapia
τ	Tempo de infusão do agente quimioterápico
S_c	Superfície corporal
h_c	Altura do paciente
w_c	Peso do paciente
h	Passo da discretização
\tilde{p}	Ordem de convergência do método de Euler explícito
θ_i	Constante que define a sensibilidade do tecido à radiação

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que cerca de 600 mil novos casos de câncer surgirão em 2019 [21], portanto estudos acerca deste assunto são de extrema importância. Nas últimas estatísticas sobre as tendências na incidência de câncer e mortalidade por conta do câncer no mundo, o estudo mostra como o surgimento de cânceres estão crescendo a um ritmo acelerado e salienta a necessidade da aplicação urgente de estratégias de prevenção e tratamento eficazes para conter a doença [20].

Existem dois tipos de tumores, o benigno e o maligno, o qual é também chamado de câncer. Tumor benigno é constituído por células semelhantes às de sua origem, seu crescimento é lento e em grande parte dos casos, o tumor pode ser totalmente removido cirurgicamente. Tumor maligno é formado pela mutação das células que o originaram, é agressivo, tem a capacidade de infiltrar em outros órgãos e as células se multiplicam rapidamente. O tratamento e a possível cura depende de vários fatores, entre eles o diagnóstico precoce e a eficácia do tratamento [21].

Para uma compreensão da modelagem matemática envolvendo o tumor, serão apresentados alguns exemplos que estudam o comportamento do crescimento tumoral, bem como o comportamento do organismo na presença de um câncer e o tratamento. Esses exemplos são a base do modelo matemático a ser abordado neste trabalho.

Várias análises estão sendo desenvolvidas com o auxílio da modelagem matemática com o objetivo de minimizar os efeitos colaterais causados pelo tratamento aos pacientes [14, 40]. O estudo feito por Peng & Xijun (2017) mostra um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias (EDO) para um sistema imune-tumoral considerando a quimioterapia direcionada¹ como tratamento. Além de trazer uma análise qualitativa do modelo, isto é, o estudo analítico de existência de soluções, estabilidade e também simulações numéricas, que indica um benefício maior do tratamento direcionado ao invés da quimioterapia regular² [33]. O trabalho de Pinho *et al.* (2013) propõe um modelo de cinco equações diferenciais ordinárias que simula as interações entre células normais, células tumorais, células endoteliais (um tipo de célula que reveste o interior dos vasos sanguíneos), agentes quimioterápicos e agente anti-angiogênico, com o objetivo de comparar o cronograma convencional (dose máxima tolerada) de quimioterapia com o cronograma de quimioterapia metronômica³ com pequenos intervalos entre infusões [34].

Trabalhos envolvendo equações diferenciais parciais para modelagem tumoral também são apresentados na literatura. O trabalho proposto por Balding & McElwain

¹Utiliza-se novas drogas, chamadas drogas direcionadas, que danificam as células tumorais bloqueando os genes ou proteínas encontradas especificamente nas células tumorais [21].

²Também chamada de padrão, utiliza-se de drogas que atingem todos os tipos de células [21].

³Administração em baixas doses, em curtos intervalos e/ou continuamente [21].

(1985), descreve o comportamento do crescimento da rede de capilares na presença da TAF (*Tumor Angiogenesis Factor*) [2]. Ele apresenta resultados coerentes, usando parâmetros reais, ao comparar-se com dados empíricos disponíveis. O trabalho de Guiraldello (2015) [18] estuda um modelo de crescimento tumoral com difusão e a aplicação da quimioterapia como tratamento. Nele as simulações abordam dois tipos de tratamentos, o MTD (*Maximal Tolerated Dose*) e o metronômico. No tratamento MTD idealiza-se que, quanto maior a dose, maior a eficiência do tratamento, enquanto que o tratamento metronômico, baseia-se em menores quantidade de drogas em cada administração da quimioterapia. No trabalho, conclui-se que o tratamento metronômico teve maior eficiência nas simulações realizadas. O trabalho de Enderling & Chaplain (2014) descreve os fundamentos da modelagem matemática do crescimento tumoral e das interações tumor-hospedeiro e resume algumas das abordagens seminais e mais proeminentes através de modelos envolvendo EDO's e EDP's [14].

Neste trabalho, para criar uma sequência lógica e gradativa de modelos para o crescimento tumoral, aborda-se inicialmente modelos utilizando equações diferenciais ordinárias, para enfim, utilizar-se de equações diferenciais parciais para estudar o comportamento do modelo proposto por Pillis & Radunskaya (2002) [11]

Neste contexto, o objetivo deste trabalho é apresentar um modelo com difusão que possa simular o comportamento de células cancerígenas, células imunológicas e células normais e aplicar tratamento via quimioterapia. Como objetivo secundário, visou-se também uma análise numérica dos modelos apresentados, mediante análise de convergência.

Desta forma o trabalho encontra-se dividido em 6 capítulos, sendo o primeiro a introdução. O segundo capítulo aborda um estudo biológico resumido sobre o câncer, a radioterapia e a quimioterapia. No terceiro capítulo aborda-se uma breve teoria do método de diferenças finitas, visto que será o método usado para resolução numérica dos modelos do trabalho. No quarto capítulo mostram-se modelos de crescimentos populacionais voltados para a modelagem tumoral usando equações diferenciais ordinárias. Aqui apresenta-se o modelo tumoral, o tratamento através da radioterapia e quimioterapia e as simulações numéricas. No quinto capítulo apresentam-se a modelagem matemática do modelo com difusão. No último capítulo mostra-se à conclusão do trabalho e possíveis trabalhos futuros.

1.1 BIOLOGIA DO CÂNCER

Nesta seção aborda-se um estudo sobre o câncer, desde a formação, crescimento e a morte das células cancerígenas, e também duas formas de tratamento, quimioterapia e radioterapia e aspectos de modelagem matemática.

1.1.1 O que é o câncer?

Câncer, nome dado para mais de 100 doenças caracterizadas pela formação e crescimento anormal de populações de células e que podem metastizar, que ameaçam a vida do

indivíduo por interferir muitas vezes nas funções vitais do corpo [29]. O corpo constantemente produz novas células, que ajudam a substituir e recompor tecidos desgastados por alguma interferência externa ou pelo processo natural no ciclo celular. Normalmente, as células crescem e morrem de maneira ordenada, quando isto não ocorre é formado um nódulo, que é chamado de tumor [19].

Existem duas classificações para o tumor, sendo descritas por benigno ou maligno. O tumor benigno é constituído por células que não são capazes de se espalhar em outras partes do corpo, e em grande parte dos casos, esse tumor pode ser totalmente removido cirurgicamente [21]. Já o tumor maligno tende a ser mais agressivo, com crescimento rápido e células que tem a capacidade de infiltrar-se em outras partes do corpo por meio da corrente sanguínea. Para o tratamento do tumor maligno, ou câncer, é necessário avaliar vários fatores que são especificidades de cada situação e indivíduo [1]. As células cancerígenas são diferentes das células comuns e o fato do crescimento ser rápido, agressivo e incontrolável, faz com que o tumor cresça rapidamente, podendo espalhar-se para outras partes do corpo [4].

Células com crescimento desordenado que se iniciam primeiramente em um tecido ou órgão são chamados de câncer primário. Quando essas células afetam somente o tecido ou o órgão causando algum distúrbio no funcionamento do mesmo, é dito tumor localizado. Quando essas células são capazes de invadir outros tecidos ou órgãos, é chamado tumor secundário ou metástase [1]. Autossuficiência em sinais de crescimento, insensibilidade a sinais de anti-crescimento, evitar a apoptose (morte programada das células) são algumas das principais características do tumor [42]. Estudos mais detalhados sobre o crescimento anormal de células cancerígenas podem ser encontrados em [6, 28, 5].

1.1.2 Tratamentos

O tipo do tratamento depende de alguns fatores, tais como, o tipo do câncer, local do câncer primário, se há metástase, o quão bem de saúde o paciente está, entre outros [1]. Os principais tratamentos são: cirurgia, imunoterapia, radioterapia e quimioterapia [1, 21, 20]. Neste contexto, este trabalho aborda dois tipos de tratamento, a quimioterapia e a radioterapia, com o objetivo de aplicá-los no modelo matemático a ser estudado.

Radioterapia

A radioterapia é um tratamento que consiste na aplicação de radiação ionizante que auxilia na destruição e/ou na inibição do crescimento de células tumorais. É um tratamento local, e, geralmente, afeta apenas a parte do corpo onde a radiação é aplicada. A radioterapia afeta também células saudáveis, porém, a taxa de morte é muito menor pelo fato de agir principalmente no momento em que as células se reproduzem, como por exemplo, nas células responsáveis pelo crescimento dos cabelos/pelos e nas células cancerígenas que se reproduzem mais rapidamente, então a taxa de mortalidade é maior [7]. Além disso, a capacidade

de reparo de células saudáveis é muito maior do que a de células com alto índice de proliferação, como as células tumorais [15].

Para o uso da radioterapia, o modelo linear quadrático é amplamente utilizado na simulação da radiação aplicada. As hipóteses para a formulação do modelo linear quadrático são dadas no trabalho de Brenner (2008), [8]:

1. A radiação causa no DNA quebras de fitas duplas proporcional a dose.
2. A quebra do DNA, pode ser reparada com taxa constante de primeira ordem, na prática, existem diferentes quebras do DNA e diferentes taxas de reparo.
3. Em concorrência com o reparo das quebras do DNA, o reparo incorreto de binários de pares de quebras produzem diferentes faixas de radiação que podem produzir lesões letais identificadas como aberrações cromossômicas predominantemente, sendo o proporcional ao quadrado da dose. Feixes independentes de radiação podem ocorrer em diferentes momentos durante o regime, permitindo que o reparo da primeira quebra não ocorra antes da segunda quebra; essa é a principal característica do fracionamento e por consequência do modelo linear quadrático.
4. Faixas únicas de radiação podem reproduzir lesões letais.

Sendo assim, a equação da sobrevivência das células, denotada por S , é dada por

$$S = e^{-n(\alpha d + \beta d^2)}, \quad (1.1)$$

em que n é o número de frações, d a dose por fração, α e β são componentes radiobiológicos que definem a sensibilidade do tecido à radiação, isto é, α corresponde a taxa morte proporcional a dose d , enquanto β corresponde a taxa de mortalidade proporcional ao quadrado a dose d . Quanto maior o valor de α em relação ao valor de β , mais linear é a resposta à radioterapia em doses baixas, no caso de ter-se um valor baixo de α em comparação com β , a resposta é linear em um curto espaço de tempo, tornando-se mais acentuada rapidamente [38].

O uso do modelo linear quadrático em um modelo de crescimento de tumor é, a partir da quantidade de células que sobrevivem após a aplicação da radioterapia, sendo

$$f = \delta a(1 - S), \quad (1.2)$$

em que, f é a quantidade de células que morrem após a exposição a radiação, a indica taxa de morte da célula que é afetada com a aplicação da radioterapia e δ é um parâmetro binário: 0 quando não há o tratamento e 1 quando há o tratamento.

Quimioterapia

Quimioterapia é um tipo de tratamento para o câncer que usa um ou mais medicamentos quimioterápicos, que agem com maior assiduidade em células que tem a mul-

tiplicação acelerada, característica predominante de células cancerígenas [20]. O tratamento pela quimioterapia pode ser feito via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intracranial e tópico, sendo que a opção pela forma do tratamento depende da situação de cada paciente [21].

Hoje muito empregada no tratamento do câncer, a quimioterapia consiste na combinação de agentes quimioterápicos, sendo eles utilizados para efeito antiblástico (agem no combate de células-jovens) e ajustado conforme a especificidade corporal do paciente [6]. Das modalidades de quimioterapia, será adotada somente a neo-adjuvante, que consiste na aplicação do agente quimioterápico sem a retirada do tumor cirurgicamente. A variação da droga no organismo em relação ao tempo é dada pela cinética de primeira ordem, como pode ser verificado no modelo utilizado em Rodrigues *et al.* (2012), descrito por

$$\frac{dQ}{dt} = q(t) - \lambda Q, \quad (1.3)$$

em que, denota-se Q como sendo a quantidade do agente quimioterápico, λ sendo taxa de decaimento do agente quimioterápico e $q(t)$ a função da dose quimioterápica administrada.

A variação da quantidade do agente quimioterápico no tratamento intravenoso, dado por (1.3), resulta em um efeito na modelagem tumoral considerando a resposta funcional do tipo Michaelis-Menten. Visto que a morte das células, saudáveis ou cancerígenas, após uma dada dose, independe da quantidade, tem-se que a mortalidade celular é dada por

$$\frac{\mu PQ}{(e + Q)}, \quad (1.4)$$

com e sendo a saturação do efeito resposta a droga, μ taxa de morte das células tumorais após a aplicação da quimioterapia [36] e P representando a população de células que foi aplicado o tratamento, saudáveis ou cancerígenas. Admite-se ainda que as células são mortas pela droga em proporção constante. Segundo [9], a droga tem um efeito maior em células tumorais do que em outros tipos de células, logo a taxa de morte tumoral, após a aplicação da droga, é muito maior, o que é de se esperar para o tratamento.

Na literatura, encontra-se dois tipos de tratamento sendo:

- Constante, isto é, $q(t) = q > 0$, com isso há o decaimento exponencial de cada tipo de agente quimioterápico no organismo.
- Em ciclos, isto é, a função $q(t)$ é uma função periódica. O tratamento é administrado a cada três ou quatro semanas, variando o tratamento dependendo de cada caso, repetindo esse processo quatro vezes, [36]. Para esse tipo de tratamento define-se [31]

$$q(t) = \begin{cases} q > 0, & n \leq t < n + \tau \\ 0, & n + \tau \leq t < n + T, \end{cases} \quad (1.5)$$

com T sendo o intervalo de tempo do ciclo, $n = 0, T, 2T, \dots$ e τ o tempo de infusão, com $T \gg \tau$.

Neste trabalho será abordado apenas o caso em que a função é periódica, ou seja, o tratamento em ciclos. Os esquemas terapêuticos para a aplicação da quimioterapia podem ser por dia, semana, quinzena, entre outros intervalos. Definido os tipos de tratamento a ser utilizado neste trabalho, apresenta-se como o modelo será abordado numericamente, para isto introduz-se alguns conceitos básicos sobre diferenças finitas.

1.2 DIFERENÇAS FINITAS

O método de diferenças finitas é uma técnica de resolver equações diferenciais numericamente através de aproximações da derivadas. O domínio contínuo é aproximado por uma finidade de pontos discretos, quando o problema é de uma dimensão, ou em nós, quando tem-se problemas de duas dimensões. A este processo, dá-se o nome de discretização. Uma vez realizado a discretização do domínio, faz-se necessário aplicar o método de diferenças finitas para aproximar as derivadas, presentes na equação diferencial, por fórmulas de aproximações discretas de diferenças, obtidas através da expansão de Taylor [10].

1.2.1 Diferenças Finitas para função de uma variável

Para compreensão da técnica de diferenças finitas, exemplifica-se o caso de um problema com uma variável. Sejam $x_0 \in \mathbb{R}$ e $h > 0$, define-se malha de passo h associada a x_0 o conjunto de pontos (discretos) dados por

$$x_i = x_0 + ih, \quad i = 1, \dots, n. \quad (1.6)$$

Dada uma função $f(x)$, calcula-se sua aproximação e de sua derivada em cada ponto da malha (1.6), utilizando a expansão em série de Taylor.

Teorema 1. *Seja $f : I \rightarrow \mathbb{R}$ uma função derivável $n + 1$ vezes no intervalo $I \subset \mathbb{R}$ contendo x . Então para cada $x + h$ em I existe um número real $\chi \in (x, x + h)$ tal que*

$$f(x + h) = \sum_{k=0}^n \frac{f^{(k)}(x)}{k!} h^k + \mathcal{O}(h^{n+1}), \quad (1.7)$$

com o termo $\mathcal{O}(h^{n+1}) = \frac{f^{(n+1)}(\chi)}{(n+1)!} h^{n+1}$ representando o erro da aproximação de $f(x + h)$ pelo polinômio $P^n(x)$ de grau n

$$P^n(x) = \sum_{k=0}^n \frac{f^{(k)}(x)}{k!} h^k. \quad (1.8)$$

Demonstração 1. *A demonstração pode ser encontrada em [26].*

Observe que, ao considerar $n = 1$ em (1.7), tem-se,

$$f(x + h) = f(x) + f'(x)h + \mathcal{O}(h^2), \quad (1.9)$$

a partir de (1.9) isola-se $f'(x)$ e assim obtém a aproximação, resultando em

$$f'(x) \approx \frac{f(x + h) - f(x)}{h}, \quad (1.10)$$

que para h pequeno o erro será de ordem h , denotado por $\mathcal{O}(h)$. A expressão (1.10) é conhecida como aproximação por diferenças finitas progressiva, com o erro sendo de primeira ordem.

A expressão de diferenças finitas regressivas para a aproximação da primeira derivada $f'(x)$ é obtida de forma análoga à (1.10), na qual é substituído o termo h por $-h$, com erro também de primeira ordem, resultando em

$$f'(x) \approx \frac{f(x) - f(x - h)}{h}. \quad (1.11)$$

Considerando $n = 2$, h e $-h$ em (1.7), obtém-se

$$f(x + h) = f(x) + f'(x)h + \frac{f''(x)}{2!}h^2 + \frac{f'''(\chi_1)}{3!}h^3 \quad (1.12)$$

e

$$f(x - h) = f(x) - f'(x)h + \frac{f''(x)}{2!}h^2 - \frac{f'''(\chi_1)}{3!}h^3. \quad (1.13)$$

Subtraindo (1.13) de (1.12) e isolando $f'(x)$ tem-se,

$$f'(x) = \frac{f(x + h) - f(x - h)}{2h} - \left(\frac{f'''(\chi_1) + f'''(\chi_2)}{3!} \right) h^2. \quad (1.14)$$

Aplicando o teorema do valor médio [26] na equação (1.14), tem-se,

$$f'(x) = \frac{f(x + h) - f(x - h)}{2h} - 2 \frac{f'''(\chi)}{3!} h^2, \quad (1.15)$$

com $\chi \in [\min \chi_1, \chi_2, \max \chi_1, \chi_2]$. A partir de (1.15), encontra-se uma aproximação para $f'(x)$,

$$f'(x) \approx \frac{f(x + h) - f(x - h)}{2h}, \quad (1.16)$$

que é chamada de equação de diferenças finitas central, que tem ordem de erro $\mathcal{O}(h^2)$.

Similarmente, obtém-se uma expressão que aproxima a derivada de segunda

ordem. Considere agora $n = 3$ em (1.7) com h e $-h$, obtém-se,

$$f(x+h) = f(x) + f'(x)h + \frac{f''(x)}{2!}h^2 + \frac{f'''(x)}{3!}h^3 + \frac{f^{(4)}(\chi_1)}{4!}h^4 \quad (1.17)$$

e

$$f(x-h) = f(x) - f'(x)h + \frac{f''(x)}{2!}h^2 - \frac{f'''(x)}{3!}h^3 + \frac{f^{(4)}(\chi_2)}{4!}h^4. \quad (1.18)$$

Somando as equações (1.17) e (1.18) e aplicando o teorema do valor médio [26] no termo do erro, tem-se a seguinte expressão,

$$f''(x) = \frac{f(x+h) - 2f(x) + f(x-h)}{h^2} - \frac{f^{(4)}(\chi)}{4!}h^2 \quad (1.19)$$

com $\chi \in [\min \chi_1, \chi_2, \max \chi_1, \chi_2]$. Truncando a equação (1.19), tem-se a expressão chamada de equação de diferenças finitas central para a derivada de segunda ordem [10] com erro de ordem $\mathcal{O}(h^2)$,

$$f''(x) \approx \frac{f(x+h) - 2f(x) + f(x-h)}{h^2}. \quad (1.20)$$

1.2.2 Diferenças finitas para função de duas variáveis

Expressões que aproximam derivadas de funções de duas variáveis são obtidas de forma análoga ao processo descrito na seção 1.2.1.

Teorema 2. *Seja $f: A \rightarrow \mathbb{R}$ uma função de classe C^{n+1} no conjunto aberto $A \subset \mathbb{R}^2$ e $(x, t) \in A$. Sejam $h, k \in \mathbb{R}$ tal que $(x + \lambda h, t + \lambda k) \in A$, com $\lambda \in [0, 1]$, então existe um número real $\chi \in (0, 1)$ tal que*

$$\begin{aligned} f(x+h, t+k) &= f(x, t) + \frac{\partial f}{\partial x}(x, t)h + \frac{\partial f}{\partial t}(x, t)k + \dots \\ &\dots + \frac{1}{n!} \sum_{j=0}^n \binom{n}{j} \frac{\partial^n}{\partial x^{n-j} \partial t^j} f(x, t) h^{n-j} k^j + \mathcal{O}(h^{n+1}, k^{n+1}) \end{aligned} \quad (1.21)$$

com

$$\mathcal{O}(h^{n+1}, k^{n+1}) = \frac{1}{(n+1)!} \sum_{j=1}^{n+1} \binom{n+1}{j} \frac{\partial^{n+1}}{\partial x^{n+1-j} \partial t^j} f(x + \chi h, t + \chi k) h^{n+1-j} k^j.$$

Demonstração 2. *A demonstração pode ser encontrada em [25].*

Usa-se raciocínio análogo aplicado a função de uma variável e, por simplicidade, adiciona-se a discretização em uma das variáveis por vez, obtendo

- Diferenças finitas progressiva

$$\frac{\partial f(x, t)}{\partial t} = \frac{f(x, t+k) - f(x, t)}{k} - \frac{k}{2} \frac{\partial^2 f(x, \xi)}{\partial t^2}, \quad (1.22)$$

$$\frac{\partial f(x, t)}{\partial x} = \frac{f(x+h, t) - f(x, t)}{h} - \frac{h}{2} \frac{\partial^2 f(\chi, t)}{\partial x^2}, \quad (1.23)$$

com $t < \xi < t+k$ e $x < \chi < x+h$.

- Diferenças finitas regressiva

$$\frac{\partial f(x, t)}{\partial t} = \frac{f(x, t) - f(x, t-k)}{k} - \frac{k}{2} \frac{\partial^2 f(x, \xi)}{\partial t^2}, \quad (1.24)$$

$$\frac{\partial f(x, t)}{\partial x} = \frac{f(x, t) - f(x-h, t)}{h} - \frac{h}{2} \frac{\partial^2 f(\chi, t)}{\partial x^2}, \quad (1.25)$$

com $t-k < \xi < t$ e $x-h < \chi < x$.

- Diferenças finitas central

$$\frac{\partial f(x, t)}{\partial t} = \frac{f(x, t+k) - f(x, t-k)}{2k} - \frac{k^2}{6} \frac{\partial^3 f(x, \xi)}{\partial t^3}, \quad (1.26)$$

$$\frac{\partial f(x, t)}{\partial x} = \frac{f(x+h, t) - f(x-h, t)}{2h} - \frac{h^3}{6} \frac{\partial^3 f(\chi, t)}{\partial x^3}, \quad (1.27)$$

$$\frac{\partial^2 f(x, t)}{\partial t^2} = \frac{f(x, t+k) - 2f(x, t) + f(x, t-k)}{k^2} - \frac{k^2}{12} \frac{\partial^4 f(x, \xi)}{\partial t^4}, \quad (1.28)$$

$$\frac{\partial^2 f(x, t)}{\partial x^2} = \frac{f(x+h, t) - 2f(x, t) + f(x-h, t)}{h^2} - \frac{h^2}{12} \frac{\partial^4 f(\chi, t)}{\partial x^4}, \quad (1.29)$$

com $t-k < \xi < t+k$ e $x-h < \chi < x+h$, e

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 f(x, t)}{\partial x \partial t} &= \frac{f(x+h, t+k) - f(x+h, t-k) - f(x-h, t+k) + f(x-h, t-k)}{4hk} \\ &\quad - \frac{h^2}{6} \frac{\partial^4 f(\chi_1, \xi_1)}{\partial x^3 \partial t} - \frac{k^2}{6} \frac{\partial^4 f(\chi_2, \xi_2)}{\partial x \partial t^3}, \end{aligned} \quad (1.30)$$

com $x-h < \chi_1, \chi_2 < x+h$ e $t-k < \xi_1, \xi_2 < t+k$.

Detalhes sobre o processo de obtenção das fórmulas (1.22)-(1.30), podem ser encontradas em [10].

Descrito como o modelo será abordado numericamente, apresenta-se a seguir alguns modelos matemáticos aplicados no crescimento tumoral.

2 MODELOS MATEMÁTICOS DE CRESCIMENTO TUMORAL

Neste capítulo apresenta-se uma revisão bibliográfica de modelos de crescimentos populacionais com o foco na aplicação do crescimento de tumores e interações no organismo. A revisão consiste em descrever inicialmente modelos de crescimento usando apenas uma equação diferencial ordinária (EDO) até modelos mais complexos que usam sistemas de EDOs, [32].

2.1 MODELO DE MALTHUS

O modelo desenvolvido pelo economista e demógrafo Thomas Robert Malthus, apresentado em 1798 [30], propunha que a população humana teria um crescimento seguindo uma progressão geométrica, isto é, quanto maior a população, maior seria seu crescimento. Por hipótese, a população teria recurso ilimitado e além disso, nenhum tipo de controle de crescimento. Por outro lado, a produção de alimentos representada por uma progressão aritmética, isto é, a partir de um tempo os alimentos não seriam capazes de sanar a necessidade de toda a população, assim ocorreria um evento denominado catástrofe malthusiana.

Segundo Malthus: "Seguramente declara-se que, se a população não for contida por algum meio, a mesma dobrará de 25 em 25 anos, ou crescerá em progressão geométrica (1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256, 512, ...). Afirma-se que dadas as atuais condições médias da terra, os meios de subsistência, nas mais favoráveis circunstâncias, só poderiam aumentar, no máximo, em progressão aritmética (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, ...) [30]."

Dentro desse contexto, denotando $P(t)$ a população em função do tempo t , o modelo de Malthus é descrito por

$$\frac{dP}{dt} = \theta_1 P, \quad (2.1)$$

sendo θ_1 a taxa efetiva de crescimento da população.

A solução de (2.1) sujeita a uma condição inicial $P(0) = p_0$, obtida utilizando o método de separação de variáveis [3], é dada por

$$P(t) = p_0 e^{\theta_1 t}. \quad (2.2)$$

No caso de crescimento tumoral, o modelo de Malthus tem como hipótese que o tumor tem nutrientes ilimitados, porém, sabe-se que a quantidade de nutrientes no organismo é limitado [17]. Como ilustração, apresenta-se na Figura 2.1 o comportamento da solução (2.2) do modelo de Malthus descrito em (2.1) para um caso geral de crescimento de tumor com $p_0 = 1$, $\theta_1 = 1.5$ e $t_f = 100$.

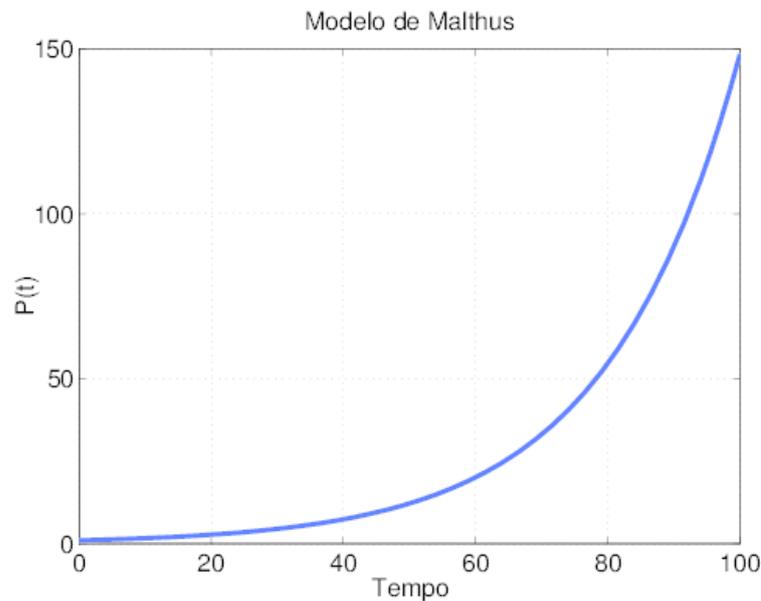


Figura 2.1: Crescimento populacional segundo o modelo de Malthus

Observa-se na Figura 2.1, para os parâmetros considerados, que em pouco tempo o tumor cresce atingindo a capacidade de suporte do organismo de tal forma que o mesmo não tenha condições de suportar. A hipótese de nutrientes ilimitados é falha para este tipo de modelagem, sendo assim a utilização deste modelo para simular o crescimento do tumor é desconsiderada [23], com isso apresenta-se o modelo de Verhulst, que contempla um controle de crescimento.

2.2 MODELO DE VERHULST

O modelo logístico ou modelo de Verhulst, proposto por Pierre François Verhulst, publicado em 1845 [41], é uma evolução do modelo de Malthus, no qual há um termo que representa a capacidade de suporte do sistema. Assim, quando a população for pequena seu crescimento será praticamente exponencial, visto que, ainda existiria o alimento em abundância. Porém, quando a demanda e a oferta de alimentos forem à mesma, resultaria em um limite populacional e então não haveria mais crescimento, atingindo sua capacidade de suporte. Desta forma o modelo de Verhulst é dado por

$$\frac{dP}{dt} = \theta_1 \left(1 - \frac{P}{k}\right) P, \quad (2.3)$$

sendo θ_1 a taxa efetiva do crescimento populacional e k a capacidade de suporte do sistema. Observa-se em (2.3) que, para $P = k$, a taxa de crescimento é zero, pois o sistema atingem sua capacidade de suporte.

A solução de (2.3), sujeita a condição inicial $P(0) = p_0$, com p_0 diferente de zero e p_0 diferente de k , obtida utilizando o método de separação de variáveis [3], é dada por

$$P(t) = \frac{p_0 k}{(k - p_0)e^{-\theta_1 t} + p_0}. \quad (2.4)$$

Uma compreensão do resultado descrito em (2.4) pode ser obtida, considerando $\frac{dP}{dt} = 0$ no modelo (2.3), resultando em

$$\theta_1 \left(1 - \frac{P}{k}\right) P = 0, \quad (2.5)$$

cujas soluções de equilíbrio de P , em função de t , são $P(t) = 0$ e $P(t) = k$.

Observa-se que se $t \rightarrow \infty$ e $\theta_1 > 0$ em (2.4), $P(t)$ tende a k , para qualquer que seja a população inicial $p_0 > 0$. Desta forma, tem-se que a solução de (2.3), dada em (2.4), tende ao ponto de equilíbrio k , isto é, tende a sua capacidade de suporte.

Apresenta-se na Figura 2.2 o comportamento do modelo logístico com $p_0 = 50$, $\theta_1 = 1.5$ e $k = 1000$, considerando a solução exata (2.4).

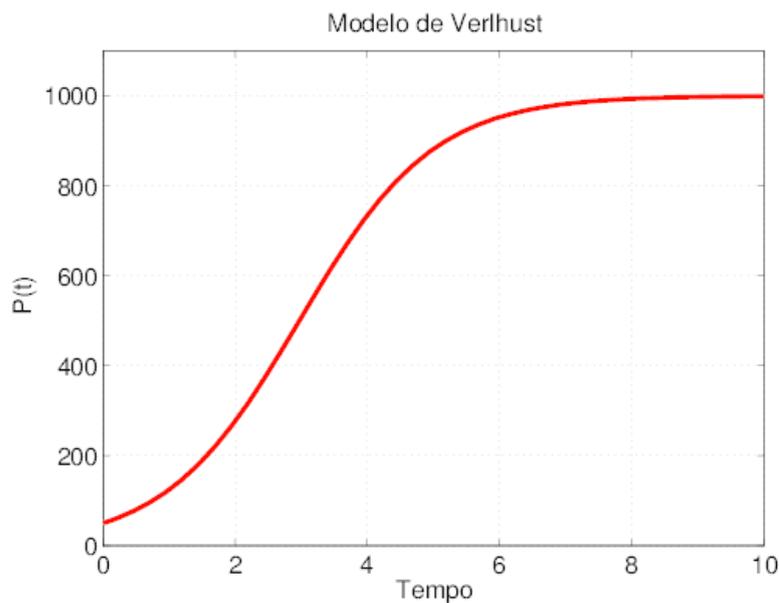


Figura 2.2: Crescimento populacional segundo o modelo de Verhulst

Observa-se na Figura 2.2 que, a população tende a sua capacidade de suporte ($k = 1000$).

Em relação aos resultados obtidos no modelo logístico (2.3), sobre a capacidade de suporte, pode-se observar que muitas de suas variações são usadas para descrever vários fenômenos físicos e biológicos, porém, o intuito deste trabalho encontra-se em uma aplicação no crescimento de tumores. Em Krug (1985) uma variação do modelo logístico foi proposto para descrever o crescimento do tumor EAT (*Ehrlich Ascites Tumor*) em experimentos com ratos [24]. No trabalho de Forsys (2003) foi apresentado um modelo semelhante ao descrito em

[24], porém, foi introduzido no modelo o retardo no tempo e também o termo difusivo [16].

Tendo em vista que muitos dos modelos que descrevem crescimento de tumor envolvem a interação entre populações, apresenta-se o modelo Lotka-Volterra que considera estas interações.

2.3 MODELO LOTKA-VOLTERRA

Modelos matemáticos de competição e predação são formulados em termos de sistemas de equações diferenciais ordinárias não lineares e que, em sua grande maioria originaram-se com os trabalhos de Lotka e Volterra [27, 43]. Conhecido também como modelo predador–presa, esses modelos de predador–presa tratam da interação entre as populações, onde uma dispõe de alimento em abundância, a população de presa, enquanto as populações de predador alimenta-se exclusivamente das populações de presa.

Para a construção do modelo de duas espécies, sendo X e Y as populações da presa e do predador, respectivamente, considera-se as hipóteses:

- (i) A população de presa aumenta exponencialmente a uma taxa proporcional a população atual, na ausência de predador. Observe que, esta hipótese caracteriza-se a mesma do modelo de Malthus, descrita em (2.1).
- (ii) Como o predador se alimenta exclusivamente da presa, então, na escassez da presa, o predador extingui-se, pois não há alimento para sua sobrevivência.
- (iii) Modela-se o encontro das duas espécies como sendo proporcional ao produto das populações, utilizando o termo bilinear XY .

Com as hipóteses i)-iii), pode-se então descrever o modelo Lotka-Volterra por,

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = \theta_1 X - c_1 XY, \\ \frac{dY}{dt} = -\theta_2 Y + c_2 XY, \end{cases} \quad (2.6)$$

em que, θ_1 e θ_2 são as taxas de crescimento/decaimento das populações da presa e do predador, respectivamente, c_1 e c_2 representam as taxas de interação entre as espécies.

Soluções analíticas de um sistema não linear podem ter uma complexidade para serem obtidas ou até mesmo não existirem [10]. Desta forma, com o objetivo de compreender o comportamento do sistema (2.6), apresenta-se, inicialmente, uma descrição sobre os pontos de equilíbrio e em seguida uma análise de estabilidade destes pontos.

Os pontos de equilíbrio são obtidos ao se tomar $\frac{dX}{dt} = \frac{dY}{dt} = 0$ em (2.6), resultando em $p_1 = (0, 0)$ e $p_2 = (\frac{\theta_2}{c_2}, \frac{\theta_1}{c_1})$. Obtido os pontos de equilíbrio, uma análise da estabilidade na vizinhança de cada ponto será efetuada. Para isto, deve-se obter a matriz jacobiana do sistema (2.6), aplicar cada ponto de equilíbrio para obter os autovalores e, analisar seu comportamento. Quando tem-se um ponto de equilíbrio dito nó estável, os autovalores são reais, distintos e possuem sinais negativos. Para o nó instável, os autovalores são reais, distintos e possuem sinais positivos. Para autovalores com sinais trocados, tem-se o ponto de equilíbrio chamado sela. Para autovalores de sinais iguais, tem-se dois caso, para o autovalores positivos, ponto instável; para o autovalores negativos, ponto estável. Para autovalores com parte real nula (imaginários puros), tem-se o ponto estável dito centro. Por fim, para autovalores com parte real não-nula, tem-se dois tipos, ponto espiral estável se a parte real por negativa, e ponto espiral instável se a parte real por positiva [3].

Assim, a matriz jacobiana de (2.6) para um ponto $p_i = (X_i, Y_i)$ é dada por

$$J(p_i) = \begin{pmatrix} \theta_1 - c_1 Y & -c_1 X \\ c_2 Y & -\theta_2 + c_2 X \end{pmatrix}. \quad (2.7)$$

Os autovalores correspondentes ao ponto $p_1 = (0, 0)$ são $\lambda_1 = \theta_1$ e $\lambda_2 = -\theta_2$, o que corresponde a um ponto de sela, pois são autovalores com sinais trocados. Para o ponto $p_2 = (\frac{\theta_2}{c_2}, \frac{\theta_1}{c_1})$, os autovalores resultantes são imaginários com parte real nula, isto é, $\lambda_3 = -i\sqrt{\theta_1\theta_2}$ e $\lambda_4 = i\sqrt{\theta_1\theta_2}$, o que caracteriza um ponto de equilíbrio estável do tipo centro.

Realizada a análise analítica do modelo, apresenta-se a seguir a parte numérica, com o intuito de observar o comportamento das soluções do sistema nos pontos de equilíbrio p_1 e p_2 .

2.3.1 Discretização do Modelo Lotka-Volterra

Soluções numéricas de modelos predador-presa podem ser obtidas aproximando as derivadas por diferenças finitas. Desta forma, aproximando as derivadas de (2.6) por diferenças finitas progressiva, ver equação (1.9), obtém-se o método de Euler explícito dado por

$$\begin{cases} X|_{k+1} = X|_k + \Delta t(\theta_1 X|_k - c_1 X|_k Y|_k), \\ Y|_{k+1} = Y|_k + \Delta t(\theta_2 Y|_k - c_2 X|_k Y|_k). \end{cases} \quad (2.8)$$

Utilizando $\theta_1 = 1$, $\theta_2 = 0.75$, $c_1 = 0.5$, $c_2 = 0.5$, tempo final $t_f = 40$, $\Delta t = 0.0013$ e diferentes condições iniciais para as populações das presas e dos predadores como sendo $X_0 = 1.0$, $Y_0 = 0.5$; $X_0 = 0.5$ e $Y_0 = 1.0$; $X_0 = 2.0$ e $Y_0 = 1.0$; $X_0 = 1.0$ e $Y_0 = 2.0$. Para esses parâmetros, tem-se o ponto de equilíbrio $p_2 = (1.5, 2.0)$ e os resultados numéricos de (2.8) são ilustrados na Figura 2.3.

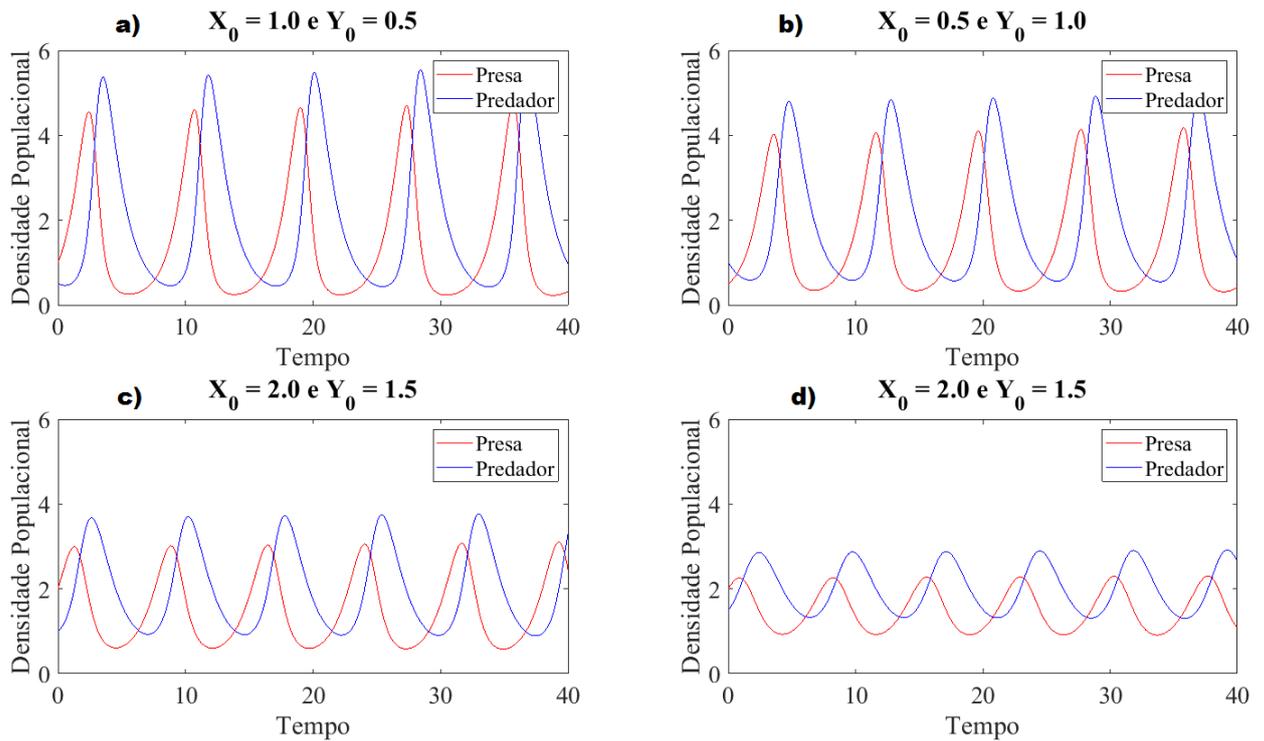


Figura 2.3: Modelo Lotka-Volterra: Variações das populações de presas (X) e de predadores (Y) em relação ao tempo t para diferentes condições iniciais.

A Figura 2.3 exibe o comportamento das populações de presas, $X(t)$, e de predadores, $Y(t)$, em função do tempo t , para diferentes condições iniciais, onde independente das condições iniciais, observa-se que inicialmente a população de presas cresce e, com a maior disponibilidade de alimento, a população de predadores também cresce. Em seguida, devido a maior predação, a população de presas diminui, enquanto a população de predadores atinge o máximo suportado pelo sistema e, posteriormente, por falta de alimento, começa a diminuir. Assim, quando a população de predadores diminui, a população de presas volta a crescer e o ciclo repete-se. Dessa forma o sistema oscila indefinidamente. Estes ciclos podem ser observados na Figura 2.4, onde o plano de fase do sistema (2.8) com as mesmas condições iniciais da Figura 2.3, é apresentado.

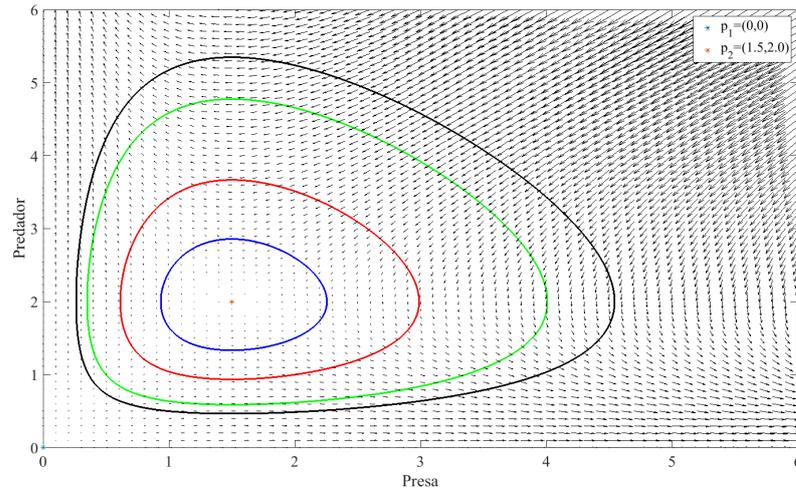


Figura 2.4: Plano de fase: variação cíclica de populações.

Observe-se no plano de fase, Figura 2.4, que as soluções giram em torno do ponto estável $p_2 = (1.5, 2.0)$, e afastam-se do ponto de equilíbrio instável $p_1 = (0, 0)$. Comportamento semelhante é observado na Figura 2.3, pois, quanto mais distante for a condição inicial do ponto estável, Figura 2.3 a-c), maior é a oscilação entre as populações, o que já não ocorre quando tem-se condição inicial igual ao ponto estável, Figura 2.3 d).

2.4 MODELO DE COMPETIÇÃO - MODELAGEM TUMORAL

Na modelagem tumoral, muitos trabalhos utilizam-se da modelagem predador-presa ou de competição para relacionar a interação das células tumorais com as outras células do organismo [13, 22, 39].

Em Isea (2015) os autores apresentam o modelo de competição com o termo logístico para descrever primeiramente a competição das células tumorais com as células normais, e posteriormente células imunes, que são ativadas quando existem células tumorais e radioterapia. Assim, com o objetivo de uma compreensão do modelo que será abordado no trabalho, mostra-se a seguir o modelo matemático que estuda somente a competição das células tumorais com as células normais, sem o tratamento e as células imunes, apresentado em [22],

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = \theta_1 T(1 - T) - c_1 TN, \\ \frac{dN}{dt} = \theta_2 N(1 - N) - c_2 TN, \end{cases} \quad (2.9)$$

em que, T e N representam a densidade de células tumorais e normais, respectivamente, θ_1 refere-se a constante do crescimento do tumor, θ_2 constante relacionada ao crescimento das

células normais, e as constantes c_1 e c_2 são coeficientes de interação das células.

Inicialmente, será apresentado uma análise analítica de estabilidade. Desta forma, considerando $\frac{dT}{dt} = \frac{dN}{dt} = 0$ em (2.9), com a primeira coordenada referente às células tumorais e a segunda às células normais, obtém-se os pontos de equilíbrio $p_1 = (0, 0)$, $p_2 = (1, 0)$, $p_3 = (0, 1)$ e $p_4 = \left(\frac{\theta_2(c_1 - \theta_1)}{c_2 - \theta_2\theta_1}, \frac{\theta_1(c_2 - c_1\theta_2)}{c_1c_2 - \theta_2\theta_1} \right)$. Com a intenção de obter informações sobre a dinâmica do sistema, verifica-se a estabilidade de cada ponto de equilíbrio através da matriz jacobiana de (2.9) para um ponto $p_i = (T_i, N_i)$ dada por

$$J(p_i) = \begin{pmatrix} \theta_1 - 2\theta_1T - c_1N & -c_1T \\ -c_2N & \theta_2 - \theta_2N - c_2T \end{pmatrix}. \quad (2.10)$$

Obtém-se no ponto p_1 os autovalores, $\lambda_1 = \theta_1$ e $\lambda_2 = \theta_2$ que caracteriza um ponto instável. O mesmo ocorre com o ponto p_3 , o qual fornece os autovalores $\lambda_1 = \theta_1 - c_1$ e $\lambda_2 = -\theta_2$. Já para o ponto p_2 , os autovalores são $\lambda_1 = -\theta_1$ e $\lambda_2 = \theta_2 - c_2$, resultando em um ponto estável, desde que $\theta_2 < c_2$. Observa-se que a análise do ponto p_4 depende dos parâmetros a serem utilizados, assim, o mesmo será avaliado somente na seção de resultados.

Efetuada a análise analítica do modelo, analogamente a seção 2.3, apresenta-se a parte numérica, com o finalidade de examinar o comportamento das soluções do sistema nos pontos de equilíbrio p_1, p_2, p_3 e p_4 .

2.4.1 Discretização do Modelo com Competição - Modelagem tumoral

As derivadas de (2.9) são aproximadas por diferenças finitas para frente, equação (1.9), resultando no método de Euler explícito dado por

$$\begin{cases} T|_{k+1} = T|_k + \Delta t(\theta_1 T|_k(1 - T|_k) - c_1 T|_k N|_k), \\ N|_{k+1} = N|_k + \Delta t(\theta_2 N|_k(1 - N|_k) - c_2 T|_k N|_k). \end{cases} \quad (2.11)$$

Utilizando $c_1 = 1.0$, $\theta_2 = 0.6$, $c_2 = 1.5$ e $\theta_1 = 1.0$, valores também utilizados em [22], observa-se que o ponto $p_4 = (0, 1)$ é, conseqüentemente um ponto instável, pois $p_4 = p_3$. Considerando os parâmetros, um tempo final $t_f = 100$, $\Delta t = 0.01$ e diferentes condições iniciais para as densidades das células tumorais e normais como sendo $T_0 = N_0 = 1.0$; $T_0 = 0.05$ e $N_0 = 1.5$; $T_0 = 0.4$ e $N_0 = 1.0$; $T_0 = 1.0$ e $N_0 = 0.3$, tem-se que os resultados encontram-se apresentados na Figura 2.5.

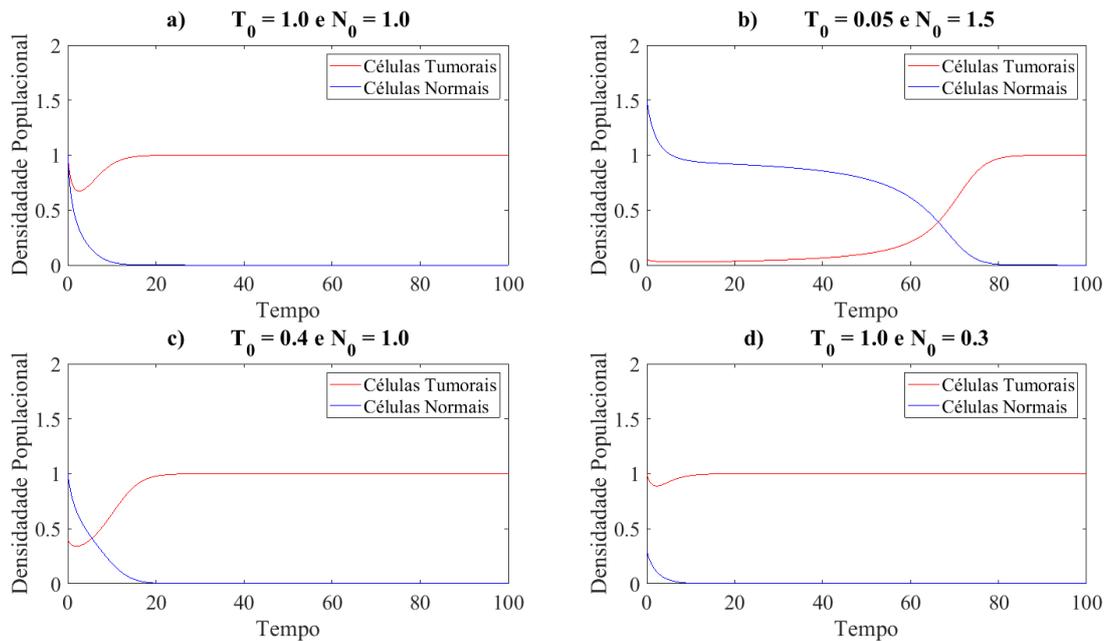


Figura 2.5: Modelo de Competição: comportamento da densidade populacional das células tumorais (T) e normais (N) em relação ao tempo t para diferentes condições iniciais.

A Figura 2.5 apresenta o comportamento da densidade populacional de células tumorais $T(t)$, e de células normais $N(t)$, em função do tempo t , observa-se que independente da condição inicial dada, as células tumorais tornam-se mais densas do que as células normais e atingem a sua capacidade máxima, o que devido a modelagem predador-presa, acarreta na extinção das presa, representado pela população de células normais. Observa-se que as soluções convergem para o ponto estável $p_2 = (1, 0)$ como apresentado na Figura 2.6, através do plano de fase.

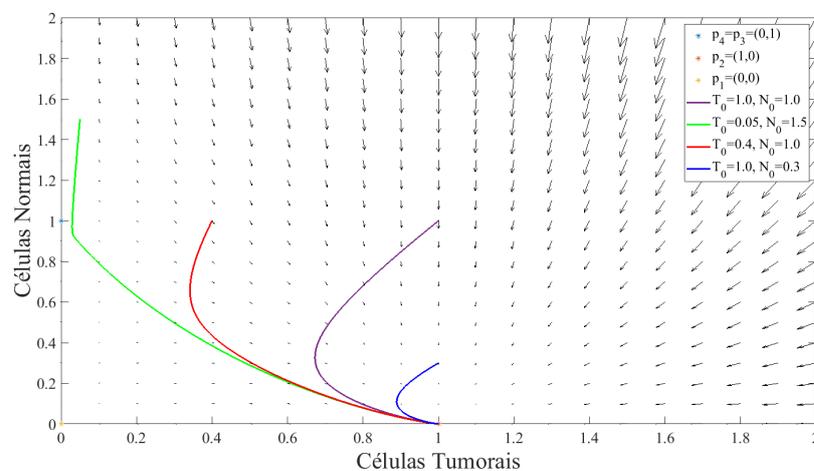


Figura 2.6: Plano de fase do sistema (2.9) para N e T com diferentes condições iniciais.

Observa-se através do plano de fase, Figura 2.6, que as soluções convergem para ponto estável $p_2 = (1, 0)$ independente da condição inicial dada. Assim, caso não haja nenhum tipo de inibição para o tumor crescer, o sistema é levado ao seu ponto de equilíbrio p_2 , onde não existe células normais e somente o células tumorais.

A partir do estudo realizado nas seções 2.3 e 2.4 foi possível compreender o comportamento do sistema de competição para um caso geral de populações (2.3) e para o caso específico da modelagem tumoral (2.4), e com isso, aborda-se a seguir o modelo que norteará o principal objetivo do trabalho.

2.5 MODELO PROPOSTO POR DE PILLIS & RADUNSKAYA

No modelo proposto por de Pillis & Radunskaya (2002) para o crescimento tumoral, denota-se T , N e I para representar as células tumorais, normais e imunológicas, respectivamente. Tem-se que as células normais e as tumorais são modeladas por um crescimento logístico e competem pelos recursos disponíveis, considerando que a única fonte de nutriente é o oxigênio. Já as células tumorais e as imunológicas interagem entre si e com resposta funcional da forma predador-presa por um processo cinético. Vale ressaltar que, o sistema imunológico nem sempre é capaz de controlar o crescimento de células tumorais, que tende a crescer rapidamente e assim invadir todo o organismo [35]. Assim, o modelo de crescimento tumoral [11] é dado por

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = r_2N(1 - b_2N) - c_4TN, \\ \frac{dT}{dt} = r_1T(1 - b_1T) - c_2TN - c_3IT, \\ \frac{dI}{dt} = s + \frac{\rho IT}{\chi + T} - c_1IT - d_1I, \end{cases} \quad (2.12)$$

em que, r_i indica a taxa de crescimento, b_i a taxa de saturação, em que $i = 1$ está associado ao tumor, e $i = 2$, às células normais. A constante c_i , $i = 1, \dots, 4$, representa o coeficiente de competição, s à taxa de afluência na ausência de tumor, e d_1 , a taxa *per capita* de mortalidade de células imunológicas na presença de tumor. Finalmente, o termo de crescimento não linear $\frac{\rho IT}{\chi + T}$, com ρ e χ constantes positivas, modela a resposta imunológica na presença de células tumorais.

Com o objetivo de analisar o comportamento do sistema (2.12), estuda-se estabilidade do mesmo. Analisando (2.12) para $\frac{dN}{dt} = \frac{dT}{dt} = \frac{dI}{dt} = 0$, obtém-se as soluções

$$N = 0 \text{ e } N = \frac{r_2 - c_4T}{r_2b_2}, \quad (2.13)$$

$$T = 0 \text{ e } T = \frac{r_1 - c_2N - c_3I}{r_1b_1}, \quad (2.14)$$

$$I = \frac{s(\chi + T)}{(\chi + T)(c_1T + d_1) - \rho T}. \quad (2.15)$$

Das soluções (2.13)-(2.15), pode-se classificar os pontos de equilíbrio do sistema (2.12) em três classes, como sendo livre de tumor, células normais zero e coexistência:

1. Livre de tumor: não existem células tumorais, somente células normais e imunológicas. Substituindo $T = 0$ na solução não nula de N em (2.13) e em (2.15), obtém-se o ponto de equilíbrio livre de tumor dado por $p_1 = \left(\frac{1}{b_2}, 0, \frac{s}{d_1}\right)$.

2. Células normais zero: considera-se as células normais sendo zero, e divide-se em dois tipos.

- Tipo 1: Células normais e tumorais sendo zero, soluções nulas da equações (2.13) e (2.14).

Substituindo $T = 0$ em (2.15), obtém-se o ponto de equilíbrio dado por $p_2 = \left(0, 0, \frac{s}{d_1}\right)$.

- Tipo 2: Somente células normais são zero.

Substituindo $N = 0$ em (2.14), obtém-se $T = \frac{r_1 - c_3I}{r_1b_1}$ e de (2.15) tem-se que

$$I = \frac{s(\chi + T)}{(\chi + T)(c_1T + d_1) - \rho T}, \text{ desta forma o ponto de equilíbrio fica em função de } T \text{ e de } I, \text{ e é dado por } p_3 = \left(0, \frac{r_1 - c_3I}{r_1b_1}, \frac{s(\chi + T)}{(\chi + T)(c_1T + d_1) - \rho T}\right).$$

3. Coexistência: neste ponto de equilíbrio todas as células estão presentes. Assim, sendo N e T não nulas, tem-se o ponto de equilíbrio dado por

$$p_4 = \left(\frac{r_2 - c_4T}{r_2b_2}, \frac{r_1 - c_2N - c_3I}{r_1b_1}, \frac{s(\chi + T)}{(\chi + T)(c_1T + d_1) - \rho T}\right).$$

Pretende-se verificar em quais condições os pontos de equilíbrio são estáveis ou instáveis. Realiza-se esta análise através da matriz jacobiana do sistema (2.12), dada por

$$J = \begin{pmatrix} r_2 - 2r_2b_2N - c_4T & -c_4N & 0 \\ -c_2T & r_1 - 2r_1b_1T - c_2N - c_3I & -c_3T \\ 0 & \frac{\rho I}{\chi + T} - \frac{\rho IT}{(\chi + T)^2} - c_1I & \frac{\rho T}{\chi + T} - c_1T - d_1 \end{pmatrix}. \quad (2.16)$$

Equilíbrio Livre de Tumor

Avaliando a matriz (2.16) no ponto livre de tumor $p_1 = \left(\frac{1}{b_2}, 0, \frac{s}{d_1}\right)$, obtém-se os autovetores, $\lambda_1 = -r_2$, $\lambda_2 = r_1 - \frac{c_2}{b_2} - \frac{c_2 s}{d_1}$ e $\lambda_3 = -d_1$. Os autovalores λ_1 e λ_3 são sempre negativos, pois, r_2 e d_1 são maiores que zero. Portanto, a condição para que o ponto seja estável é,

$$\lambda_2 < 0 \Rightarrow r_1 < \frac{c_2}{b_2} + \frac{c_2 s}{d_1}. \quad (2.17)$$

Observe que a condição (2.17) está relacionada com a capacidade de crescimento do tumor, r_1 , e a resistência/eficiência do parte imunológica do sistema, d_1 , sendo assim, a estabilidade em torno do ponto p_1 , depende da taxa de crescimento do tumor r_1 seja menor que a expressão dada em (2.17), caso isso não aconteça o sistema não consegue eliminar as células tumorais, mesmo com a aplicação do tratamento [11].

Equilíbrio células normais zero

Análise análoga pode ser realizada para o equilíbrio células normais zero, que é dividido em dois pontos. Assim, quando células normais e tumorais são nulas, os autovalores obtidos através da matriz jacobiana (2.16) aplicada no ponto $p_2 = (0, 0, s/d_1)$ são $\lambda_1 = r_2$, $\lambda_2 = r_1 - \frac{c_3 s}{d_1}$ e $\lambda_3 = -d_1$ e sendo $r_2 > 0$, o ponto p_2 é sempre instável, visto que independente do valor de λ_2 , os autovalores λ_1 e λ_3 tem sinais trocados.

Para o ponto $p_3 = \left(0, \frac{r_1 - c_3 I}{r_1 b_1}, \frac{s(\chi + T)}{c_4(\chi + T) + d_1(\chi + T) - \rho T}\right)$ a estabilidade dependerá dos parâmetros utilizados.

Equilíbrio de Coexistência

A modelagem do comportamento do sistema na presença do tumor indica que existe uma capacidade de suporte tanto para células saudáveis quanto para tumorais, então caso haja estabilidade na existência de células tumorais no sistema é interessante que exista poucas células tumorais em relação a células saudáveis. Desta forma o ponto para coexistência é dado $p_4 = \left(\frac{r_2 - c_4 T}{r_2 b_2}, \frac{r_1 - c_2 N - c_3 I}{r_1 b_1}, \frac{s(\chi + T)}{(\chi + T)(c_1 T + d_1) - \rho T}\right)$ e a estabilidade dependerá dos parâmetros utilizados.

Realizada a análise analítica do modelo, apresenta-se a seguir a parte numérica, com o intuito de observar o comportamento das soluções do sistema nos pontos de equilíbrio p_1, p_2, p_3 e p_4 .

2.5.1 Discretização do Modelo proposto por de Pillis & Radunskaya

Na discretização do modelo numérico de crescimento tumoral considera-se a aplicação do método de diferenças finitas. O termo temporal presente em cada equação do sistema (2.12) é aproximado por diferenças progressivas para a primeira derivada, como já visto no Capítulo 1.2, resultando em

$$\begin{cases} N|_{k+1} = N|_k + \Delta t(r_2 N|_k(1 - b_2 N|_k) - c_4 T|_k N|_k), \\ T|_{k+1} = T|_k + \Delta t(r_1 T|_k(1 - b_1 T|_k) - c_2 T|_k N|_k) - c_3 I|_k T|_k, \\ I|_{k+1} = I|_k + \Delta t\left(s + \frac{\rho I|_k T|_k}{\chi + T|_k} - c_1 I|_k T|_k - d_1 I|_k\right). \end{cases} \quad (2.18)$$

Considerando os parâmetros $r_1 = 1.5$ para um tumor de crescimento lento e $r_1 = 1.6$ para um tumor de crescimento acelerado, $r_2 = 1.0$, $b_1 = 1.0$, $b_2 = 1.0$, $c_1 = 1.0$, $c_2 = 1.0$, $c_3 = 0.5$, $c_4 = 1.0$, $s = 0.33$, $d_1 = 0.2$, $\rho = 0.01$, $\chi = 0.3$, valores também utilizados em [11], pode-se observar que a condição (2.17) é satisfeita, logo o ponto de equilíbrio p_1 é estável, sendo $p_1 = (1, 0, 1.65)$ e autovalores negativos, $\lambda_1 = -1$, $\lambda_2 = -1.15$ e $\lambda_3 = -0.2$. Quanto ao ponto p_2 , o mesmo foi analisado como instável independente dos valores dos parâmetros, pois possui dois autovalores positivos e um negativo. Por fim, considerando estes parâmetros tem-se, $p_3 = (0, 0.2368, 0.7632)$ um ponto instável, visto que os autovalores resultantes são $\lambda_1 = -1.48$, $\lambda_2 = -0.73$ e $\lambda_3 = 0.16$. Porém, $p_4 = (0.4352, 0.5648, 0.4352)$ descreve um ponto estável, pois os autovalores são $\lambda_1 = -1.29$, $\lambda_2 = -0.64$ e $\lambda_3 = -0.03$.

Através da análise de estabilidade e considerando os parâmetros utilizados em [11], foi possível constatar que o modelo (2.12) tem dois pontos de equilíbrio estáveis, sendo o primeiro quando o sistema não tem células tumorais, isto é, livre de tumor, o que para os objetivos deste trabalho não há o interesse, e o segundo resulta em uma quantidade maior de células tumorais do que células normais, independente das condições iniciais utilizadas para N , T e I , como pode ser constatado na Figura 2.7, onde considerou-se tempo final $t_f = 150$, $\Delta t = 0.05$, e diferentes condições iniciais para as populações de células normais, tumorais e imunológicas sendo $N_0 = 0.9$, $T_0 = 0.25$ e $I_0 = 0.15$, $N_0 = 1.0$, $T_0 = 0.35$ e $I_0 = 0.15$, $N_0 = 0.9$, $T_0 = 0.40$ e $I_0 = 0.25$, $N_0 = 0.9$, $T_0 = 0.7$ e $I_0 = 0.15$.

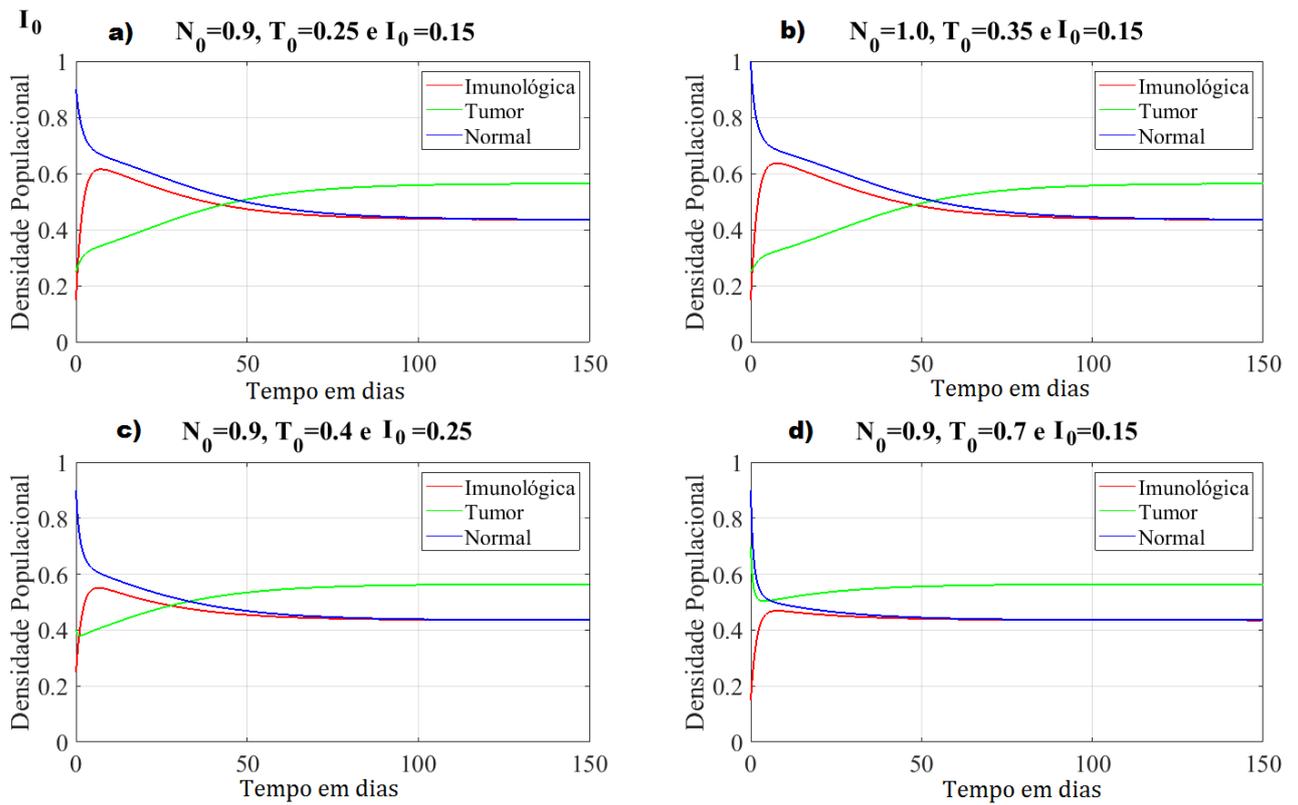


Figura 2.7: Modelo proposto por de Pillis & Radunskaya: variações das densidades de populações de células tumorais (T), normais (N) e imunológicas (I), em relação ao tempo t para diferentes condições iniciais, considerando um tumor de crescimento lento.

A Figura 2.7 apresenta o comportamento das densidades das células normais N , tumorais T e I , em função do tempo, onde pode-se observar que independente das condições iniciais, a densidade das células tumorais tornam-se maior do às de células normais e imunológicas, atingindo sua capacidade de suporte. Tais resultados podem ser constatados nos planos de fases apresentados nas Figuras 2.8 - 2.10, onde as soluções convergem para o ponto de equilíbrio p_4 .

As Figuras 2.8, 2.9 e 2.10 apresentam o plano de fase das células normais e imunológicas, células tumorais e imunológicas e células normais e tumorais, respectivamente.

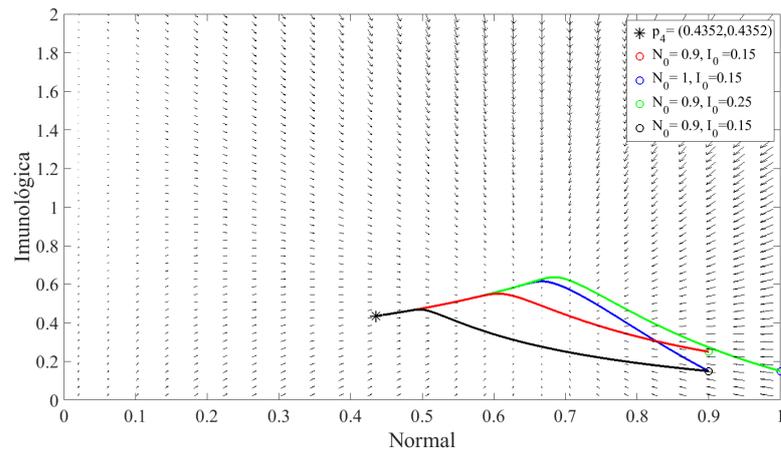


Figura 2.8: Plano de fase células normais e células imunológicas sob influência das células tumorais.

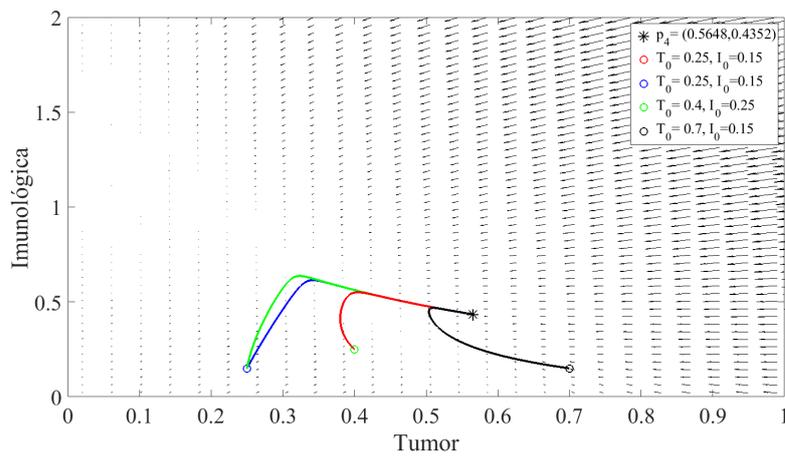


Figura 2.9: Plano de fase células tumorais e células imunológicas sob influência das células normais.

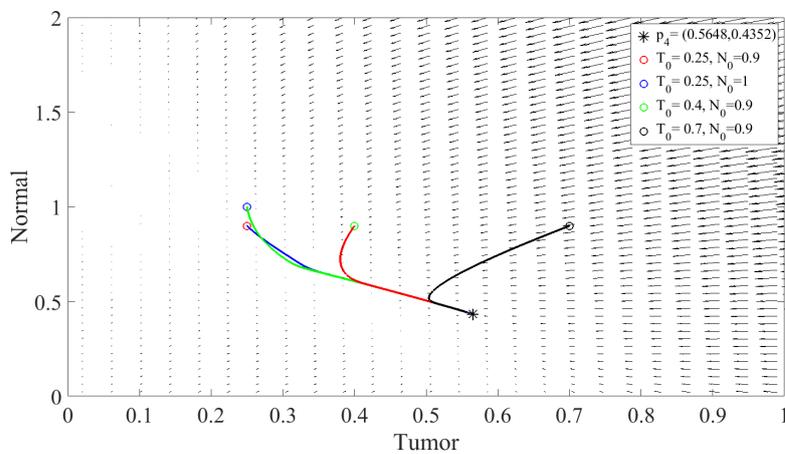


Figura 2.10: Plano de fase células normais e células tumorais sob influência das células imunológicas.

Observa-se através das Figuras 2.8-2.10 que os planos de fases convergem para p_4 independente da condição inicial. Como ilustração e para uma outra visualização destes resultados, apresenta-se a Tabela 2.1.

Tabela 2.1: Tabela para análise da convergência do modelo proposto por de Pillis & Radunskaya usando o método de Euler com $\Delta t = 0.05$ e duas condições iniciais

t	Soluções da Fig.4.7a)			Soluções da Fig.4.7b)		
	N	T	I	N	T	I
0	0.9000	0.2500	0.1500	1.0000	0.3500	0.1500
1	0.8024	0.2826	0.3600	0.7963	0.3419	0.3451
2	0.7493	0.3039	0.4826	0.7198	0.3504	0.4569
5	0.6841	0.3315	0.6046	0.6460	0.3713	0.5658
10	0.6530	0.3538	0.6085	0.6130	0.3949	0.5664
15	0.6313	0.3756	0.5869	0.5901	0.4174	0.5462
20	0.6092	0.3981	0.5644	0.5684	0.4391	0.5269
25	0.5869	0.4206	0.5434	0.5480	0.4591	0.5101
50	0.4974	0.5076	0.4729	0.4775	0.5262	0.4600
75	0.4567	0.5454	0.4473	0.4494	0.5520	0.4431
100	0.4423	0.5585	0.4391	0.4399	0.5606	0.4378
125	0.4375	0.5627	0.4365	0.4367	0.5634	0.4360
150	0.4359	0.5641	0.4356	0.4357	0.5644	0.4355

Para o comportamento das soluções de (2.18) apresentados nas Figuras 2.8, 2.9 e 2.10, através do plano de fase, mostra que as soluções são levadas para o ponto de equilíbrio estável p_4 , coexistência das populações, como também pode ser observado na Tabela 2.1, o que é esperado pela análise analítica realizada.

Realizado tanto o estudo analítico do modelo (2.12), quanto a parte numérica do mesmo, percebe-se a necessidade de adotar algum tratamento de forma que as células tumorais sejam controladas. Desta forma, apresenta-se a seguir a aplicação de um tratamento, ou via radioterapia, ou via quimioterapia, para cânceres de pulmão e de mama.

2.5.2 Aplicação de Tratamento via Radioterapia

O tratamento através da radioterapia segue protocolos padrões definidos empiricamente [6], sendo assim, o objetivo dessa subseção será apresentar simulações seguindo os protocolos de forma que seja possível eliminar o tumor do sistema (2.12) do modelo apresentado por de Pillis & Radunskaya. Para utilizar o tratamento via radioterapia, acopla-se ao modelo de crescimento de tumor o modelo linear-quadrático. Sabe-se que a radioterapia mata todo tipo de célula do organismo, porém, tem diferentes taxas de mortalidade para cada célula,

assim, define-se

$$F_i = \delta a_i [(1 - e^{-n(\alpha_i d + \beta_i d^2)})], \quad (2.19)$$

em que F_i é a fração de células mortas a cada dose aplicada, α_i e β_i são os valores da resposta radiobiológica de cada tipo de célula, com $i = 1, 2, 3$, para células tumorais T , normais N e imunológicas I , respectivamente. O tempo de exposição a radiação δ é dado por

$$\delta = \begin{cases} 0, & \text{se } t_c \neq t_t, \\ 1, & \text{se } t_c = t_t. \end{cases} \quad (2.20)$$

com t_c o período de crescimento e t_t o período de tratamento.

Quando é aplicado o tratamento, o sistema é afetado por uma força externa que age especificamente no crescimento das células, ou seja, a relação da dose e do modelo de crescimento do tumor é implícita no decorrer do tempo. Vale salientar que existem muitos outros fatores que interferem no tratamento, que não são considerados nas simulações [21, 20, 6]. Sendo assim o modelo com a radioterapia é dado por

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = r_2 N(1 - b_2 N) - c_4 T N - F_2 N, \\ \frac{dT}{dt} = r_1 T(1 - b_1 T) - c_2 T N - c_3 I T - F_1 T, \\ \frac{dI}{dt} = s + \frac{\rho I T}{\chi + T} - c_1 I T - d_1 I - F_3 I. \end{cases} \quad (2.21)$$

Assim, como realizado no sistema (2.12), considera-se a aplicação do método de diferenças finitas para discretizar o sistema (2.21), resultando

$$\begin{cases} N|_{k+1} = N|_k + \Delta t (r_2 N|_k (1 - b_2 N|_k) - c_4 T|_k N|_k - F_2 N|_k), \\ T|_{k+1} = T|_k + \Delta t (r_1 T|_k (1 - b_1 T|_k) - c_2 T|_k N|_k - c_3 I|_k T|_k - F_1 T|_k), \\ I|_{k+1} = I|_k + \Delta t \left(s + \frac{\rho I|_k T|_k}{\chi + T|_k} - c_1 I|_k T|_k - d_1 I|_k - F_3 I|_k \right). \end{cases} \quad (2.22)$$

Para tecidos de resposta lenta à radiação, como o tecido nervoso, pulmão, entre outros, utiliza-se $\frac{\alpha_1}{\beta_1} = 3Gy^1$, visto que a componente β é maior em relação a componente α . A razão $\frac{\alpha_1}{\beta_1} = 10Gy$ é utilizada para tecidos de resposta rápida à radiação, como pele, mucosas, mamas e vários outros tumores, pois a componente α é maior em relação a componente β [38]. Para as simulações do tratamento da radioterapia utiliza-se os parâmetros apresentados na seção 2.5.1 e três critérios são assumidos para que as simulações sejam coerentes com a realidade do tratamento [40]: (a) A morte de células normais após a aplicação da radioterapia não

¹Representa a quantidade de energia de radiação ionizante absorvida por unidade de massa, isto é, um joule de radiação absorvida por um quilograma de matéria (J/kg)[21].

pode ser superior a 44% do estado inicial, (b) A população de células não pode ser inferior a 0.44 (unidade normalizada), (c) dados quantitativos de medicamentos são obtidos de protocolos padrões existentes em [6].

2.5.3 Aplicação do Tratamento via quimioterapia

Realiza-se a simulação para dois tipos de câncer, o de pulmão e o de mama. Sabe-se que para cada tipo de câncer há um esquema de tratamento. Para o tratamento do câncer de pulmão considera-se o esquema CAV (ciclofosfamida, doxorrubicina e vincristina) definido também pelo Ministério da Saúde [6]. Para o câncer de mama é feito o protocolo padrão FAC (fluorouracil, doxorrubicina e ciclofosfamida) definido pelo Ministério da Saúde [6], que é a combinação dos três agentes quimioterápicos. No entanto, assim como em [36], será considerado apenas a ciclofosfamida, cuja quantidade do agente quimioterápico será administrada tendo como base a superfície corporal do paciente, definida pela fórmula [12]

$$S_c = 0.007184h_c^{0.725}w_c^{0.425}, \quad (2.23)$$

em que S_c descreve a superfície corporal em metros quadrados, h_c a altura do paciente em metros e w_c a massa em quilos, definindo-se $500mg$ por metro quadrado. Desta forma, por exemplo, para um paciente de massa $70kg$ e de estatura de $1,70m$, resulta-se em uma superfície de $1,8m^2$, isto é, a dose para tal paciente será de $900mg$ por ciclo, sendo infundida em três horas.

Para a aplicação da quimioterapia é adicionado uma equação no sistema (2.12), que modela a dosagem quimioterápica como apresentado na seção 1.1.2, resultando no sistema

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = r_2N(1 - b_2N) - c_4TN - \frac{\nu NQ}{b + Q}, \\ \frac{dT}{dt} = r_1T(1 - b_1T) - c_2TN - c_3IT - \frac{\mu TQ}{a + Q}, \\ \frac{dI}{dt} = s + \frac{\rho IT}{\chi + T} - c_1IT - d_1I - \frac{\nu IQ}{b + Q}, \\ \frac{dQ}{dt} = q(t) - \lambda Q, \end{cases} \quad (2.24)$$

em que a e b determinam a saturação do efeito em relação a resposta da droga, λ é a taxa de decaimento do agente quimioterápico, μ é a taxa de tratamento das células tumorais e ν é a taxa de mortalidade das células saudáveis devido ao tratamento.

Assim como realizado no sistema (2.21), considera-se a aplicação do método de diferenças finitas para discretizar (2.24), obtendo

$$\left\{ \begin{array}{l} N|_{k+1} = N|_k + \Delta t \left(r_2 N|_k (1 - b_2 N|_k) - c_4 T|_k N|_k - \frac{\nu N|_k Q|_k}{b + Q|_k} \right), \\ T|_{k+1} = T|_k + \Delta t \left(r_1 T|_k (1 - b_1 T|_k) - c_2 T|_k N|_k - c_3 I|_k T|_k - \frac{\mu T|_k Q|_k}{a + Q|_k} \right), \\ I|_{k+1} = I|_k + \Delta t \left(s + \frac{\rho I|_k T|_k}{\chi + T|_k} - c_1 I|_k T|_k - d_1 I|_k - \frac{\nu I|_k Q|_k}{a + Q|_k} \right), \\ Q|_{k+1} = Q|_k + \Delta t (q|_k - \lambda Q|_k). \end{array} \right. \quad (2.25)$$

Definido os modelos, (2.22) e (2.25), que serão utilizados para simular o tratamento com radioterapia e quimioterapia, apresenta-se as simulações para dois tipos de tumores, pulmão e mama, assim como suas especificidades e recomendações para o tratamento.

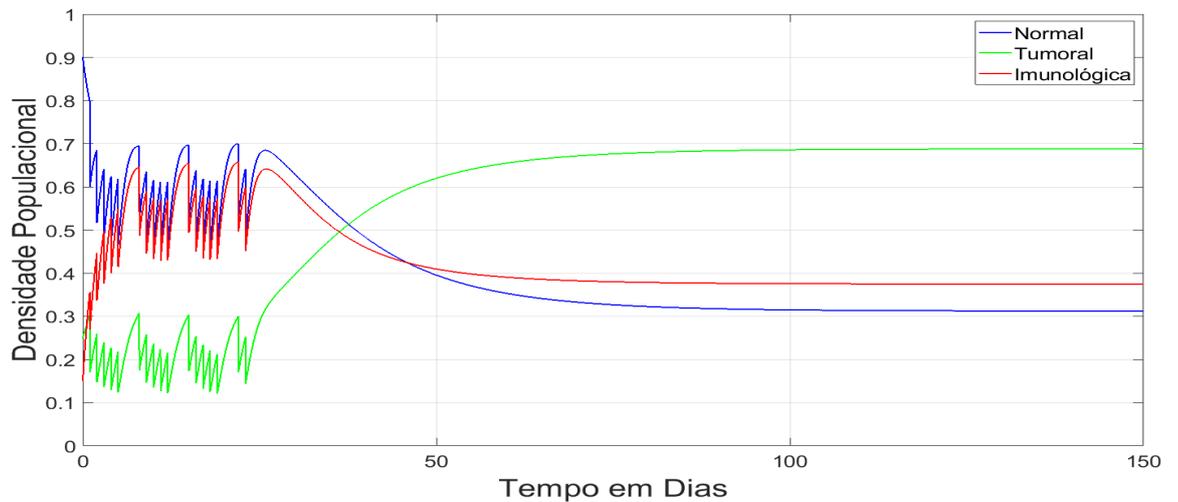
2.5.4 Simulações dos tratamentos

Para as simulações do tratamento com radioterapia e quimioterapia utiliza-se os parâmetros da seção 2.5.1 e os demais parâmetros $\mu = 1$, $\nu = 0.1$, $\lambda = 4.16$, $a = 2 \cdot 10^3$, $b = 5 \cdot 10^8$, com $\alpha_1^p = 0.024$ (pulmão), $\alpha_1^m = 0.008$ (mama), $\alpha_2 = 0.016$, $\alpha_3 = 0.008$, $\beta_1 = 0.0008$, $\beta_2 = 0.0016$, $\beta_3 = 0.0008$, tempo final $t_f = 150$, $\Delta t = 0.01$, e as condições iniciais para as densidades populacionais de células normais, tumorais e imunológicas sendo $N_0 = 0.9$, $T_0 = 0.25$, $I_0 = 0.15$ e $Q_0 = 0$. Os padrões de tratamento serão adotados segundo [6] e mudarão conforme o tipo de câncer, como mostrado nas seções 1.1.2 e 1.1.2. A seguir é apresentado as simulações para os tratamentos com radioterapia e quimioterapia, respectivamente, para o câncer de pulmão e para o câncer de mama.

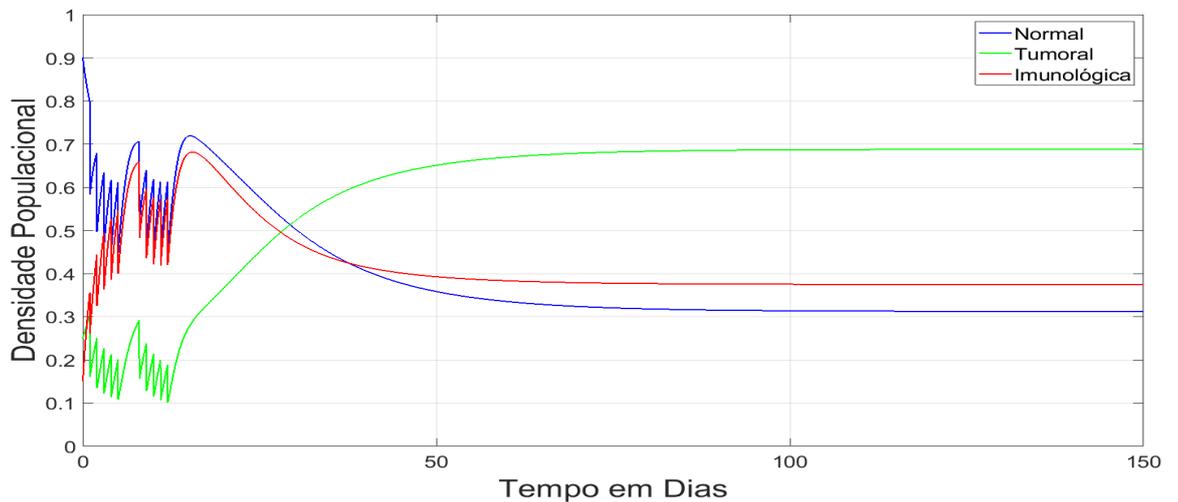
Câncer de Pulmão $\frac{\alpha_1^p}{\beta_1} = 3Gy$

Em 90% dos casos, o câncer de pulmão está associado ao tabagismo, sendo assim, umas das principais causas de morte por câncer que poderia ser evitada. Devida à grande capacidade biológica de gerar metástases, pelo tipo de localização e por sua função no sistema, para este tipo de câncer a cirurgia não é recomenda em grande partes dos casos. Sendo assim, aplica-se à esse caso o tratamento através da radioterapia e da quimioterapia [21].

A Figura 2.11 retrata a simulação de um câncer de pulmão, de 2-4cm de diâmetro, cuja dosagem indicada é de 25-30Gy [6]. Devido a característica de crescimento rápido do tumor, utiliza nas simulações a taxa de crescimento do tumor sendo $r_1 = 1.6$ [21]. Com esta taxa de crescimento, tem-se novos valores para os pontos de equilíbrio, para esta simulação necessita-se apenas o ponto de coexistência $p_4 = (0.3129, 0.6882, 0.3754)$.



(a) Tratamento Convencional



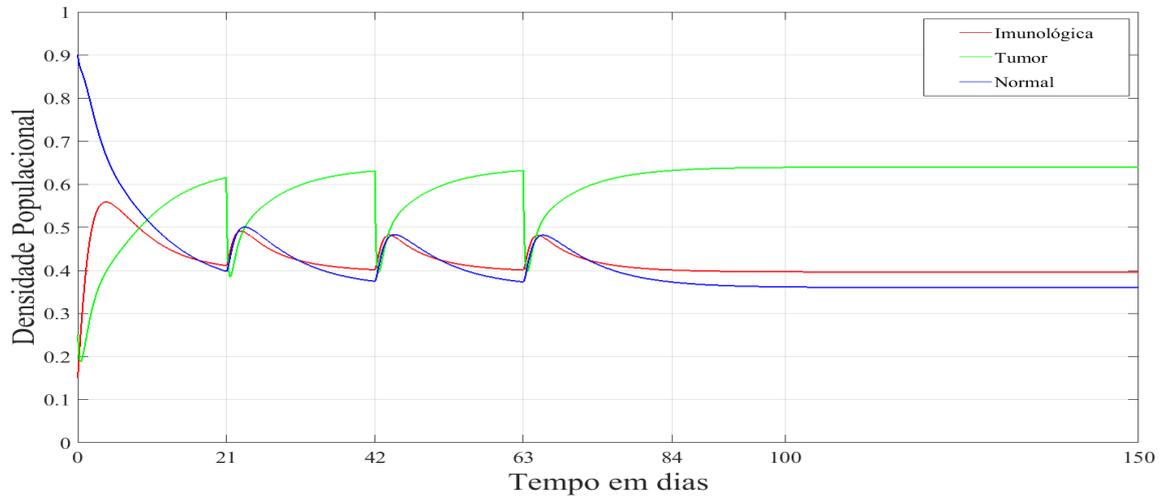
(b) Tratamento Acelerado

Figura 2.11: Simulação do tratamento do câncer de pulmão via radioterapia.

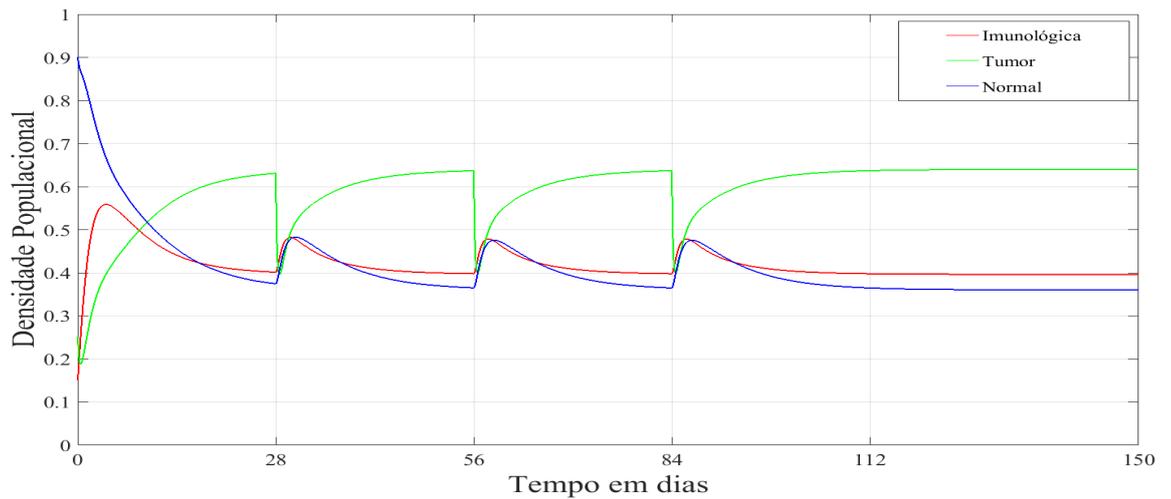
A Figura 2.11(a) retrata a simulação de um câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) e mostra o comportamento do sistema quando administrado o tratamento convencional, cuja a dosagem total é de 30Gy. A dosagem total foi dividida em 17 doses, sendo que, aplica-se uma dose por dia fazendo pausas nos finais de semanas (sábado e domingo). A Figura 2.11(b) mostra a simulação aplicando o tratamento acelerado, que consiste em doses diárias maiores em poucas aplicações. Neste caso a dosagem de 30 Gy foi dividida em 10 doses, aplicando uma dose por dia e fazendo também pausas nos finais de semana. Em ambas as simulações, o câncer não foi eliminado, mesmo com a dosagem máxima indicada, algo muito comum para este tipo de câncer [6].

A seguir, é mostrado na Figura 2.12 a simulação do tratamento de um câncer pulmão, através da aplicação intravenosa de ciclofosfamida indicada pelo Ministério da Saúde [6]. Para esse tipo de câncer bem como seu tamanho, adota-se também $r_1 = 1.6$, com os

mesmos parâmetros utilizados em 2.5.3.



(a) Tratamento Convencional



(b) Tratamento Acelerado

Figura 2.12: Simulação do tratamento do câncer de pulmão via quimioterapia.

A Figura 2.12(a) retrata a simulação de um câncer inicial de pulmão de células pequenas (CPCP) de 2cm-4cm de diâmetro e mostra o comportamento do sistema quando foi administrado o tratamento padrão de quimioterapia, cujo o ciclo é de 21 dias e tem uma infusão de 900mg de ciclofosfamida em três horas. Já a Figura 2.12(b) mostra a simulação aplicando a mesma dose de ciclofosfamida, porém, o ciclo considerado é de 28 dias. Assim como no tratamento via radioterapia, o tumor não foi eliminado no tratamento via quimioterapia.

Apresenta-se duas análises numéricas dos resultados obtidos nesta seção para as simulações dos sistemas com o câncer de pulmão com tratamento via radioterapia e quimioterapia. A primeira análise avalia a convergência das soluções dos sistemas (2.22) e (2.25) para as condições iniciais $N_0 = 0.9$, $T_0 = 0.25$ e $I_0 = 0.15$ para $\Delta t = 0.001$. A outra análise con-

siste em avaliar a ordem de convergência do método utilizado. Vale ressaltar que será abordado apenas o estudo para a variável N , visto que para as outras variáveis a análise pode ser feita analogamente.

Na Tabela 2.2 apresenta-se a solução numérica para N , T e I para diferentes tempos do sistema com tratamento via radioterapia (2.22) e $\Delta t = 0.001$, com a dosagem de 30Gy divididas em 17 aplicações (tratamento convencional) e com a dosagem de 30Gy divididas em 10 aplicações (tratamento acelerado), respectivamente, com os mesmo parâmetros e condições iniciais apresentados na seção 2.5.4.

Tabela 2.2: Tabela para análise da convergência do sistema (2.22) com $\Delta t = 0.001$ e condição inicial $N_0 = 0.9$, $T_0 = 0.25$ e $I_0 = 0.15$ para o tratamento via radioterapia convencional e acelerado para câncer de pulmão.

t	Tratamento Convencional			Tratamento Acelerado		
	N	T	I	N	T	I
0	0.9000	0.2500	0.1500	0.9000	0.2500	0.1500
1	0.6016	0.1706	0.2682	0.5840	0.1608	0.2603
5	0.4662	0.1246	0.4139	0.4475	0.1081	0.3995
10	0.4642	0.1348	0.4927	0.4525	0.1149	0.4214
15	0.5246	0.1735	0.5757	0.7173	0.2774	0.6775
20	0.6171	0.2072	0.6287	0.6548	0.3695	0.6174
25	0.6743	0.2897	0.4091	0.5749	0.4522	0.5353
50	0.3946	0.6204	0.3799	0.3579	0.6511	0.3925
75	0.3265	0.6765	0.3756	0.3204	0.6814	0.3776
100	0.3148	0.6857	0.3752	0.3137	0.6866	0.3752
125	0.3127	0.6874	0.3748	0.3125	0.6876	0.3747
150	0.3123	0.6874	0.3748	0.3123	0.6878	0.3747

Observa-se na Tabela 2.2 que os valores N , T e I tendem para o ponto de equilíbrio $p_4 = (0.3123, 0.6878, 0.3747)$, que é estável. Além disso, nota-se também, que durante o período de tratamento células normais, apesar de morrerem por conta do tratamento, são superiores as células tumorais. Já as células imunológicas, que fazem o papel de inibição do crescimento de células tumorais, tem um grande crescimento no início, entre o primeiro e o vigésimo dia, mas, após esse período, células tumorais crescem até o ponto de equilíbrio, enquanto células normais e imunológicas morrem até chegarem ao ponto de equilíbrio.

Na Tabela 2.3 apresenta-se a solução numérica para N , T e I para diferentes tempos das equações do sistema com tratamento via quimioterapia (2.25) e $\Delta t = 0.001$, com a dosagem de 900mg de ciclofosfamida no ciclo de 21 dias e com a dosagem de 900mg de ciclofosfamida no ciclo de 28 dias, respectivamente, com os parâmetros e condições iniciais

apresentados na seção 2.5.4.

Tabela 2.3: Tabela para análise da convergência do sistema (2.25) com $\Delta t = 0.001$ e condição inicial $N_0 = 0.9$, $T_0 = 0.25$ e $I_0 = 0.15$ para o tratamento via quimioterapia com ciclo de 21 e 28 dias para câncer de pulmão.

t	Ciclo de 21 dias			Ciclo de 28 dias		
	N	T	I	N	T	I
0	0.9000	0.2500	0.1500	0.9000	0.2500	0.1500
1	0.8589	0.1700	0.3804	0.8589	0.1700	0.3804
5	0.7468	0.2821	0.6768	0.7468	0.2821	0.6768
10	0.6594	0.3651	0.6215	0.6594	0.3651	0.6215
15	0.5791	0.4480	0.5372	0.5791	0.4480	0.5372
20	0.5063	0.5197	0.4761	0.5063	0.5197	0.4761
25	0.5746	0.4487	0.5338	0.4489	0.5729	0.4382
50	0.4501	0.5715	0.4395	0.3695	0.6415	0.3975
75	0.4024	0.6137	0.4130	0.3620	0.6477	0.3942
100	0.3278	0.6755	0.3804	0.3699	0.6712	0.3977
125	0.3151	0.6855	0.3757	0.3224	0.6797	0.3784
150	0.3127	0.6874	0.3748	0.3141	0.6863	0.3753

Na Tabela 2.3 é possível observar que os valores de N , T e I tendem para o ponto de equilíbrio de coexistência $p_4 = (0.3123, 0.6878, 0.3747)$, que é estável. Diferente do comportamento das soluções das células com o tratamento radioterápico, a morte das células com o tratamento quimioterápico é mais lenta nos primeiros 20 dias. Mas, após esse período de tempo, as soluções das células N , T e I com tratamento quimioterápico comportam-se de forma semelhantes as células com tratamento radioterápico e tendem para o ponto de equilíbrio.

Apresenta-se a seguir uma análise da ordem de convergência do método de Euler para a solução de N do sistema (2.22) para $t = 30$, utilizando a referência [37],

$$\tilde{p} = \log_2 \left| \frac{N(t, 2dt) - N(t, dt)}{N(t, dt) - N(t, dt/2)} \right|. \quad (2.26)$$

As análises para as soluções T e I são semelhantes ao realizada para as soluções de N , portanto, serão omitidas.

Tabela 2.4: Ordem de convergência do método de Euler explícito do sistema (2.22) para N no tempo $t = 30$ dias.

Δt	$\tilde{\mathbf{p}}$
0.1	1.056277925101584
0.05	1.030168354328670
0.025	1.015553414267168
0.0125	1.007889476737593
0.00625	1.003972379722312

Como observado na Tabela 2.4, quando diminui-se o valor de Δt o valor de $\tilde{\mathbf{p}}$ aproxima-se de 1, o que é esperado, visto que, a ordem de convergência do Método de Euler explícito é 1 [10].

Câncer de Mama $\frac{\alpha_1^m}{\beta_1} = 10Gy$

O câncer de mama é o câncer mais frequente entre mulheres, porém quando descoberto e tratado precocemente tem uma boa resposta. Devido a isso, é um dos tipos de câncer mais estudados na oncologia. O tratamento mais frequente para o câncer de mama é a cirurgia, seguido de intervenção radioterápica e/ou quimioterápica. Neste trabalho não se modela um intervenção cirúrgica. Aborda-se o tratamento da radioterapia e da quimioterapia separadamente [21].

Para a compreensão do modelo discretizado e apresentado em (2.22), no qual descreve o tratamento com radioterapia, realizam-se simulações utilizando dois tipos de tratamento, sendo o convencional e o acelerado, nos quais variam a dose aplicada a cada sessão de radioterapia e o tempo de tratamento, porém, mantém a dose total igual para os tipos de fracionamento.

A simulação do tratamento de um câncer mama de 2-5cm de diâmetro com a dosagem indicada [6] 50Gy. Para esse tipo de câncer, os parâmetros utilizados são os descritos no início da seção com tempo final $t_f = 150$, $\Delta t = 0.01$, e os valores iniciais para as populações de células normais, tumorais e imunológicas sendo $N_0 = 0.9$, $T_0 = 0.25$ e $I_0 = 0.15$. Apresenta-se os resultados de (2.22) na Figura 2.13.



(a) Tratamento Convencional

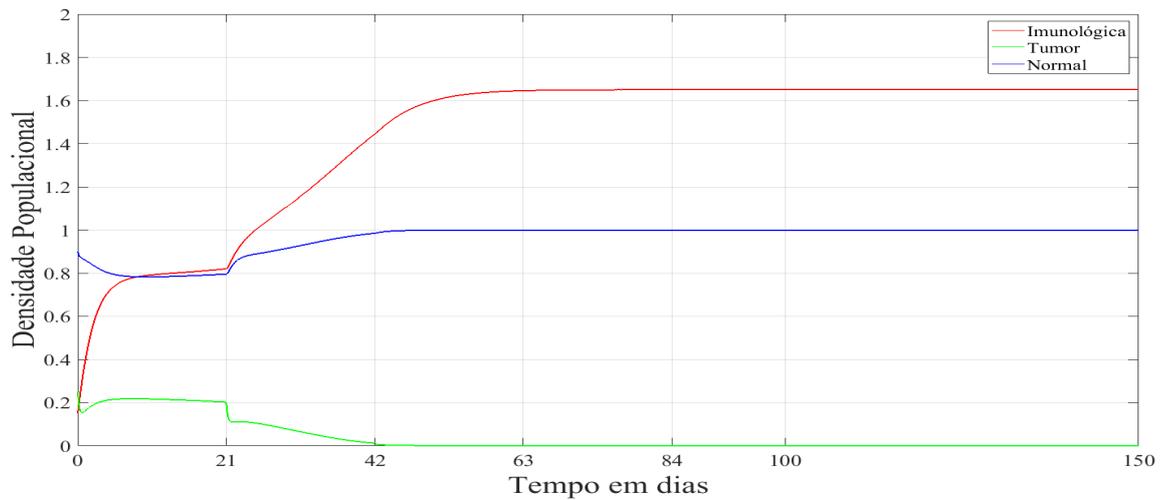


(b) Tratamento Acelerado

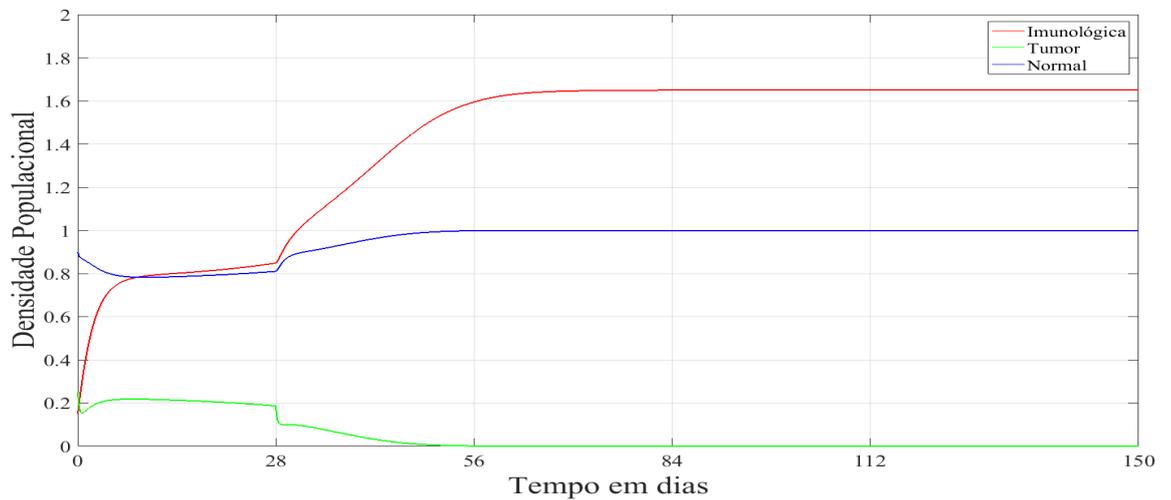
Figura 2.13: Simulação do tratamento do câncer de mama via radioterapia.

A Figura 2.13(a) retrata a simulação de um câncer de mama e o comportamento do sistema quando é administrado o tratamento radioterápico convencional, cuja a dosagem total é 50Gy. Sendo dividida em 25 doses, com uma dose por dia, fazendo pausa nos finais de semanas (sábado e domingo). Já a Figura 2.13(b) mostra a simulação aplicando o tratamento acelerado, que consiste em doses maiores em poucas aplicações. Neste caso, a dosagem de 50 Gy foi dividida em 15 aplicações, uma por dia, fazendo também pausa nos finais de semana. Em ambas as simulações a densidade tumoral foi para zero, situação esperada para este tipo de câncer [6].

A Figura 2.14 exibe a simulação do tratamento de um câncer de mama através da aplicação intravenosa de ciclofosfamida, indicada pelo Ministério da Saúde [6] para esse tipo de câncer, com os mesmos parâmetros utilizados em 2.5.3.



(a) Tratamento ciclo 21 dias



(b) Tratamento ciclo 28 dias

Figura 2.14: Simulação do tratamento do câncer de mama via quimioterapia

A Figura 2.14(a) retrata a simulação de um câncer de mama e mostra o comportamento do sistema quando é administrado o tratamento padrão de quimioterapia, cujo o ciclo é de 21 dias e tem uma infusão de $900mg$ de ciclofosfamida em três horas. Já a Figura 2.14(b) mostra a simulação aplicando o mesmo tratamento anterior, o ciclo considerado é de 28 dias. Assim como no tratamento via radioterapia, o tumor foi eliminado, o que se espera no tratamento de câncer de mama.

Como realizado anteriormente, apresenta-se duas análises numéricas dos resultados dos sistemas com o câncer de mama com tratamento via radioterapia e quimioterapia. A primeira análise avalia a convergência das soluções dos sistemas (2.22) e (2.25) para as condições iniciais $N_0 = 0.9$, $T_0 = 0.25$ e $I_0 = 0.15$ com $\Delta t = 0.001$. A segunda análise consiste em avaliar se ordem de convergência do método utilizado é satisfeita, considerando a variável N , visto que para as outras variáveis o estudo é análogo.

Na Tabela 2.5 apresenta-se as soluções numéricas para N , T e I para diferentes tempos do sistema com tratamento radioterápico (2.22) e $\Delta t = 0.001$, com a dosagem de 50Gy divididas em 25 aplicações (tratamento convencional) e com a dosagem de 50Gy divididas em 15 aplicações (tratamento acelerado), respectivamente, com os mesmo parâmetros e condições iniciais apresentados na seção 2.5.4.

Tabela 2.5: Tabela para análise da convergência do sistema (2.22) com $\Delta t = 0.001$ e condição inicial $N_0 = 0.9, T_0 = 0.25$ e $I_0 = 0.15$ para o tratamento via radioterapia convencional e acelerado para câncer de mama.

t	Tratamento Convencional			Tratamento Acelerado		
	N	T	I	N	T	I
0	0.9000	0.2500	0.1500	0.9000	0.2500	0.1500
1	0.8035	0.2823	0.3580	0.8035	0.2823	0.3580
5	0.5443	0.0665	0.5226	0.5734	0.0822	0.5354
10	0.6364	0.0395	0.6050	0.6575	0.0526	0.6211
15	0.8901	0.0307	0.8944	0.8915	0.0432	0.8953
20	0.6040	0.0047	0.5797	0.6451	0.0085	0.6080
25	0.9867	0.0083	1.2293	0.6805	0.0047	0.6448
50	1.0000	0.0000	1.6459	0.9999	0.0000	1.6041
75	1.0000	0.0000	1.6500	1.0000	0.0000	1.6497
100	1.0000	0.0000	1.6500	1.0000	0.0000	1.6500
125	1.0000	0.0000	1.6500	1.0000	0.0000	1.6500
150	1.0000	0.0000	1.6500	1.0000	0.0000	1.6500

Observa-se na Tabela 2.5 que os valores das soluções de N , T e I tende para o ponto de equilíbrio livre de tumor $p_1 = (1, 0, 1.65)$, que é estável. O comportamento das soluções oscilam durante o período de tratamento, tanto no tratamento convencional quanto no tratamento acelerado, porém, após o término do tratamento as soluções de N e I crescem até o equilíbrio e a solução de T vai para zero.

Na Tabela 2.6 apresenta-se a solução numérica para N , T e I para diferentes tempos do sistema com tratamento quimioterápico (2.25), com a dosagem de 900mg de ciclofosfamida no ciclo de 21 dias e com a dosagem de 900mg de ciclofosfamida no ciclo de 28 dias, respectivamente, com os mesmo parâmetros e condições iniciais apresentados na seção 2.5.4.

Tabela 2.6: Tabela para análise da convergência do sistema (2.25) com $\Delta t = 0.001$ e condição inicial $N_0 = 0.9$, $T_0 = 0.25$ e $I_0 = 0.15$ para o tratamento via quimioterapia com ciclo de 21 e 28 dias para câncer de pulmão.

t	Ciclo de 21 dias			Ciclo de 28 dias		
	N	T	I	N	T	I
0	0.9000	0.2500	0.1500	0.9000	0.2500	0.1500
1	0.8629	0.1577	0.3820	0.8626	0.1577	0.3820
5	0.7983	0.2115	0.7390	0.7983	0.2115	0.7390
10	0.7865	0.2131	0.7969	0.7865	0.2131	0.7969
15	0.7917	0.2065	0.8127	0.7917	0.2065	0.8127
20	0.8003	0.1972	0.8295	0.8003	0.1972	0.8295
25	0.8952	0.0980	1.0159	0.8119	0.1849	0.8521
50	0.9993	0.0052	1.6054	0.9946	0.0040	1.5350
75	1.0000	0.0022	1.6497	1.0000	0.0022	1.6489
100	1.0000	0.0001	1.6500	1.0000	0.0001	1.6500
125	1.0000	0.0000	1.6500	1.0000	0.0000	1.6500
150	1.0000	0.0000	1.6500	1.0000	0.0000	1.6500

Similar ao observado no tratamento via radioterapia, as soluções de N , T e I tendem para o ponto livre de tumor $(1, 0, 1.65)$, porém, as oscilações são menores nas soluções, visto que o tratamento é em ciclos de 21 e 28 dias.

A análise da ordem de convergência do Método de Euler para a solução numérica de N do sistema (2.25), é exibida na Tabela 2.7.

Tabela 2.7: Ordem de convergência do Método de Euler explícito para N do sistema (2.25) no tempo $t = 30$ dias.

Δt	\tilde{p}
0.05	1.148985085555033
0.025	1.113839621340288
0.0125	1.068157229112101
0.00625	1.036989721121104
0.003125	1.013245822222123

Como observado na Tabela 2.7, quando diminui-se o valor de Δt o valor de \tilde{p} aproxima-se de 1, o que é esperado, visto que, a ordem de convergência do Método de Euler explícito é 1.

O intuito das Tabelas de convergência 2.2, 2.3, 2.5 e 2.6 foi mostrar o com-

portamento das soluções e validar os resultados numéricos. Com o estudo analítico realizado foi possível descobrir os pontos de equilíbrio do sistema, e com isso, observar que as soluções com tratamento radioterápico e quimioterápico tenderam para os pontos estáveis, o ponto de coexistência para quimioterapia e radioterapia no câncer de pulmão (onde o tumor não foi eliminado) e para o ponto livre de tumor para a radioterapia e quimioterapia no câncer de mama (onde o tumor foi eliminado). As Tabelas 2.4 e 2.7 exibiram as simulações na variação do espaçamento no tempo, Δt , para a variável N , observou-se que em ambos os tratamentos o valor de $\tilde{\mathbf{p}}$ aproximou-se de 1, as análises para as variáveis T e I foram omitidas, visto que são análogas.

As simulações do tratamento do câncer de pulmão e o de mama via radioterapia e quimioterapia envolvendo equações diferenciais ordinárias (EDO) se fundamentaram na literatura de protocolos de tratamento do Ministério da Saúde e de trabalhos como os de Pillis & Radunskaya (2002) e Rodrigues *et al.* (2012). Sendo assim, a próxima etapa do trabalho é modelar o crescimento do tumor através de equações diferenciais parciais (EDP) com difusão.

3 MODELO MATEMÁTICO TUMORAL COM DIFUSÃO

Neste capítulo apresenta-se o modelo de crescimento de tumor sólido motivado no modelo descrito em de Pillis & Radunskaya [11] com o acréscimo do termo difusivo, tornando-o um sistema de equações diferenciais parciais (EDP). Para a discretização das equações aplica-se o método de diferenças finitas. Por fim, acrescenta-se o tratamento via quimioterapia no modelo, realiza-se simulações numéricas para o câncer de mama e análises dos resultados obtidos.

3.1 MODELO MATEMÁTICO TUMORAL SEM TRATAMENTO

O modelo descrito a seguir motiva-se no modelo proposto por de Pillis & Radunskaya [11], com o acréscimo do termo difusivo. Denotam-se N , T e I para representar as densidades de células normais, células tumorais e células imunológicas, respectivamente. As hipóteses para a construção do modelo são as mesmas usadas na seção 2.5 e ainda considera-se que as populações celulares deslocam-se por meio de mobilidade aleatória (*random walk*) [18], assim, o modelo é dado por,

$$\begin{cases} \frac{\partial N}{\partial t} - K_2 \left(\frac{\partial^2 N}{\partial x^2} \right) = r_2 N(1 - b_2 N) - c_4 TN, \\ \frac{\partial T}{\partial t} - K_1 \left(\frac{\partial^2 T}{\partial x^2} \right) = r_1 T(1 - b_1 T) - c_2 TN - c_3 IT, \\ \frac{\partial I}{\partial t} - K_3 \left(\frac{\partial^2 I}{\partial x^2} \right) = s + \frac{\rho IT}{\chi + T} - c_1 IT - d_1 I, \end{cases} \quad (3.1)$$

em que K_i para $i = 1, 2, 3$, constante de difusão para as células tumorais, normais e imunológicas, respectivamente.

O modelo (3.1) será resolvido em uma dimensão, sobre o domínio $\Omega = [0, 1]$ e condições iniciais dadas por

$$T(x, 0) = \xi e^{-(\varpi)^2/\sigma}, \quad (3.2)$$

$$N(x, 0) = \frac{1 - \varpi T(x, 0)}{\omega_1}, \quad (3.3)$$

$$I(x, 0) = \frac{\varpi[1 - \varpi T(x, 0)]}{\omega_2}, \quad (3.4)$$

com $x \in [0, 1]$, ω_1 , ω_2 , ρ , ϖ e σ constantes positivas a serem definidas, e as condições de fronteiras são nulas, isto é, não há fluxo das populações celulares através da fronteira [18]. Apresentado o modelo (3.1) sem tratamento e suas condições iniciais e de fronteira, realiza-se sua discretização e simulações numéricas.

3.1.1 Discretização do Sistema (3.1) e Simulações

Na formulação do modelo numérico do crescimento tumoral considera-se a aplicação do método de diferenças finitas para a discretização. No processo de discretização, o termo temporal presente em cada equação do sistema (3.1) é aproximado por diferenças progressivas de primeira ordem, e o termo difusivo é aproximado por diferenças centrais de segunda ordem. Como visto no capítulo 1.2. Para facilitar a escrita, denota-se

$$\left. \frac{\partial \phi}{\partial t} \right|_{i,j} \approx \frac{\phi_{i,j+1} - \phi_{i,j}}{\Delta t} \quad (3.5)$$

e

$$K_i \left(\frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} \right) \Big|_{i,j} \approx K_i \left[\frac{\phi_{i+1,j} - 2\phi_{i,j} + \phi_{i-1,j}}{(\Delta x)^2} \right]. \quad (3.6)$$

Com isso, tem-se as equações aproximadas do sistema (3.1) da seguinte maneira,

$$\begin{cases} N_{i,j+1} = N_P N_{i,j} + N_E N_{i+1,j} + N_W N_{i-1,j} - \Delta t (r_2 b_2 N_{i,j}^2), \\ T_{i,j+1} = T_P T_{i,j} + T_E T_{i+1,j} + T_W T_{i-1,j} + \Delta t (r_1 b_1 T_{i,j}^2), \\ I_{i,j+1} = I_P I_{i,j} + I_E I_{i+1,j} + I_W I_{i-1,j} + \Delta t s. \end{cases} \quad (3.7)$$

em que

$$\begin{aligned} N_P &= 1 - \frac{2K_2 \Delta t}{(\Delta x)^2} + \Delta t (r_2 - c_4 T_{i,j}), \quad N_E = N_W = \frac{\Delta t K_2}{(\Delta x)^2}, \\ T_P &= 1 - \frac{2K_1 \Delta t}{(\Delta x)^2} + \Delta t (r_1 - c_2 N_{i,j} - c_3 I_{i,j}), \quad T_E = T_W = \frac{\Delta t K_1}{(\Delta x)^2}, \\ I_P &= 1 - \frac{2K_3 \Delta t}{(\Delta x)^2} + \Delta t \left(\frac{\rho T_{i,j}}{\chi + T_{i,j}} - c_1 T_{i,j} - d_1 \right), \quad I_E = I_W = \frac{\Delta t K_3}{(\Delta x)^2}, \end{aligned}$$

A partir do sistema (3.7), análises e simulações numéricas são realizadas, com a intenção de compreender o comportamento das densidades celulares na geometria considerada.

Com os parâmetros $r_1 = 1.5$, $r_2 = 1.0$, $b_1 = 1.0$, $b_2 = 1.0$, $c_1 = 1.0$, $c_2 = 1.0$, $c_3 = 0.5$, $c_4 = 1.0$, $s = 0.33$, $d_1 = 0.2$, $\xi = 0.25$, $\varpi = 0.5$, $w_1 = 0.97$, $w_2 = 0.83$, $\sigma = 0.1$, $\rho = 0.01$, $\chi = 0.3$, $K_1 = 10^{-7}$, $K_2 = K_3 = 10^{-6}$, tempo final $t_f = 150$, $\Delta t = 0.05$, $\Delta x = 0.016$, condições iniciais dadas por (3.2)-(3.4) e condições de fronteiras nulas realiza-se a simulação do comportamento do sistema (3.1).

As Figuras 3.1a-c apresentam as soluções das densidades de células tumorais, células normais e células imunológicas, respectivamente. A Figura 3.1d apresenta o comportamento das soluções das densidades de células tumorais, células normais e células imunológicas, porém, para uma compreensão das simulações do modelo espaço-tempo, fez-se um corte na ge-

ometria para $x = 0.5$.

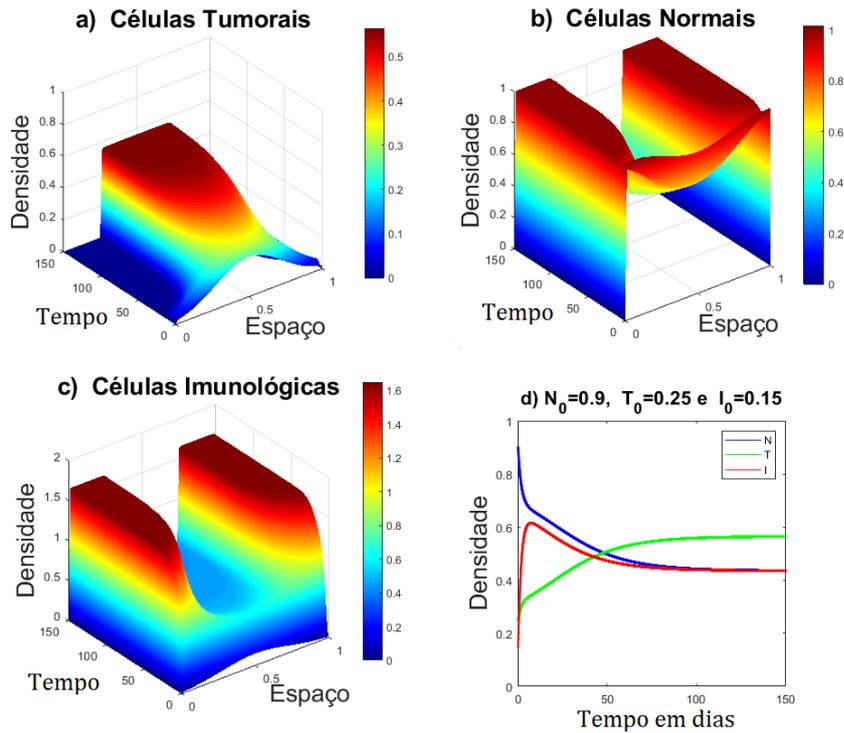


Figura 3.1: Comportamento do sistema (3.7) para 150 dias.

Observa-se na Figura 3.1 comportamento semelhante ao obtido no sistema (2.18), pois devida a condição inicial o centro da geometria exibe o comportamento do sistema modelado por equações diferenciais ordinárias.

Visando ainda uma compreensão do comportamento do sistema (3.7), apresenta-se a Figura 3.2, onde visualiza-se as soluções das densidades com relação tempo-espço.

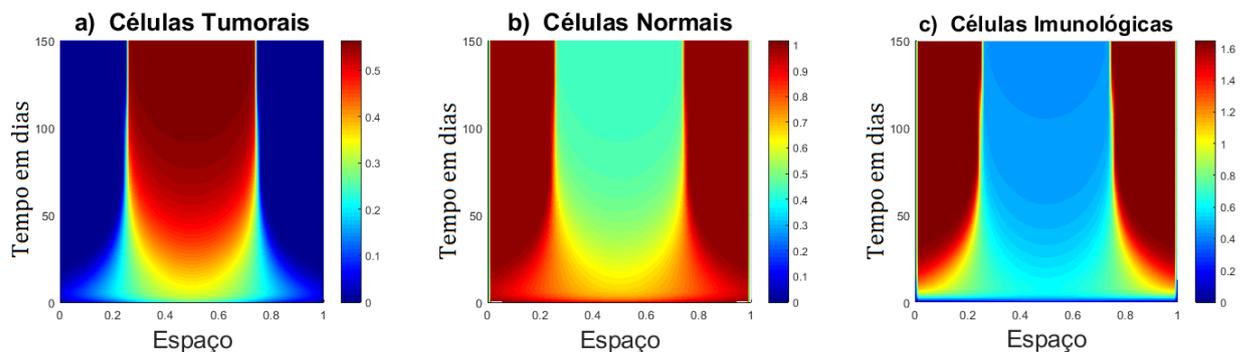


Figura 3.2: Comportamento do sistema (3.7) com relação tempo-espço.

Observa-se na Figura 3.2a que as células tumorais invadem quase toda região no decorrer do tempo, concentrando-se na parte central devido a condição inicial de T utilizada.

Processos semelhantes sucedem nas Figuras 3.2b-d, porém, como existe uma grande concentração das células tumorais no centro da região, concentrações menores de células normais e células imunológicas são observadas no centro, e grande concentrações de ambas as células nos extremos das fronteiras, isto é, $x = 0$ até $x = 0.2$ e de $x = 0.8$ até $x = 1$.

Seguida da análise gráfica das soluções das densidades populacionais do sistema (3.7), mostra-se a Tabela 5.1 com o objetivo de verificar a convergência das soluções com o refinamento da malha espacial. Devida a condição inicial utilizada, observa-se a convergência das soluções das células normais, tumorais e imunológicas em $x = 0.5$.

Tabela 3.1: Tabela para análise da convergência do sistema (3.7) com $\Delta x = 0.02$, $\Delta x = 0.01$ e $\Delta t = 0.01$

t	a) $\Delta x = 0.01$ e $\Delta t = 0.01$			b) $\Delta x = 0.02$ e $\Delta t = 0.01$		
	N	T	I	N	T	I
0	0.9000	0.2500	0.1500	0.9000	0.2500	0.1500
1	0.8104	0.2936	0.3670	0.8093	0.2919	0.3651
2	0.7545	0.3135	0.4897	0.7498	0.3104	0.4869
5	0.6941	0.3419	0.5444	0.6920	0.3413	0.5428
10	0.6564	0.3588	0.6120	0.6547	0.3549	0.6104
15	0.6313	0.3799	0.5463	0.6221	0.3774	0.5452
20	0.6092	0.3986	0.5405	0.5984	0.3951	0.5389
25	0.5869	0.4265	0.5332	0.5784	0.4211	0.5301
50	0.5098	0.4954	0.4815	0.5010	0.4902	0.4802
75	0.4567	0.5444	0.4473	0.4534	0.5520	0.4431
100	0.4518	0.5589	0.4447	0.4507	0.5606	0.4378
125	0.4475	0.5602	0.4425	0.4470	0.5634	0.4360
150	0.4446	0.5649	0.4406	0.4438	0.5644	0.4355

Comparando os valores da Tabela 5.1 com os valores da Tabela 2.1, nota-se o mesmo comportamento das soluções, convergindo para o do ponto de equilíbrio de coexistência $p_4 = (0.4352, 0.5648, 0.4352)$.

Após as análises do modelo (3.7), apresenta-se na próxima seção a aplicação de tratamento no sistema via quimioterapia.

3.2 TRATAMENTO VIA QUIMIOTERAPIA PARA MODELO TUMORAL COM DIFUSÃO

O modelo para a aplicação da quimioterapia consiste em adicionar uma equação no sistema (3.1), a qual modela a dosagem da quimioterapia e termos resposta de cada célula do tipo Michaelis-Menten, obtendo assim o modelo,

$$\begin{cases} \frac{\partial N}{\partial t} - K_2 \left(\frac{\partial^2 N}{\partial x^2} \right) = r_2 N(1 - b_2 N) - c_4 TN - \frac{\nu NQ}{b + Q}, \\ \frac{\partial T}{\partial t} - K_1 \left(\frac{\partial^2 T}{\partial x^2} \right) = r_1 T(1 - b_1 T) - c_2 TN - c_3 IT - \frac{\mu TQ}{a + Q}, \\ \frac{\partial I}{\partial t} - K_3 \left(\frac{\partial^2 I}{\partial x^2} \right) = s + \frac{\rho IT}{\chi + T} - c_1 IT - d_1 I - \frac{\nu IQ}{b + Q}, \\ \frac{\partial Q}{\partial t} = q(t) - \lambda Q, \end{cases} \quad (3.8)$$

em que K_i para $i = 1, 2, 3$, constante de difusão para as células tumorais, normais e imunológicas, respectivamente, a e b determinam a saturação do efeito em relação a resposta da droga, λ é a taxa de decaimento do agente quimioterápico, μ é a taxa de tratamento das células tumorais e ν é a taxa de mortalidade das células saudáveis devido ao tratamento. As condições iniciais e de fronteira são as mesmas utilizadas no sistema (3.1).

Apresentado o modelo (3.8) realiza-se sua discretização e simulações numéricas.

3.2.1 Discretização do Sistema (3.8) e Simulações

Na formulação do modelo numérico do crescimento tumoral com tratamento via quimioterapia, aplica-se o método de diferenças finitas para discretiza o sistema (3.8), de forma análoga ao realizado na Seção 3.1.1, obtendo,

$$\begin{cases} N_{i,j+1} = N_{PQ} N_{i,j} + N_E N_{i+1,j} + N_W N_{i-1,j} - \Delta t(r_2 b_2 N_{i,j}^2), \\ T_{i,j+1} = T_{PQ} T_{i,j} + T_E T_{i+1,j} + T_W T_{i-1,j} + \Delta t(r_1 b_1 T_{i,j}^2), \\ I_{i,j+1} = I_{PQ} I_{i,j} + I_E I_{i+1,j} + I_W I_{i-1,j} + \Delta t s, \\ Q_{i,j+1} = Q_{i,j} + \Delta t[q_{i,j} - \lambda Q_{i,j}], \end{cases} \quad (3.9)$$

em que

$$\begin{aligned} N_{PQ} &= 1 - \frac{2K_2 \Delta t}{(\Delta x)^2} + \Delta t(r_2 - c_4 T_{i,j} - \frac{\nu Q_{i,j}}{b + Q_{i,j}}), \quad N_E = N_W = \frac{\Delta t K_2}{(\Delta x)^2}, \\ T_{PQ} &= 1 - \frac{2K_1 \Delta t}{(\Delta x)^2} + \Delta t(r_1 - c_2 N_{i,j} - c_3 I_{i,j} - \frac{\mu Q_{i,j}}{a + Q_{i,j}}), \quad T_E = T_W = \frac{\Delta t K_1}{(\Delta x)^2}, \\ I_{PQ} &= 1 - \frac{2K_3 \Delta t}{(\Delta x)^2} + \Delta t(\frac{\rho T_{i,j}}{\chi + T_{i,j}} - c_1 T_{i,j} - d_1 - \frac{\nu Q_{i,j}}{b + Q_{i,j}}), \quad I_E = I_W = \frac{\Delta t K_3}{(\Delta x)^2}. \end{aligned}$$

Para as simulações do tratamento via quimioterapia utiliza-se os mesmos parâmetros da seção 3.2, além de, $\mu = 1$, $\nu = 0.1$, $\lambda = 4.16$, $a = 2 \cdot 10^3$, $b = 5 \cdot 10^8$, $K_1 = 10^{-7}$, $K_2 = K_3 = 10^{-6}$, tempo final $t_f = 150$, $\Delta t = 0.01$, $\Delta x = 0.016$ e as mesmas condi-

ções iniciais e de contorno utilizadas para o sistema (3.1). A aplicação de tratamento segue o padrão indicado pelo Ministério da Saúde [6] e o trabalho de Guiraldello (2015) [18], sendo assim, aplica-se duas dosagens de ciclofosfamida considerando 4 aplicações no ciclo de 21 dias, 900mg [6] e 370mg [18].

A Figura 3.3 ilustra o comportamento da densidade populacional de células tumorais sem tratamento (a), com a aplicação de 370mg de ciclofosfamida no ciclo de 21 dias (b), com a aplicação de 900mg de ciclofosfamida no ciclo de 21 dias (c) e o gráfico das células tumorais do corte na geometria para $x = 0.5$, incluindo o resultado (linha contínua) sem tratamento (d).

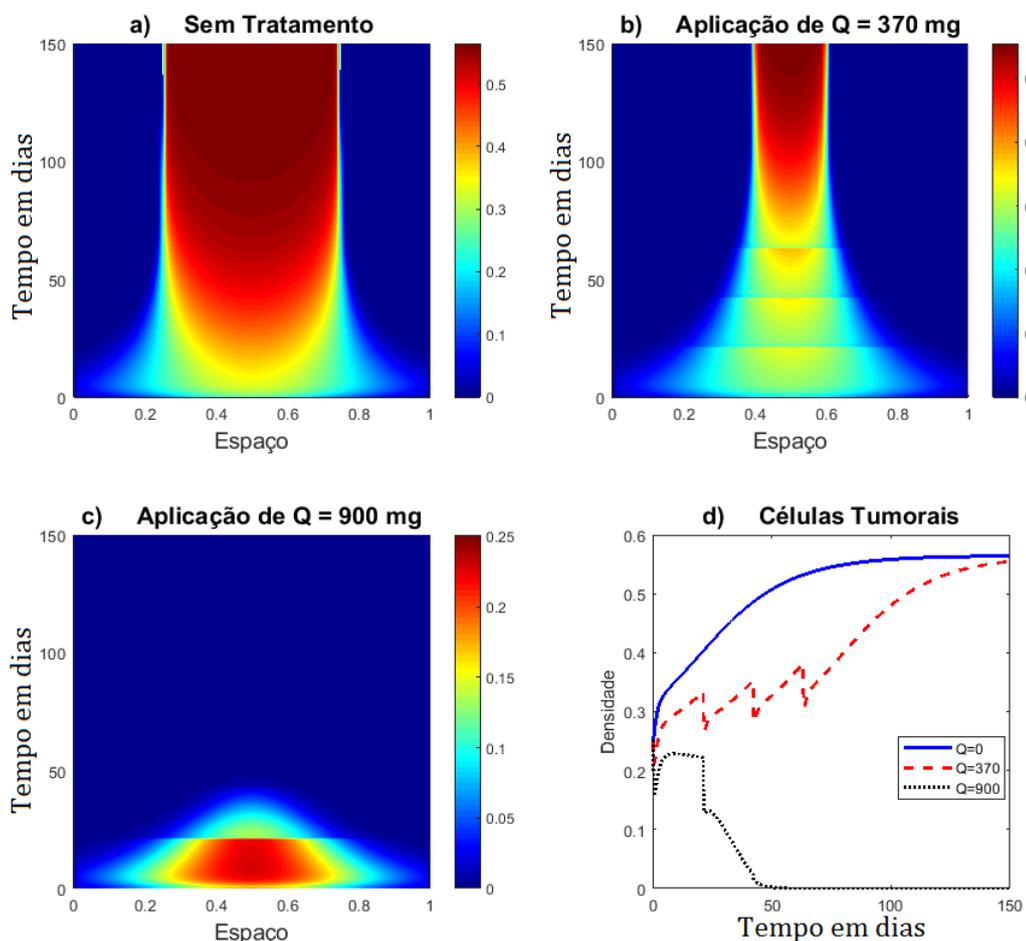


Figura 3.3: Comportamento da densidade populacional de células tumorais.

Observa-se na Figura 3.3b) com o tratamento de 370mg de ciclofosfamida que a densidade na região x diminui, mas não resulta em extinção das células tumorais, no qual após 150 dias atinge um valor próximo a solução do modelo sem o tratamento. Agora, para o tratamento de 900mg de ciclofosfamida, Figura 3.3c), verifica-se que após 50 dias de tratamento a densidade de células tumorais encontra-se próxima de zero. Tais resultados podem ser confirmados na Figura 3.3d), onde fez-se o corte na geometria $x = 0.5$, e observa-se o comportamento da densidade tumoral.

A Figura 3.4 exibe o comportamento da densidade populacional de células normais sem tratamento (a), com a aplicação de 370mg de ciclofosfamida no ciclo de 21 dias (b), com a aplicação de 900mg de ciclofosfamida no ciclo de 21 dias (c) e o gráfico das células normais do corte na geometria para $x = 0.5$, incluindo o resultado (linha contínua) sem tratamento (d).

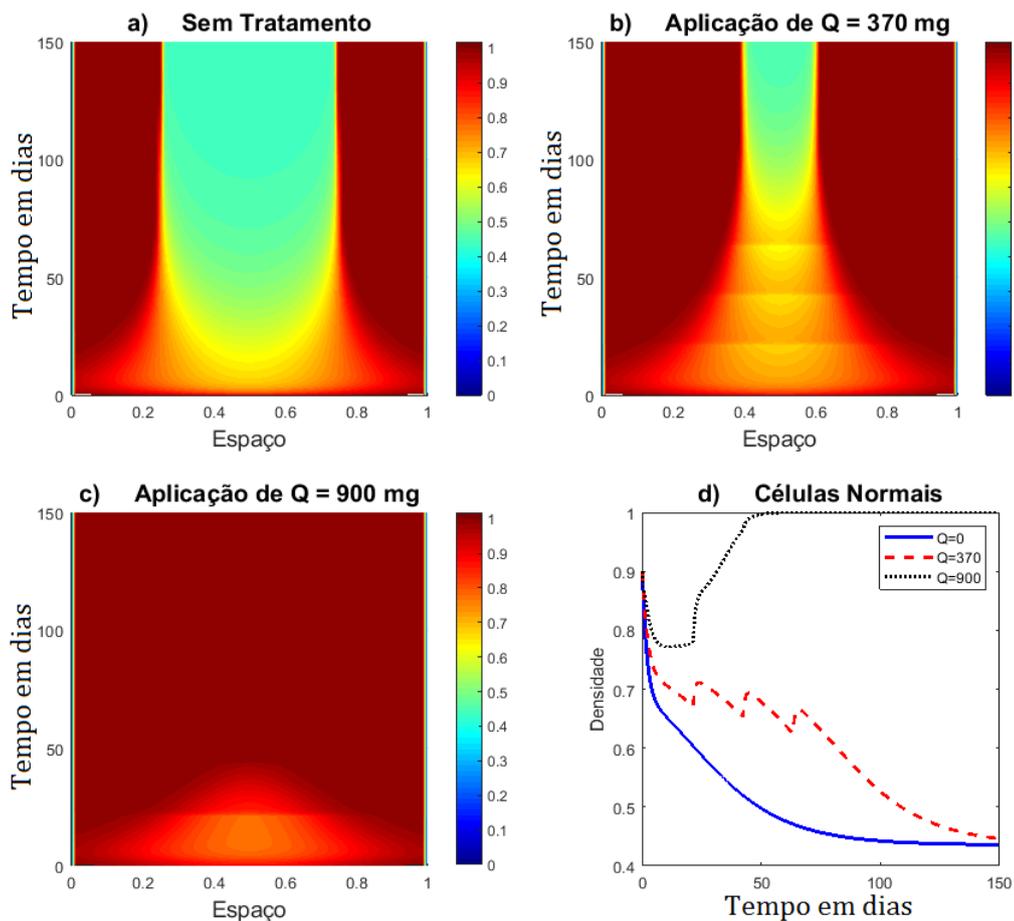


Figura 3.4: Comportamento da densidade populacional de células normais.

Percebe-se na Figura 3.4b) com o tratamento de 370mg de ciclofosfamida que a densidade na região x aumenta, devido a diminuição da densidade das células tumorais. Para o tratamento de 900mg de ciclofosfamida, Figura 3.4c), verifica-se que com a eliminação de praticamente todas as células tumorais, a densidade de células normais encontra-se em praticamente toda região. Com isso, analisando os resultados da Figura 3.4d), onde fez-se o corte na geometria $x = 0.5$, observa-se que as células normais tendem ao ponto de equilíbrio.

Por fim, a Figura 3.5 mostra o comportamento da densidade populacional de células imunológicas sem tratamento (a), com a aplicação de 370mg de ciclofosfamida no ciclo de 21 dias (b), com a aplicação de 900mg de ciclofosfamida no ciclo de 21 dias (c) e o gráfico das células tumorais do corte na geometria para $x = 0.5$, incluindo o resultado (linha contínua) sem tratamento (d).

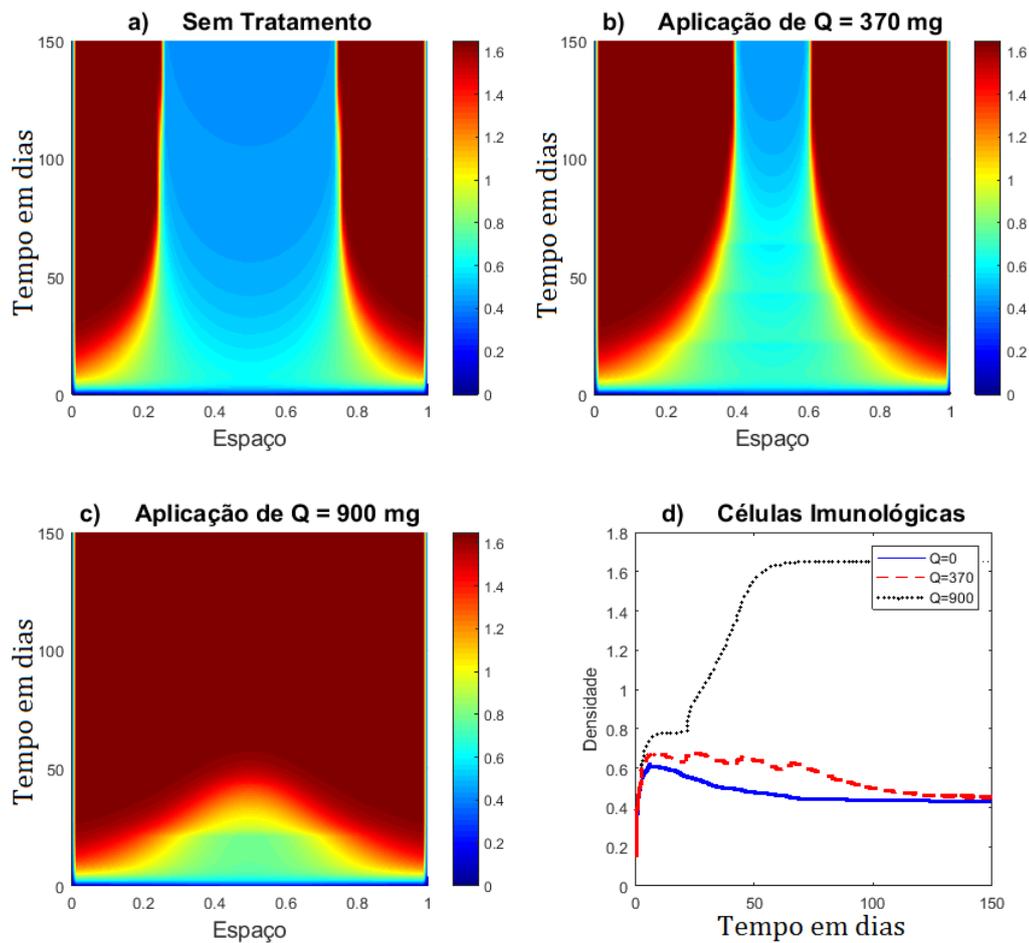


Figura 3.5: Comportamento da densidade populacional de células imunológicas.

Verifica-se na Figura 3.5b) com o tratamento de 370mg de ciclofosfamida que a densidade de células imunológicas na região x aumenta, porém devido a não eliminação das células tumorais, na região central existe ainda poucas células imunológicas. No caso do tratamento de 900mg de ciclofosfamida, Figura 3.5c), verifica-se que após 50 dias de tratamento a densidade de células tumorais encontra-se próxima de zero, o que faz elevar a quantidade de células imunológicas em praticamente toda região x . Tais resultados podem ser confirmados na Figura 3.5d), onde fez-se o corte na geometria $x = 0.5$, e observa-se o comportamento da densidade das células imunológicas.

Exibe-se na Tabela 5.2 o o comportamento das soluções das células normais, tumorais e imunológicas em $x = 0.5$, devido a condição inicial utilizada.

Tabela 3.2: Tabela para análise da convergência do sistema (3.7) com $\Delta x = 0.02$, $\Delta t = 0.01$ para $Q=370\text{mg}$ e $Q=900\text{mg}$ em $x = 0.5$.

t	a) $Q=370\text{mg}$			b) $Q=900\text{mg}$		
	N	T	I	N	T	I
0	0.9000	0.2500	0.1500	0.9000	0.2500	0.1500
1	0.8311	0.2241	0.3642	0.8569	0.1673	0.3745
2	0.7919	0.2499	0.5043	0.8344	0.1931	0.5322
5	0.7327	0.2811	0.6563	0.7869	0.2236	0.7238
10	0.7068	0.2976	0.6744	0.7722	0.2282	0.7726
15	0.6918	0.3127	0.6578	0.7732	0.2262	0.7798
20	0.6753	0.3299	0.6372	0.7761	0.2030	0.7852
25	0.7097	0.2934	0.6773	0.8657	0.1285	0.9433
50	0.6782	0.3270	0.6403	0.9972	0.0021	1.5582
75	0.6306	0.3763	0.5862	1.0000	0.0000	1.6492
100	0.5265	0.4799	0.4935	1.0000	0.0000	1.6500
125	0.4682	0.5348	0.4542	1.0000	0.0000	1.6500
150	0.4462	0.5549	0.4413	1.0000	0.0000	1.6500

Os valores da Tabela 5.2 exibem que, para o tratamento de $Q = 370\text{mg}$, as soluções das células normais, células tumorais e células imunológicas tendem para o ponto de equilíbrio de coexistência $p_4=(0.4352, 0.5648, 0.4352)$. Para o tratamento de $Q = 900\text{mg}$, as soluções convergem para próximo do ponto de equilíbrio de livre de tumor $p_1=(1.0000, 0.0000, 1.6500)$, ou seja, eliminando as células tumorais.

Com isso, finaliza-se as simulações e resultados do modelo de crescimento de tumor sem tratamento (3.7) e o modelo de crescimento de tumor com tratamento (2.25).

4 CONCLUSÃO

O presente trabalho trouxe uma breve revisão bibliográfica sobre a biologia do câncer e de trabalhos envolvendo modelos matemáticos para crescimento de tumor. Mostrou o comportamento de um modelo de crescimento tumoral de equações diferenciais ordinárias visando analisar analiticamente sua dinâmica e também os resultados obtidos através de simulações numéricas. Dentre esses resultados, observou-se que com os parâmetros utilizados a densidade das células tumorais é maior do que das células normais e células imunológicas. Em seguida, foram adicionados tratamentos ao modelo com o objetivo de eliminar ou reduzir a densidade tumoral.

Para as simulações realizadas com tratamento, analisou-se o comportamento de dois tipos de câncer, pulmão e mama. Para o câncer de pulmão constatou-se que nenhum tipo de tratamento abordado neste trabalho foi suficiente para a erradicação ou diminuição do tumor, o que segundo a literatura é algo comum, visto o potencial crescimento acelerado do tumor. Para o câncer de mama, todos os tratamentos empregados neste trabalho, a população celular tumoral foi extinta, o que se espera para este tipo de câncer. Com isso, foi possível avaliar diferentes situações e testar procedimentos diferentes de tratamento através da radioterapia e quimioterapia.

Em outra parte do trabalho, foi adicionado o termo difusivo no modelo, com o objetivo de entender a difusão das células em uma geometria pré-estabelecida. As simulações numéricas exibiram o comportamento do sistema sem nenhum tipo de tratamento, e constatou-se que em pouco tempo, o tumor toma conta de grande parte da geometria abordada, enquanto células normais e imunológicas permanecem onde não há células tumorais. Assim como no modelo com equações diferenciais ordinárias aplicou-se algum tipo de tratamento.

No modelo com difusão abordou-se o tratamento via quimioterapia para o câncer de mama, e como no modelo de equações diferenciais ordinárias, após as aplicações da quimioterapia o tumor foi praticamente extinto da geometria abordada, enquanto células normais e imunológicas estavam em toda parte da geometria.

Para cada modelo matemático estudado foi analisado a convergência das soluções do método numérico utilizado e comparações com os resultados analíticos obtidos.

Portanto, após as simulações e resultados, conclui-se o objetivo deste trabalho, isto é, uma abordagem de diferentes situações para o crescimento de tumor através de dois modelos principais, um de equações diferenciais ordinárias e outro de equações diferenciais parciais, onde que, em ambos foram adicionados tratamentos e, ainda, segundo dados da literatura o comportamento dos mesmos foram satisfatórios.

Como trabalhos futuros pretende-se utilizar outros métodos numéricos, com intuito de melhorar as soluções. Testar outros tipos de parâmetros que possam simular crescimento de outros tipos de tumores e por fim, diferentes protocolos de tratamento, tanto de

radioterapia quanto para quimioterapia. Por fim, abordar o modelo em duas dimensões, com o objetivo de analisar o câncer de mama em comparação com resultados reais de mamografia.

REFERÊNCIAS

- [1] AUSTRALIA, C. C. *Understanding radiotherapy, a guide for people with cancer their families and friends.* -, Australia, 2016.
- [2] BALDING, D., AND MCELWAIN, D. Mathematical model of tumour-induced capillary growth. *Journal of Theoretical Biology* 114 (1985), 53–73.
- [3] BOYCE, W. E., AND DIPRIMA, R. C. *Equações Diferenciais elementares e problemas de valores de contorno.* LTC, Rio de Janeiro, 2010.
- [4] BRASIL. *ABC do Câncer, abordagens básicas para o controle do câncer.* Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, 2012.
- [5] BRASIL. *Oncologia, manual de bases técnicas.* Ministério da Saúde, Brasília, 2013.
- [6] BRASIL. *Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia.* Ministério da Saúde, Brasília, 2015.
- [7] BRASIL. *Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama.* Ministério da Saúde, Brasília, 2018.
- [8] BRENNER, D. J. Point: The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining is-effective doses at large doses per fraction. *National Institutes Of Health* 18 (2008), 234–239.
- [9] BUICK, R. N. *Cellular basis of chemotherapy.* Appleton and Lange, 1994.
- [10] CUMINATO, J. A., AND JUNIOR, M. M. *Discretização de Equações Diferenciais Parciais.* SBM, Rio de Janeiro, 2013.
- [11] DE PILLIS, L. G., AND RADUNSKAYA, A. The dynamics of optimally controlled tumor model: A case study. *Mathematical and Computer Modelling* 37 (2003), 1221–1244.
- [12] DUBOIS, D., AND DUBOIS, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 17 (1916), 863–871.
- [13] EL-GOHARY, A., AND ALWASEL, I. A. The chaos and optimal control of cancer model with complete unknown parameters. *Chaos, Solutions and Fractals* 42 (2009), 2865–2874.
- [14] ENDERLING, H., AND CHAPLAIN, M. A. J. Mathematical modeling of tumor growth and treatment. *Current Pharmaceutical Design* 20 (2014), 4934 – 4940.

- [15] ENDERLING, H., CHAPLAIN, M. A. J., AND HAHNFELDT, P. Quantitative modeling of tumor dynamics and radiotherapy. *Acta Biotheor* 58 (2010), 341–353.
- [16] FORYS, U., AND MARCINIAK-CZOCHRA, A. Logistic equations in tumour growth modelling. *International Journal of Applied Mathematics and Computer Science* 13 (2003), 317–325.
- [17] FRANKS, L. M., AND TEICH, N. *Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer*. Oxford University Press, EUA, 1990.
- [18] GUIRALDELLO, R. T. Modelo matemático de tratamento de câncer via quimioterapia em ciclos. Master's thesis, Universidade Estadual Paulista, UNESP, Botucatu, 2015.
- [19] HANAHAN, D., AND WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. *Cell* 100 (2000), 57–70.
- [20] IARC. [Http://www.iarc.fr/](http://www.iarc.fr/). Acessado em 18/02/2019.
- [21] INCA. <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>. Acessado em 18/02/2019.
- [22] ISEA, R., AND LONNGREN, K. E. A mathematical model of cancer under radiotherapy. *International Journal of Public Health Research* 6 (2015), 340–344.
- [23] KOLBE, N. A tumor invasion model for heterogeneous cancer cell populations: mathematical analysis and numerical methods. Master's thesis, University Medical Center the Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany, 2017.
- [24] KRUG, H., AND TAUBERT, G. Zur praxis der anpassung der logistischen function an das wachstum experimenteller tumoren. *Arch. Geschwulstforsch* 55 (1985), 235–244.
- [25] LIMA, E. L. *Análise no \mathbb{R}^k* . Coleção Matemática Universitária - IMPA, Rio de Janeiro, 2002.
- [26] LIMA, E. L. *Análise real: Funções de uma variável*. Coleção Matemática Universitária - IMPA, Rio de Janeiro, 2006.
- [27] LOTKA, A. J. *Elements of Physical Biology*. Williams and Wilkins Company, 1925.
- [28] LÓPEZ-LÁZARO, M. What is the main cause of cancer? *Cancer Stud* 1 (2016a), 1–2.
- [29] LÓPEZ-LÁZARO, M. The stem cell division theory of cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 123 (2018), 95–113.
- [30] MALTHUS, T. R. *An Essay on the Principle of Population*. J. Johnson, 1798.

- [31] MARTIN, R., AND TEO, K. Optimal control of drug administration in cancer chemotherapy. *World Scientific* (1993).
- [32] NATTI, P. L., ROMEIRO, N. M. L., CIRILO, E. R., NATTI, E. R. T., OLIVEIRA, C., SOBRINHO, A. S. O., AND KITA, C. *Modelagem matemática e estabilidade de sistemas predador-presa*, vol. 2. Atena Editora, 2019, pp. 162–177.
- [33] PENG, L., AND XIJUN, L. Dynamics of a tumor-immune model considering targeted chemotherapy. *Chaos, Solitons and Fractals* 98 (2017), 7–13.
- [34] PINHO, S., BACELAR, F., ANDRADE, R., AND FREEDMAN, H. A mathematical model for the effect of anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer tumours by chemotherapy. *Nonlinear Analysis: Real World Applications* 14 (2013), 815–828.
- [35] PREHN, R. Stimulatory effects of immune-reactions upon the growths of untransplanted tumors. *Cancer Research* 54 (1994), 908–914.
- [36] RODRIGUES, D., PINHO, S., AND MANCERA, P. Um modelo matemático em quimioterapia. *TEMA* 13 (2012), 1–12.
- [37] SCHWARZ, H. R. *Numerical Analysis - A Comprehensive Introduction*. John Wiley & Sons, Zurich, 1989.
- [38] SEGRETO, H. R. C., HELD, K. D., MICHAEL, B. D., AND SEGRETO, R. A. *Radiobiologia da Bancada à Clínica*. Scortecci, São Paulo, 2016.
- [39] SILVA, P. D. B. Comportamento caótico em modelos matemáticos de câncer. Master's thesis, Universidade Estadual Paulista, UNESP, Presidente Prudente, SP, 2014.
- [40] STIEGELMEIER, E. W. Modelagem matemática do crescimento de tumores com tratamento através da radioterapia. Master's thesis, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, RS, 2007.
- [41] VERHULST, P. F. Recherches mathématiques sur la loi d'accroissement de la population. *Mem. Acad. Royale Belg.* 18 (1845), 14–54.
- [42] VILLA, J. C. N. Modelagem matemática da propagação do câncer. Master's thesis, Universidade Federal do ABC, Santo André, SP, 2007.
- [43] VOLTERRA, V. Variazioni e fluttuazioni del numero d'individui in specie animali conviventi. *Accademia Nazionale dei Lincei* (1926).