

Universidade Federal de Juiz de Fora
Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional

Daniela Schimitz de Carvalho

Modelagem Matemática do Crescimento Tumoral Mamário

Juiz de Fora

2016

Daniela Schimitz de Carvalho

Modelagem Matemática do Crescimento Tumoral Mamário

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Modelagem Computacional.

Orientador: Prof. D.Sc. Luis Paulo da Silva Barra

Coorientador: Prof. D.Sc. Rafael Alves Bonfim de
Queiroz

Coorientador: Prof. D.Sc. Maximiliano Ribeiro Guerra

Juiz de Fora

2016

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária da UFJF
com os dados fornecidos pelo autor.

Carvalho, Daniela Schimitz de.

Modelagem matemática do crescimento tumoral mamário / Daniela Schimitz de Carvalho. – 2016.

124 f.

Orientador: Luis Paulo da Silva Barra

Coorientadores: Rafael Alves Bonfim de Queiroz, Maximiliano Ribeiro Guerra

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Engenharia. Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, 2016.

1. Câncer mamário. 2. Quimioterapia. 3. Modelagem computacional. 4. Modelagem matemática. 5. Modelagem de evolução e reação. I. Barra, Luis Paulo da Silva, orient. II. Queiroz, Rafael Alves Bonfim de, coorient.. III. Guerra, Maximiliano Ribeiro, coorient. IV. Título.

Daniela Schimitz de Carvalho

Modelagem Matemática do Crescimento Tumoral Mamário

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Modelagem Computacional.

Aprovada em 29 de Março de 2016.

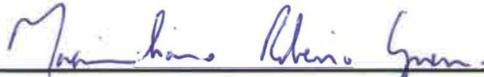
BANCA EXAMINADORA



Prof. D. Sc. Luis Paulo da Silva Barra – Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora



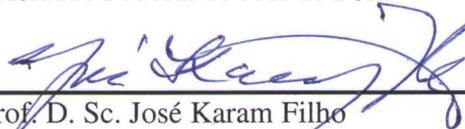
Prof. D. Sc. Rafael Alves Bonfim de Queiroz – Coorientador
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. D. Sc. Maximiliano Ribeiro Guerra – Coorientador
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof.^a D. Sc. Flávia de Souza Bastos
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. D. Sc. José Karam Filho
Laboratório Nacional de Computação Científica



Prof.^a D. Sc. Jane Rocha Duarte Cintra
Instituto Oncológico JF

*Dedico este trabalho
primeiramente a Deus, aos meus
amigos e familiares pelo apoio e
ao meu orientador e meus
coorientadores pela dedicação.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, por sempre me fortalecer neste percurso em busca de aprimoramento profissional, me conceder sabedoria nas escolhas dos melhores caminhos, coragem para acreditar e força para não desistir.

Ao meu esposo Caio pelo amor, compreensão e incentivo em todos os momentos, estando sempre ao meu lado.

Aos meus filhos Giulia, Guilherme e Alexandre por entenderem minha ausência, sempre me ajudarem e são a minha fonte de inspiração.

Aos meus pais Regina e José Maria pelo exemplo de vida, pelos ensinamentos e pelo auxílio nos momentos difíceis.

Às minhas irmãs Débora, Denise e Jenniffer pelo incentivo e apoio, em especial para minha irmã Denise que me apresentou ao programa e compartilhou muitos momentos desta caminhada.

Aos meus amigos do programa pela alegrias e angústias compartilhadas, em especial agradeço ao carinho das minhas amigas Bárbara, Cinara, Érica, Jesuliana, Karla, Patricia e Rafaelle pela ajuda para resolver os problemas do trabalho desenvolvido e pelo incentivo incondicional, e aos meus amigos Aldemon, Lucas e Rafael pelo auxílio na programação computacional e apoio de sempre.

Aos professores do Programa pelos conhecimentos transmitidos, em especial à professora Priscila pelo auxílio, incentivo e amizade.

Ao meu orientador Luis Paulo pela paciência, ensinamentos, atenção e confiança no desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu coorientador Rafael pelo incentivo, dedicação e assistência no percurso deste estudo.

Ao meu coorientador Maximiliano pela apoio, auxílio e amizade compartilhadas em nossas reuniões.

À CAPES, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pelo apoio financeiro.

À UFJF, Universidade Federal de Juiz de Fora, e ao PGMC, Programa de Pós Graduação de Modelagem Computacional.

‘Mesmo quando tudo parece desabar, cabe a mim decidir entre rir ou chorar, ir ou ficar, desistir ou lutar; porque descobri no caminho incerto da vida, que o mais importante é decidir.’ Cora Coralina

RESUMO

O câncer mamário acomete milhões de mulheres no mundo a cada ano, sendo considerado um problema de saúde pública mundial. Esta doença apresenta uma alta mortalidade e uma elevada incidência entre os tipos de câncer na população feminina. No Brasil, esta patologia também se destaca como a primeira nas taxas de incidência e mortalidade entre os cânceres no sexo feminino. O comportamento evolutivo do câncer em um indivíduo, sua origem, sua composição e expansão são características ainda não bem elucidadas. A eficiência dos diferentes tratamentos está relacionada com vários fatores referentes ao comportamento tumoral, e principalmente com o estadiamento clínico. Neste trabalho, descrevem-se as principais características biológicas e clínicas do câncer mamário e investigam-se alguns modelos matemáticos disponíveis na literatura que representam o seu crescimento. Particularmente, são abordados modelos empíricos clássicos que consideram a população tumoral com constituição celular homogênea; e modelos mais recentes mecanicistas que incluem características da heterogeneidade celular e a hipótese das células tronco cancerígenas. Além disso, foram propostas e implementadas computacionalmente duas alternativas para a consideração da atuação de fármacos no crescimento tumoral. Simulações numéricas foram realizadas empregando estes modelos e os resultados obtidos discutidos. Através destas simulações foi possível entender as limitações dos modelos frente a complexidade do crescimento tumoral.

Palavras-chave: Câncer mamário. Quimioterapia. Modelagem computacional. Modelagem matemática. Modelagem de evolução e reação.

ABSTRACT

Breast cancer affects millions of women worldwide each year and is considered a problem of world public health. The disease presents a high mortality and incidence rates among cancer types in the female population. In Brazil, this pathology is also associated with the highest incidence and mortality rates among cancers in women. The evolutionary behavior of cancer cells are not well elucidated, such as their origin, composition and expansion characteristics. The efficiency of the distinct treatments is related to several factors involving the tumor behavior, and especially with the clinical staging. In this work, the biological and clinical characteristics of breast cancer were described and relevant mathematical models of tumor growth were investigated. Particularly, the empirical models that consider the tumor population with the homogeneous cells; and the latest mechanistic models including cellular heterogeneity characteristics and the hypothesis of cancer stem cells. Furthermore, two alternatives were proposed and computationally implemented in order to simulate the effects of the drug in the tumor growth. Numerical simulations were achieved using these models and the results discussed. From these simulations, it was possible to understand the limitations of these models compared with the complexity of the tumor growth.

Keywords: Breast cancer. Chemotherapy. Computational modeling. Mathematical model. Evolution and reaction models.

SUMÁRIO

Lista de Abreviações	14
1 INTRODUÇÃO.....	16
1.1 Justificativa	18
1.2 Objetivos	20
1.2.1 <i>Objetivo geral</i>	20
1.2.2 <i>Objetivos específicos</i>	20
1.3 Organização da dissertação	20
2 BIOLOGIA TUMORAL	22
2.1 Conceitos biológicos	23
2.2 Conceitos clínicos	30
2.3 Perspectivas de tratamento do câncer mamário	36
3 MODELAGEM MATEMÁTICA.....	42
3.1 Modelagem matemática tumoral	43
3.2 Modelos empíricos	44
3.2.1 <i>Modelos populacionais homogêneos</i>	45
3.2.2 <i>Modelo de Malthus</i>	47
3.2.3 <i>Modelo de Verhulst</i>	48
3.2.4 <i>Modelo de Montroll</i>	50
3.2.5 <i>Modelo de Gompertz</i>	52
3.2.6 <i>Modelo de Bertalanffy</i>	56
3.3 Modelos mecanicistas	59
3.3.1 <i>Modelos populacionais heterogêneos</i>	60
3.3.2 <i>Modelos de Liu et al.</i>	64
3.3.2.1 <i>Modelo sem feedback</i>	65
3.3.2.2 <i>Modelo com feedback</i>	69
3.3.3 <i>Modelos farmacocinéticos para tumores mamários</i>	73

4	RESULTADOS NUMÉRICOS	77
4.1	Simulações numéricas	77
4.2	Resultados dos modelos homogêneos	79
4.3	Resultados do modelo de Liu et al.	83
4.3.1	<i>Resultados do modelo de Liu et al. sem feedback</i>	85
4.3.2	<i>Resultados do modelo de Liu et al. com feedback</i>	90
4.4	Resultados dos modelos farmacocinéticos	98
5	CONCLUSÕES	103
	REFERÊNCIAS	105
	APÊNDICES	113
	Glossário	120

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1.1	Estimativas do ano de 2012 das principais patologias de mortalidade da população mundial.	17
1.2	Estimativas de incidência, mortalidade e prevalência dos tipos de câncer mais frequentes nas mulheres.	18
1.3	Diagrama dos fatores de risco do câncer mamário relacionados à vida reprodutiva da mulher.	19
2.1	Representação do ciclo celular	24
2.2	Esclarecimento da proliferação das CTs	27
2.3	Possíveis rotas pelas quais as células tronco podem originar tumores.	29
2.4	Diagrama dos fatores que levam a mutação do DNA e a geração de células tumorais benigna ou maligna.	31
2.5	Diagrama dos tipos de tratamentos estabelecidos após o estadiamento clínico.	35
2.6	Tamanho do tumor primário.	37
2.7	Comprometimento dos linfonodos regionais	38
2.8	Metástases	39
2.9	Esquema com a sinalização metabólica do HER2 e ação inibitória do Lapatinibe.	40
2.10	Diagrama do curso clínico do câncer mamário.	41
3.1	Gráfico representando o crescimento tumoral, comparando o modelo de Malthus com o de Verhulst.	49
3.2	Gráfico representando o crescimento tumoral baseado no Modelo de Montroll para diferentes valores de β	52
3.3	Representação esquemática da evolução dos modelos empíricos com equações populacionais para o crescimento tumoral.	58
3.4	Representação das probabilidades e velocidades da cinética proliferativa das linhagens celulares CTs, CDs e CMs	62
3.5	Representação do efeito do <i>feedback</i> negativo nos tumores	63
3.6	Descrição esquemática da composição celular nos tumores mamários admitida no modelo de Zhu et al.	64

3.7	Representação do modelo de Liu et al. da cinética proliferativa dos tumores mamários.	65
3.8	Ilustração da cinética proliferativa celular do modelo de Liu et al.	66
3.9	Controle da divisão das sub-populações celulares do modelo de Liu et al. . . .	70
3.10	Representação do comportamento dose-resposta da função de Hill para os diferentes valores dos coeficientes n	71
3.11	Representação da ação da droga alvo aumentando a morte celular das CTCs. .	74
3.12	Representação da ação da droga alvo diminuindo a velocidade de divisão celular das CTCs.	74
3.13	Diagrama representando os modelos mecanicistas para população celular heterogênea.	76
4.1	Dados experimentais (observados) de Liu et al., medido o número de células diariamente.	78
4.2	Dados experimentais (observados) de Hinow et al., medido o número de células diariamente para as diferentes dosagens do medicamento Lapatinib.	79
4.3	Comparação dos resultados analíticos dos modelos homogêneos com os dados experimentais de Liu et al., com a condição inicial N_0 fixa.	81
4.4	Comparação dos resultados numéricos dos modelos homogêneos com os dados experimentais de Hinow et al., com a condição inicial N_0 fixa.	82
4.5	Comparação dos resultados numéricos dos modelos homogêneos com os dados experimentais de Hinow et al., para a condição inicial N_0 e capacidade de carga K fixos.	83
4.6	Comparação dos resultados numéricos dos modelos homogêneos com os dados experimentais de Liu et al., para a condição inicial N_0 e capacidade de carga K fixos.	83
4.7	Comparação entre os resultados obtidos com a simulação numérica do modelo sem <i>feedback</i> com os dados experimentais (Exp) e numéricos (Num) de Liu et al., para a população tumoral de 10^3 células dos casos C_1^1 , C_1^2 e C_1^3 , para diversos valores do parâmetro \bar{v}_1	87

4.8	Comparação entre os resultados obtidos com a simulação numérica do modelo sem <i>feedback</i> com os dados experimentais (Exp) e numéricos (Num) de Liu et al., para a população tumoral de 10^4 células dos casos C_2^1 , C_2^2 e C_2^3 , para diversos valores do parâmetro \bar{v}_1	89
4.9	Resultados das condições iniciais das variáveis e parâmetro $x_0 = 14$, $x_1 = 460$, $x_2 = 450$ e $v_1 = 2, 1$	90
4.10	Comparação entre os resultados obtidos com a simulação numérica do modelo com <i>feedback</i> tipo I os dados experimentais (Exp) e numéricos (Num) de Liu et al., para a população tumoral de 10^3 células dos casos F_1^1 , F_1^2 e F_1^3 , para diversos valores do parâmetro \bar{v}_1	93
4.11	Comparação entre os resultados obtidos com a simulação numérica do modelo com <i>feedback</i> tipo I com dados experimentais (Exp) e numéricos (Num) de Liu et al., para a população tumoral de 10^4 células dos casos F_2^1 , F_2^2 e F_2^3 , para diversos valores do parâmetro \bar{v}_1	94
4.12	Comparação entre os resultados obtidos com a simulação numérica dos modelo com <i>feedbacks</i> tipo I, tipo II e tipo I e II com dados numéricos de Liu et al.	96
4.13	Comparação dos resultados obtidos com a simulação numérica do modelo com <i>feedback</i> tipo I com os dados experimentais de Liu et al., para $x_0 = 4995$, $x_1 = 4995$, $x_2 = 1665$ e $v_1 = 1, 4$	97
4.14	Comparação dos resultados numéricos com os dados experimentais (observados) de Hinow et al., para a população inicial de $2,49 * 10^4$ células e dosagens de 0, 0; 0, 1; 0, 5; 1, 0 e $2,0\mu M$ do medicamento Lapatinib.	99
4.15	Comparação dos resultados numéricos com os dados experimentais (observados) de Hinow et al., para a população inicial de $2,49 * 10^4$ células e dosagens de 0, 0; 0, 1; 0, 5; 1, 0 e $2,0\mu M$ do medicamento Lapatinib.	100
4.16	Resultados numéricos do comportamento das CTCs submetidas às dosagens de 0, 0; 0, 1; 0, 5; 1, 0 e $2,0\mu M$ do medicamento Lapatinib.	101
4.17	Representação do comportamento da concentração da droga (0, 1; 0, 5; 1, 0 e $2,0\mu M$) a cada nova dosagem a cada 2 dias do medicamento Lapatinib.	102
A.1	Comparação dos resultados analíticos e numéricos da equação diferencial com atraso de tempo, com $\tau = 0,25$	116

A.2	Comparação dos resultados analíticos e numéricos da equação diferencial com atraso de tempo, com $\tau = 0,6$	116
A.3	Comparação dos resultados analíticos e numéricos da equação diferencial com atraso de tempo, com $\tau = 1,0$	117
A.4	Comparação dos resultados analíticos e numéricos da equação diferencial com atraso de tempo, com $\tau = 1,5$	117
A.5	Comparação dos resultados analíticos e numéricos da equação diferencial com atraso de tempo, com $\tau = 2,0$	118

LISTA DE TABELAS

4.1	Relação dos melhores valores resultantes para cada parâmetro após as simulações de otimização de cada modelo empírico em aproximação dos dados experimentais de Hinow et al.	80
4.2	Relação dos melhores valores resultantes para cada parâmetro após as simulações de otimização de cada modelo homogêneo em aproximação dos dados experimentais de Liu et al.	80
4.3	Relação dos valores dos erros resultantes após cada simulação de otimização de cada modelo em comparação a cada banco de dados experimentais. . . .	81
4.4	Relação dos melhores valores resultantes para cada parâmetro após as simulações de otimização de cada modelo empírico em aproximação dos dados experimentais de Hinow et al.	81
4.5	Relação dos melhores valores resultantes para cada parâmetro após as simulações de otimização de cada modelo homogêneo em aproximação dos dados experimentais de Liu et al.	82
4.6	Relação dos valores dos erros resultantes após cada simulação de otimização de cada modelo em comparação a cada banco de dados experimentais. . . .	82
4.7	Parâmetros fixos e dependentes de v_1 utilizados nas simulações do modelo linear de Liu et al. sem <i>feedback</i> , com seus respectivos significados biológicos e valores	86
4.8	Parâmetros utilizados na simulação do modelo linear sem <i>feedback</i> para população tumoral inicial de 10^3	86
4.9	Parâmetros utilizados na simulação do modelo linear sem <i>feedback</i> para população tumoral inicial de 10^4	88
4.10	Parâmetros fixos e dependentes de v_1 utilizados nas simulações do modelo não linear de Liu et al. com <i>feedbacks</i> tipo I, tipo II e tipo I e II; com seus respectivos valores	91
4.11	Parâmetros utilizados na simulação do modelo não linear com <i>feedback</i> tipo I para população tumoral inicial de 10^3	92

4.12	Parâmetros utilizados na simulação do modelo linear com <i>feedback</i> tipo I para população tumoral inicial de 10^4	92
4.13	Parâmetros fixos e dependentes de v_1 utilizados nas simulações do I modelo farmacocinético, com suas respectivas descrições e valores.	98
4.14	Parâmetros fixos e dependentes de v_1 utilizados nas simulações do II modelo farmacocinético, com suas respectivas descrições e valores.	99

LISTA DE ABREVIACOES

AVC	Acidente Vasculares Cerebrais
c	Concentração da Droga
CD	Célula Diferenciavel
CDI	Carcinoma Ductal Infiltrante
CLI	Carcinoma Lobular Infiltrante
CM	Célula Madura
CP	Célula Progenitora
CT	Célula Tronco
CTC	Célula Tronco Cancergena
CTD	Célula Terminalmente Diferenciavel
d_i	Taxas de Degradação Celular, com i igual a 0, 1 e 2, representando respectivamente cada linhagem celular tumoral
DNA	<i>DeoxyriboNucleic Acid</i> (cido DesoxirriboNucleico)
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crnica
$\ E\ _2$	Norma L2 do Erro
EDO	Equação Diferencial Ordinária
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i> Receptor do Fator de Crescimento Epidmico Humano 2
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
K	Capacidade de Suporte de Sistemas Biológicos
N	Número de Células
n	Taxa de Reprodução Celular
m	Taxa de Morte Celular
OMS	Organização Mundial de Saúde

p_i	Taxas de Probabilidades de Divisão Celular, com i igual a 0 e 1
PVI	Problema de Valor Inicial
q_i	Taxas de Probabilidades de Divisão Celular, com i igual a 0 e 1
RE	Receptor de Estrogênio
RP	Receptor de Progesterona
RNA	<i>RiboNucleic Acid</i> (Ácido RiboNucleico)
v_i	Taxas de Velocidades de Divisão Celular, com i igual a 0 e 1
x_i	Células Tumorais, com i igual a 0, 1 e 2, representando respectivamente cada linhagem celular tumoral
α	Taxa de Crescimento Intrínseco Celular
β	Rapidez com que a Capacidade de Suporte é alcançada
β_i	Resistência do <i>feedback</i> , com i igual a: v_0 e v_1
γ	Taxa de Crescimento Intrínseco Tumoral.
γ_i	Resistência do <i>feedback</i> , com i igual a: p_0 , p_1 , q_0 e q_1
δ	Taxa de Decaimento da Droga
ρ	Constante de Catabolismo
ζ	Constante de Anabolismo

1 INTRODUÇÃO

Por mais de 60 anos, os estudos biológicos abordam o crescimento tumoral e constituem o propósito de muitos pesquisadores que realizam trabalhos com extensivas investigações experimentais [1]. No entanto a compreensão da origem do **câncer**, do seu microambiente, e de estratégias terapêuticas eficientes de curar esta doença são questões ainda não bem elucidadas [2]. Independentemente da complexidade da cinética do crescimento tumoral, alguns modelos matemáticos podem explicitar leis relativamente simples desta patologia e investigar a ação de fármacos como a resistência deles nos tratamentos anti-cancerígenos [1, 3].

Entende-se por câncer um grupo de doenças caracterizadas pela divisão celular descontrolada e pela capacidade de invadir estruturas orgânicas. Consideradas em conjunto são um problema de saúde pública mundial, estando entre as principais causas de **morbidade** e **mortalidade** do mundo [4, 5]. Com número estimado de 14 milhões de novos casos e de 8,2 milhões de mortes relacionadas com esta patologia no ano de 2012 [5, 6, 7]. Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), atualmente o câncer é considerado responsável pelo maior número de mortes superando todas as doenças cardíacas coronarianas e acidentes vasculares cerebrais, como ilustrado na Figura 1.1. [6, 8, 9].

A evolução das **taxas de incidência**, **taxas de mortalidade** e **taxas de prevalência** sinalizam um contínuo crescimento desta doença para as próximas décadas [6]. O aumento da ocorrência de câncer é decorrente do envelhecimento da população e da elevada prevalência dos **fatores de risco**, ou seja, deve-se ao estilo de vida contemporâneo que pode favorecer a formação de tumores [7]. Os cinco principais fatores de risco comportamentais estabelecidos pela OMS, são: elevado índice de massa corporal, baixa ingestão de frutas e legumes, inatividade física, tabagismo e álcool [5]. Em consequência do aumento da prevalência dos fatores de risco a OMS estima um aumento de 70% de novos casos para as próximas duas décadas, principalmente em países de baixa renda [5, 6, 7].

Com as estimativas fornecidas pelo projeto *GLOBOCAN*, referente a **incidência**, **mortalidade** e **prevalência** dos cânceres em todo o mundo [6, 10]. O câncer pulmonar

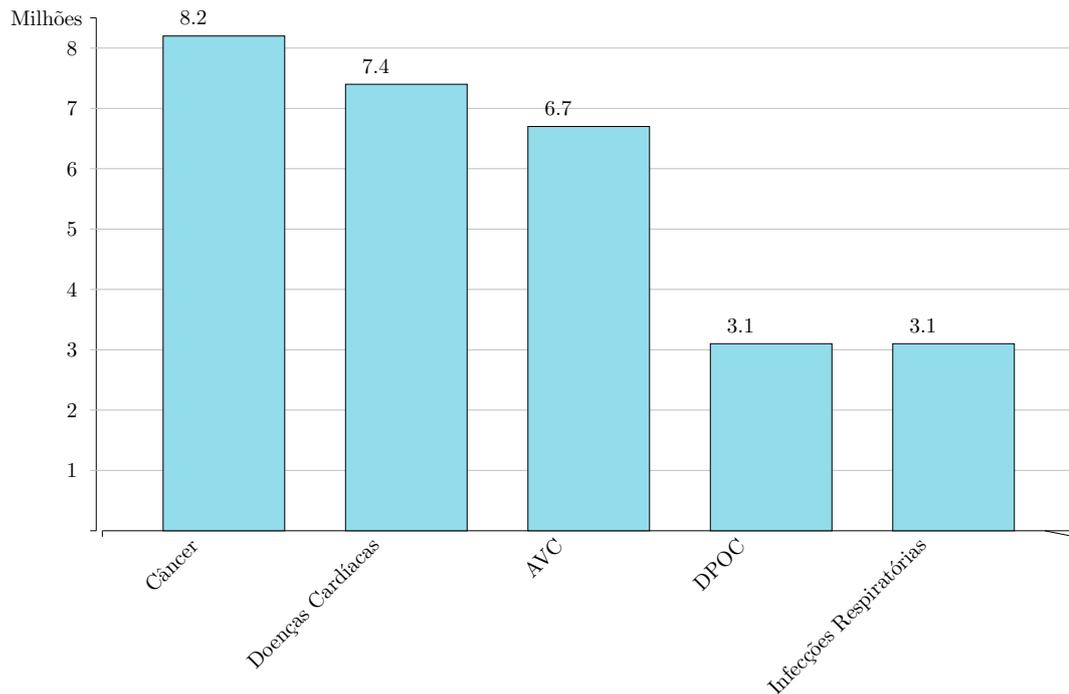


Figura 1.1: Estimativas do ano de 2012 das principais patologias de mortalidade da população mundial, adaptado da OMS [9].

e mamário são os mais diagnosticados no mundo e responsáveis pelas principais causas de morte por esta doença em homens e mulheres, respectivamente, tanto nos países mais e menos desenvolvidos [7, 10], de acordo com os dados da *International Agency for Research on Cancer* (IARC) [10]. Podemos observar também as diferenças nas taxas de incidência e de mortalidade dos países mais e menos desenvolvidos, onde as taxas de incidência nos países mais desenvolvidos são cerca de duas vezes mais elevadas do que nos países menos desenvolvidos. Entretanto as taxas de mortalidade nos países mais desenvolvidos são cerca de 8% a 15% maiores do que nos países menos desenvolvidos. Este fato reflete principalmente os diferentes tipos de câncer, de tratamentos ofertados e da qualidade dos registros dos dados entre os países mais e menos desenvolvidos [7].

No cenário mundial o câncer mamário corresponde à principal causa morte entre as mulheres, com um número estimado com dados do ano de 2012 1,7 milhões de novos casos e 522 mil mortes por esta doença [7]. Segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), no Brasil são esperados 57.960 novos casos para o ano de 2016, tendo sido registrados 14.388 óbitos no ano de 2013 [11, 12]. O Brasil reflete os dados mundiais desta patologia, pois ela representa o tipo mais comum na população

feminina de acordo com o INCA [11]. Além disso, o câncer mamário corresponde a cerca de 25% de todos os novos casos de câncer a cada ano, e representa aproximadamente 15% de todas as mortes por câncer [7, 11, 12].

1.1 Justificativa

O câncer mamário é um dos principais problemas de saúde pública da mulher, e se destaca por sua elevada incidência e altas taxas de mortalidade, principalmente em países subdesenvolvidos [13, 14, 15]. A alta incidência, mortalidade e prevalência são exemplificadas na Figura 1.2, demonstrando as estimativas dos dados do IARC extraídas do projeto *GLOBOCAN* [16].

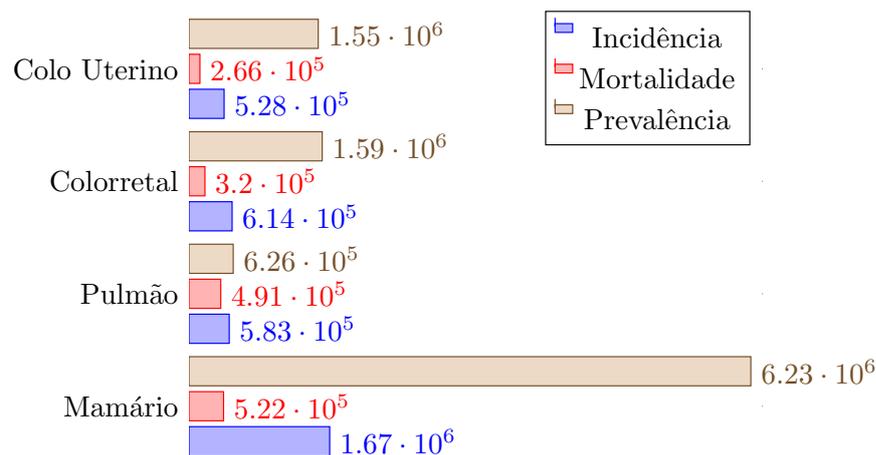


Figura 1.2: Estimativas de incidência, mortalidade e prevalência dos tipos de câncer mais frequentes nas mulheres, adaptado do IARC [16].

Nas últimas décadas tem ocorrido um aumento significativo dos novos casos em consequência da interação dos fatores genéticos e do estilos de vida atuais, principalmente relacionados aos novos hábitos reprodutivos das mulheres contemporâneas, como representado na Figura 1.3 [17, 18]. Esta patologia tem despertado um grande interesse dos pesquisadores devido à sua alta prevalência, e por representar em sua forma mais agressiva, a metastática, a primeira causa de óbito por câncer entre as mulheres [19, 20, 21].

O impacto epidemiológico desta doença se caracteriza pela sua elevada incidência no sexo feminino e pelo seu maior risco de óbitos nos diagnósticos tardios [13]. Por exemplo, quando o câncer mamário é diagnosticado em estádios avançados, a cura não é possível, já

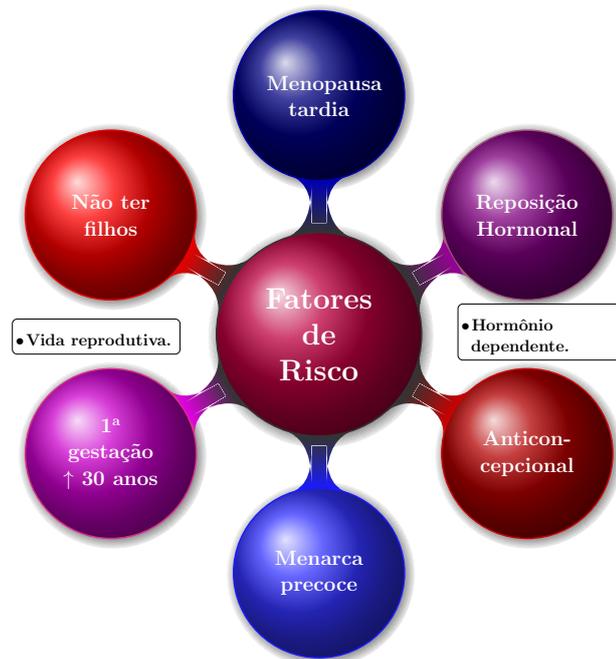


Figura 1.3: Diagrama dos fatores de risco do câncer mamário relacionados à vida reprodutiva da mulher.

quando diagnosticado e tratado precocemente é considerada uma doença de relativo bom **prognóstico** [22]. A sobrevida tem aumentado consideravelmente nas últimas décadas, embora as taxas de mortalidade ainda se mantenham altas nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento [13, 14, 15].

Considerando a importância do câncer mamário no âmbito da saúde coletiva mundial e nacional, tornam-se necessários estudos que permitam a compreensão do crescimento tumoral e da resposta aos tratamentos anti-neoplásicos, bem como que acelerem o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Neste contexto, muitos trabalhos envolvendo modelos matemáticos com análises qualitativas e quantitativas relativas a dados *in vitro*, *in vivo* e de ensaios clínicos, vêm sendo desenvolvidos visando aumentar o entendimento sobre a evolução desta patologia. Além disto, estes modelos podem agregar novas formas de descrição do avanço tumoral, como acompanhamento da eficácia do tratamento aplicado.

1.2 Objetivos

1.2.1 *Objetivo geral*

O objetivo geral deste trabalho consiste em estudar e compreender os principais aspectos da dinâmica da proliferação tumoral mamária através do estudo, da implementação e da simulação computacional de alguns modelos matemáticos disponíveis na literatura, tais como o modelo empírico Gompertz [23], empregado para descrever o crescimento tumoral de dados experimentais em 1964 [24], e o mecanicista de Liu et al. [25], que considera características da cinética incorporando a hipótese da presença das células tronco tumorais mamárias.

1.2.2 *Objetivos específicos*

Entre os objetivos específicos neste estudo destacamos:

- estudar e descrever os modelos fenomenológicos mais usuais e simples existentes na literatura;
- revisar a essência dos fatores biológicos envolvidos no processo evolutivo do câncer e sua representação nos modelos matemáticos (empíricos e mecanicistas) estudados;
- verificar e validar os modelos a partir de simulações computacionais e comparações com resultados disponíveis na literatura;
- investigar a viabilidade da consideração de fármacos quimioterápicos na inibição da proliferação tumoral mamária através de pequenas modificações em um dos modelos estudados;

1.3 Organização da dissertação

Complementando a pequena introdução contendo os aspectos gerais do câncer apresentados no presente capítulo, a dissertação está organizada da seguinte forma:

- **Capítulo 2 - Biologia Tumoral**

Abordam-se brevemente alguns conceitos gerais da biologia tumoral, bem como

alguns conceitos e perspectivas clínicas e terapêuticas, aprofundando no tratamento quimioterápico, particularmente em relação à ação da droga que se pretende simular.

- **Capítulo 3 - Modelagem Matemática**

Descrevem-se alguns modelos matemáticos determinísticos para a representação do crescimento tumoral. São apresentados modelos empíricos clássicos bem como alguns modelos mecanicistas mais recentemente publicados.

- **Capítulo 4 - Resultados Numéricos**

Apresentam-se os resultados das simulações numéricas realizadas com os códigos desenvolvidos. Foram realizados diversos ajustes de parâmetros dos modelos implementados aos dados experimentais obtidos na literatura a fim de verificar a aplicabilidade dos mesmos.

- **Capítulo 5 - Conclusões**

Apresentam-se as conclusões gerais do trabalho desenvolvido e propostas para trabalhos futuros.

- **Apêndice A - Testes numéricos com a biblioteca PyDDE**

Apresentam-se alguns testes simples para a verificação da correta utilização do biblioteca PyDDE [26], utilizado no Capítulo 4 para a solução das equações diferenciais com atraso presentes nos modelos.

- **Glossário**

Por se tratar de um trabalho multidisciplinar, é apresentada uma lista de termos específicos das áreas tratadas neste trabalho com suas definições, a fim de facilitar a leitura do texto. Ao longo deste trabalho, os termos presentes no glossário estão grafados em negrito por ocasião de sua primeira utilização.

2 BIOLOGIA TUMORAL

Os **tumores** são originados a partir de células normais que acumularam **alterações genéticas** e **alterações epigenéticas** ao longo do tempo, através de um processo microevolutivo que ocorre durante anos ou décadas, ainda não completamente conhecido, chamado **processo oncogênico** [27, 28]. No processo oncogênico uma célula normal acumula uma série de mutações danificando o ácido desoxirribonucleico (**DNA**), ou seja, alterações aberrantes nos **cromossomos**, principalmente nos **genes** responsáveis pelo controle da divisão celular, conduzindo a formação de **neoplasias** [29, 30].

Estas mudanças no DNA podem ser decorrentes da influência de fatores genéticos da pessoa e de agentes externos classificados em 3 categorias de **carcinógenos** [5]:

- físicos (raios ultravioleta e radiação ionizante),
- químicos (componentes de poluentes do ar, da fumaça do tabaco, dos alimentos e da água),
- biológicos (decorrentes de infecções provocadas por vírus, bactérias e parasitas).

Na prática os tumores, ou neoplasias, correspondem ao crescimento celular não controlado; sendo classificados conforme suas características biológicas em dois tipos: benignos e malignos [31]. Os tumores benignos apresentam um crescimento organizado, geralmente lento, expansivo, e com **mitoses** raras; morfológicamente apresentam células bem diferenciadas semelhantes às do tecido que lhes deu origem. Apesar de não invadirem os tecidos vizinhos estes tumores podem comprimir os órgãos e tecidos adjacentes [18, 31]. Já os tumores malignos manifestam um maior grau de autonomia e apresentam um crescimento rápido, desorganizado, infiltrante e com um número elevado de mitoses; morfológicamente perdem as características dos tecidos que lhes originaram, apresentando células com graus variados de diferenciação; são capazes de invadir tecidos vizinhos e provocar metástases, podendo ser resistentes ao tratamento e causar a morte do hospedeiro [18, 31].

Câncer é a denominação genérica para os tumores malignos e apesar de apresentarem uma grande variedade têm um comportamento biológico semelhante [31]. O câncer é caracterizado também pelo descontrole da divisão celular resultando em um aumento

anormal do número dessas células, que também apresentam alteração da sua morfologia e especificidade celular [32, 33]. Os tumores malignos são denominados conforme sua origem embrionária, da seguinte forma [31]:

- **carcinomas**: quando for originário dos tecidos epiteliais de revestimento externo e interno;
 - **adenocarcinomas**: quando for originário dos tecidos epiteliais glandulares;
- **sarcoma**: quando for originário dos tecidos conjuntivos ou mesenquimais;
- **blastoma**: quando for originário de células blásticas.

Os tumores malignos sólidos (carcinomas e adenocarcinomas) são responsáveis por aproximadamente 80% de todos os casos de câncer e dentre estes, pela elevada incidência, destacamos os tumores mamários (adenocarcinoma mamário), estudados neste trabalho [31, 34].

Neste capítulo serão abordados alguns aspectos importantes para a compreensão evolutiva biológica e clínica do câncer mamário. Para um melhor esclarecimento referente às transformações celulares sofridas no processo neoplásico, na Seção 2.1 serão descritas algumas características das células, do seu processo de diferenciação e divisão celular. Já os aspectos dos fatores clínicos observados no diagnóstico que auxiliam a escolha de tratamento adotado serão apresentados na Seção 2.2, focando nos tratamentos quimioterápicos. Na Seção 2.3, descrevem-se as perspectivas de tratamento do câncer mamário.

2.1 Conceitos biológicos

Os tumores surgem a partir de uma única célula, sendo esta estrutura a unidade fundamental estrutural e fisiológica dos seres vivos [35, 36]. As células são compartimentalizadas morfologicamente em: citoplasma, constituído pela matriz celular e **organelas**; núcleo, onde as informações genéticas são armazenadas no DNA; e pelas membranas plasmática e nuclear, envolvendo respectivamente o citoplasma e o núcleo [36]. Muitos dos mecanismos necessários para a manutenção dos organismos vivos encontram-se no DNA, que determinam as características de uma espécie e de cada um dos indivíduos [35].

A reparação celular possibilita a sobrevivência dos organismos. Quando necessária a reposição celular, ocorre uma divisão da célula que se reproduz, originando duas células filhas [28, 36]. O ciclo de duplicação ou reprodução celular envolve processos de cópias e transferências da informação genética para a próxima geração, conhecido como **ciclo celular** [35]. O controle celular é atribuído às proteínas reguladoras do tamanho e número de células, controlando tanto o ciclo celular, quanto o crescimento e a apoptose celular, garantindo a **homeostase** do organismo através dos *feedbacks* que desempenham um papel fundamental neste ajuste [35, 37].

A Figura 2.1 ilustra a reprodução celular mitótica, que é resultado da duplicação de todo o conteúdo intracelular e na sua posterior divisão gerando duas novas células. Este ciclo celular de duplicação e divisão das células somáticas é dividido em duas grandes etapas: a interfase e a mitose [3, 35]. Na fase conhecida como interfase, a célula cresce duplicando seu material genético e suas organelas compreendendo as quatro fases de desenvolvimento do ciclo celular a G₀, G₁, S e G₂ [3]. Já na fase da mitose ocorre a divisão celular propriamente dita ou fase M [3, 36].

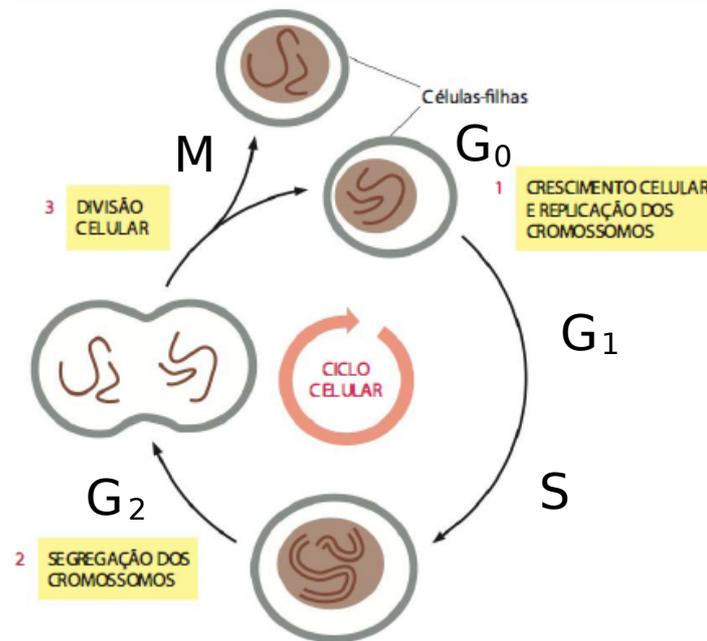


Figura 2.1: Representação do Ciclo Celular (adaptado de [35]). Ilustrando como as células somáticas se dividem em duas células filhas idênticas, e cada uma delas continuará a se dividir ciclicamente.

Os períodos de desenvolvimento do ciclo celular consistem em uma sequência organizada de eventos que permite a transmissão da informação genética para a próxima

geração de célula [35]. A fase G0 representa o momento no qual as células não estão em divisão, período de espera da sinalização das proteínas regulatórias para continuarem o ciclo [3]. A primeira fase do ciclo é a fase G1 caracterizada pela síntese de proteínas e de ácido ribonucleico (RNA). As fases intermediárias do ciclo são: a fase S onde ocorre a síntese do DNA e a fase G2 na qual as células se preparam para a mitose e prosseguem sintetizando proteínas e RNA. Finalmente na fase M acontece a divisão celular quando a célula mãe se separa em duas células filhas [3].

A sequência no ciclo de duplicação celular é controlada por uma rede complexa de proteínas reguladoras conhecida como sistema de controle do ciclo celular [35]. Este sistema de controle do ciclo celular é responsável por impedir a proliferação anormal durante este processo, sendo regulado por vias de sinalizações complexas com extensas interações entre elas [29, 30]. Porém, quando este sistema falha, podem ocorrer modificações no DNA resultando em uma célula anormal com aquisição de transformações genéticas. Estas alterações do DNA podem ser eliminadas a partir de repetidas duplicações ou serem acumuladas após estas duplicações e resultar em uma célula tumoral maligna [30]. A mutação em genes específicos, como os protooncogenes e os genes supressores do tumor, pode desempenhar um papel fundamental no surgimento do câncer [28].

Estas mutações no DNA podem modificar os genes protooncogenes que tornam-se oncogenes e estes promovem a produção excessiva de proteínas estimuladoras de crescimento, resultando em uma proliferação celular anormal. Ou podem modificar os genes supressores do tumor, que são inativados e conseqüentemente o controle da divisão das células tumorais e a apoptose são eliminados, favorecendo a progressão celular tumoral [28]. Portanto, a compreensão do comportamento de cada fase do ciclo celular possibilita o desenvolvimento de drogas anti-cancerígenas que visam especificamente as células em uma determinada fase do ciclo, com objetivo de atuar atrasando a progressão tumoral. Essas drogas são conhecidas como fase-específicas [3, 38].

O tecido humano sofre reparações celulares rápidas e contínuas, necessárias para manter sua arquitetura e funções ao longo do tempo, por intermédio de um processo extremamente regulado e sustentado por esta pequena população celular de longa vida com potencial de expansão extraordinária, conhecida como células tronco (CTs) [39]. Estas células expressam particularidades biológicas únicas de auto renovação e de diferenciação

em multi-linhagens [29, 40, 41]. O que distingue as células cancerígenas das células normais é a mutação das vias de regulação dos mecanismos homeostáticos responsáveis por manter o número de células, diretamente relacionado às CTs [29, 42].

As CTs podem se dividir em dois tipos [35, 43]:

- **Células tronco embrionárias:** responsáveis em gerar todos os tipos celulares do nosso organismo, com um potencial de **diferenciação celular** extraordinário, existentes na fase inicial do desenvolvimento embrionário.
- **Células tronco adultas:** responsáveis em repor células perdidas ou descartadas em grande número, repondo estas células especializadas após o processo de diferenciação celular, porém elas têm um potencial limitado de diferenciação celular, gerando apenas células de sua própria linhagem celular.

Tendo em vista que a maioria das ocorrências de câncer se apresenta após o desenvolvimento embrionário, no presente trabalho só serão consideradas as células tronco adultas.

As funções naturais desempenhadas por estas células correspondem à capacidade de perpetuar-se por meio da auto renovação e gerar células maduras através da diferenciação celular, variando seu potencial de desenvolvimento de acordo com sua localização [30, 34, 40]. As três principais funções características que determinam as CTs são [39]:

- a sua capacidade de diferenciação celular dando origem a uma descendente que, a partir de um processo de duplicação hierárquico, se diferencia e se especializa, gerando células heterogêneas;
- a sua particularidade celular fundamental de auto renovação formando novas células tronco com potencial idêntico para proliferação, expansão e diferenciação celular, mantendo assim células tronco no organismo;
- a sua habilidade do controle homeostático, equilibrando a auto renovação e a diferenciação celular de acordo com os estímulos ambientais e genéticos recebidos.

O método proliferativo das CTs pode originar células idênticas ou diferenciáveis (CDs) que, por sua vez, podem se diferenciar em células especializadas ou maduras (CMs), como ilustrado na Figura 2.2 [30]. No processo de auto renovação das CTs, elas se deslocam de

forma assimétrica ou simétrica originando pelo menos uma descendente idêntica[29]. O tipo de divisão é determinado por mecanismos intrínsecos durante a mitose que polarizam proteínas que orientam o **fuso mitótico** ao longo do ciclo celular [41].

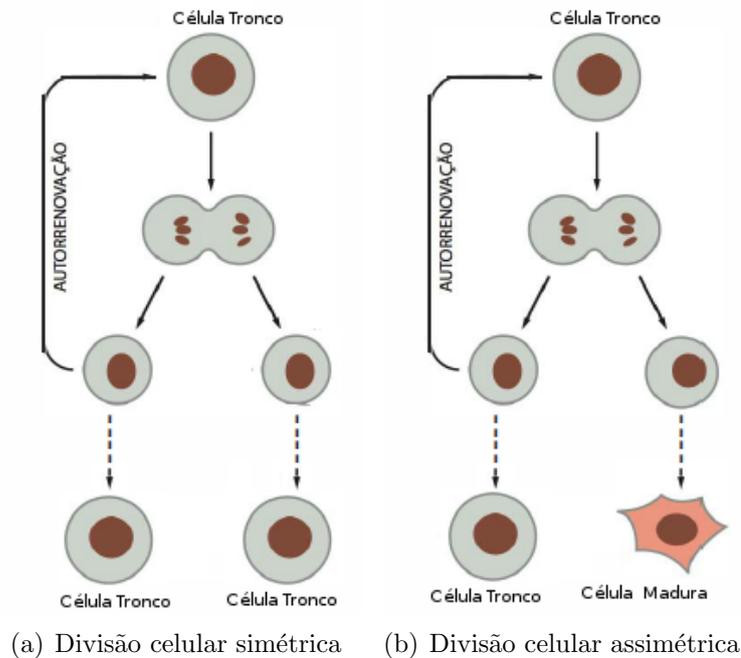


Figura 2.2: Esclarecimento da proliferação das CTs (Adaptada de [35]). Representação da divisão: (a) simétrica gerando duas CTs idênticas; (b) assimétrica originando uma CT idêntica e uma CD que sofrerá diferenciação celular.

Na auto renovação assimétrica a CT gera duas células filhas com diferentes destinos e com alternâncias no tamanho, na morfologia, na expressão gênica, no número de divisões e no potencial proliferativo [29, 41]. Apenas uma descendente herda as propriedades e características da célula mãe, devido à polarização do fuso mitótico garantindo que apenas esta célula terá o potencial de auto renovação [41]. Já a outra célula gerada, uma CD comprometida, seguirá o caminho da diferenciação celular [29, 41].

No processo de divisão das CTs, ocasionalmente ocorre a divisão simétrica, gerando duas células idênticas para aumentar o potencial de expansão celular, decorrente de perda destas células [29, 41]. No entanto, o mecanismo de auto renovação mais comum é o de divisão assimétrica assegurando o equilíbrio homeostático e mantendo o número de CTs no organismo [41].

Como as CTs são as únicas células nos tecidos com períodos de vida mais longos, são também mais suscetíveis a acumularem mutações iniciais que se amplificam nas células progenitoras e diferenciadas (ou maduras) com um tempo de vida mais curto [30, 39].

Esta peculiaridade sustenta a hipótese das CTs originarem os tumores, levando a várias implicações experimentais e clínicas [42]. Porém, devido a escassez de trabalhos com ensaios experimentais focados no estudo funcional destas células, tem-se um conhecimento limitado sobre a auto renovação nas CT [39]. Apesar de alguns avanços recentes na compreensão da regulação da auto renovação em resposta a sinais locais ou sistêmicos, este continua sendo um dos componentes da biologia destas células menos compreendidos [30].

O câncer pode se originar a partir de uma CT mutante que acumulou mutações ao longo das divisões de auto renovação [44], ou por alterações nos mecanismos moleculares que controlam a homeostase das CT normais [45]. Na primeira alternativa, conhecida como hipótese das células tronco cancerígenas (CTCs), uma célula pode gerar um pequeno grupo de células tronco cancerígenas capazes de iniciar e conduzir os tumores como proposto no trabalho de Al-Hajj [19].

Assim como as CTs normais, as células tumorais apresentam: capacidade de auto renovação, **telomerase ativa** (aumentam a capacidade proliferativa), vias de anti-**apoptose** (não ocorrer a morte celular) e de diferenciação celular (originando linhagens celulares diferentes), surgindo uma nova visão da proliferação celular tumoral [20, 40, 46, 47, 25]. Decorre destas características um novo modelo de desenvolvimento e progressão tumoral baseado na hipótese de CTCs [42, 44].

Os tumores mamários são caracterizados por diferentes populações de células neoplásicas, como identificadas e isoladas no trabalho desenvolvido por Al-Hajj et al. [19], que propôs um novo conceito de subgrupos celulares nos tumores mamários semelhantes às CT epiteliais mamárias [19, 48, 49]. Esta constatação foi feita através da caracterização e separação das células com alta atividade cancerígena utilizando marcadores (CD44 e CD24), que são moléculas que se ligam aos receptores de superfície celulares [19, 29, 48]. Após isolamento observou-se que as células do câncer mamário que expressam níveis elevados de CD44 e baixos níveis de CD24, possuíam capacidade de iniciar e evoluir os tumores [19]. Mais tarde, estas células com marcadores CD24- e CD44+ foram associadas às CTCs mamárias [19, 29, 48].

A hipótese de CTCs postula que estas células constituem uma minoria de células da população tumoral com divisões de auto renovação exercendo o papel de combustível no crescimento cancerígeno além de permanecerem em pacientes após o término do

tratamento. A hipótese prevê ainda que a erradicação do tumor somente será concluída após tratamentos direcionados à eliminação destas células [44]. Esta teoria é fundamentada na existência de uma hierarquia celular populacional nos tumores, análoga à que ocorre nos tecidos normais, exposta na Figura 2.3. Assim, os tumores se originam de uma única célula, porém, nem todas as células tumorais são idênticas, ocorrendo a heterogeneidade celular [30].

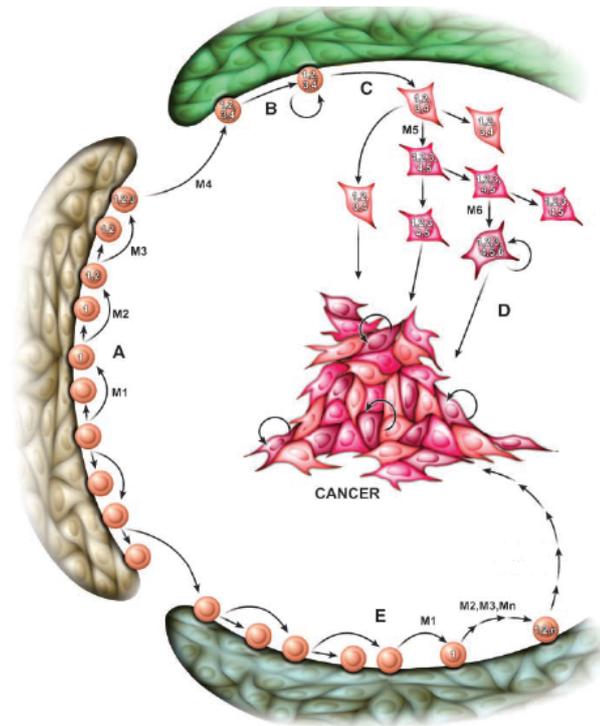


Figura 2.3: Possíveis rotas pelas quais as células tronco podem originar tumores (adaptado de [44]). Nestas rotas os M_1, M_2, \dots, M_n representam as mutações ocorridas neste processo de oncogênese.

Na Figura 2.3 temos a representação dos mecanismos potenciais de mutações pelos quais as células tronco podem carregar ao longo dos processos de auto renovação. As células tronco normais (A) mostram o armazenamento de mutações ocorridas no nicho verde ao longo do tempo. As células tronco (B) adquiriram mutações que propiciaram sua sobrevivência e auto renovação em um nicho alternativo, ativando a expansão populacional destas células neste ambiente. As células tronco (C), com mutações que facilitam a proliferação mesmo na ausência de um nicho, favorecem o surgimento de mutações adicionais que possibilitam a auto renovação (D). As células tronco modificadas (D) sofrem diferenciação celular preservando o potencial proliferativo. Já as células tronco normais (E) podem ser expostas a mutações e gerar células modificadas. Estas mutações

intercorrentes das auto renovações desordenadas em um nicho, dão origem às células precursoras do câncer [44].

A investigação da hipótese da CTC possibilita uma melhor compreensão do curso da doença e pode resultar em um direcionamento terapêutico mais bem sucedido [44]. Esta hipótese possibilita a proposição de diferentes modelos matemáticos quantitativos, na tentativa de reproduzir de forma simplificada as complexas interações biológicas envolvidas neste processo [50]. Estes modelos incorporam aspectos da dinâmica proliferativa tumoral [37] e possibilitam a consideração do efeito de tratamentos anti tumorais baseados nestas células específicas [25, 51, 52, 53].

De forma geral, a Figura 2.4 resume o que foi descrito nesta seção, apontando os principais fatores que levam à formação de uma mutação no DNA, após várias divisões celulares, acarretando o surgimento de uma célula tumoral.

O processo de carcinogênese ocorre gradativamente e passa por vários estágios [54]:

- **estágio de iniciação:** onde as células sofrem o efeito de um agente carcinógeno (oncoiniciador) que provoca a modificação no DNA;
- **estágio de promoção:** após as alterações no DNA, devido aos agentes carcinógenos (oncopromotor), a célula é transformada gradualmente em uma célula maligna;
- **estágio de progressão:** é caracterizado pela multiplicação descontrolada celular, onde a doença já está instalada e evolui até as primeiras manifestações clínicas.

2.2 Conceitos clínicos

Inicialmente, quando o paciente suspeita desta doença devido à detecção precoce ou exame físico (presença de nódulo), esta lesão deverá ser biopsiada [22]. Após o diagnóstico de câncer ser confirmado pelo resultado histopatológico, que favorece ao manuseio clínico do ponto de vista prognóstico e terapêutico, deve-se iniciar a anamnese focando principalmente no histórico familiar, comorbidades e fatores de risco [17, 22]. Além disto, exames para identificar os marcadores celulares podem prever o comportamento do tumor e são importantes na escolha do tratamento adequado do paciente [55, 56].

Para se determinar a melhor forma de tratamento e sobrevida dos pacientes, a União Internacional Contra o Câncer (UICC) desenvolveu um sistema de classificação

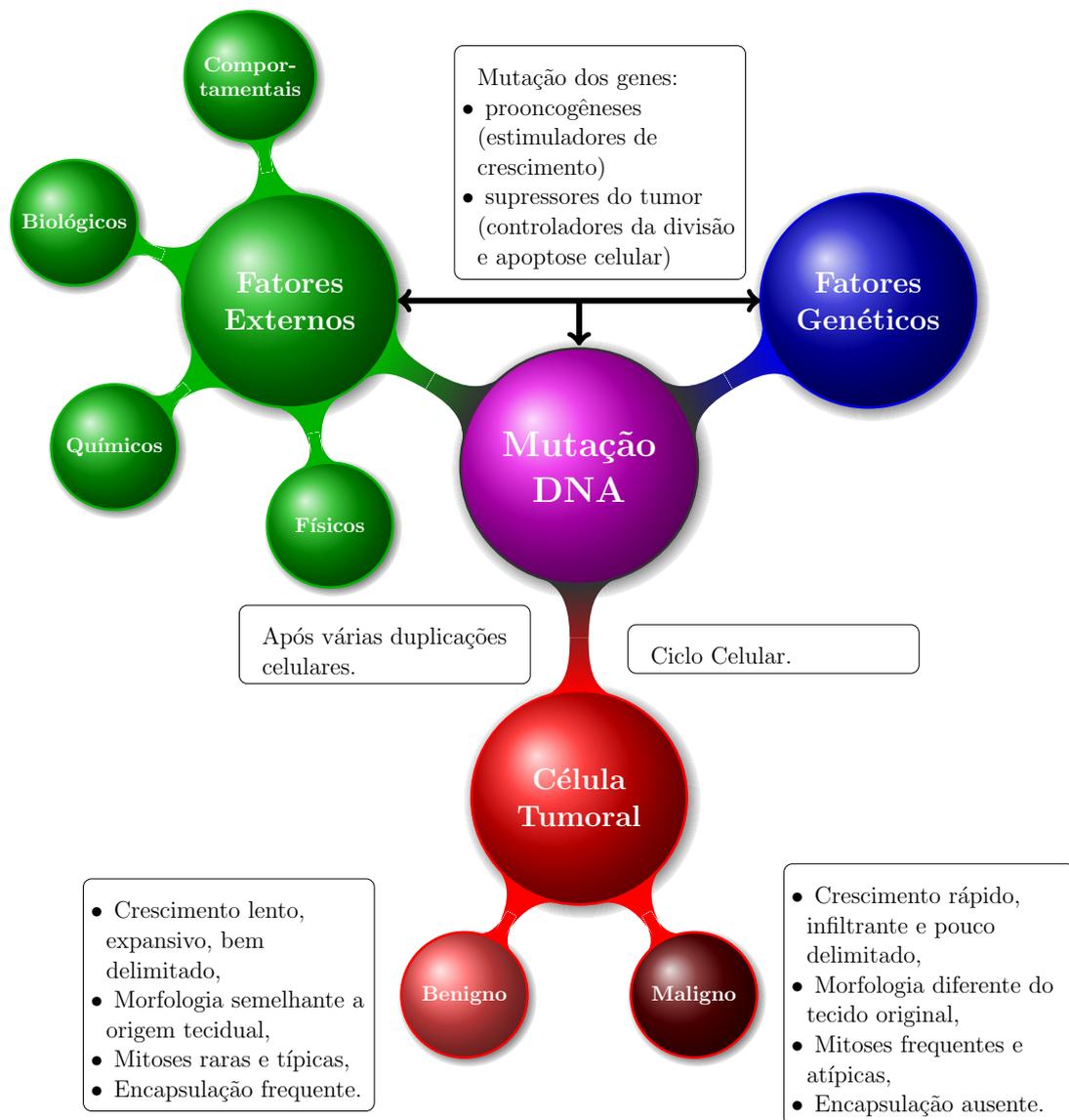


Figura 2.4: Diagrama dos fatores que levam a mutação do DNA e a geração de células tumorais benigna ou maligna.

da evolução tumoral. No Brasil este sistema de classificação é denominado estadiamento e conhecido como sistema TNM de classificação de tumores malignos [31]. Este sistema classifica os casos de câncer em grupos chamados estádios [57].

A classificação clínica do câncer é usualmente realizada a partir de três parâmetros [22, 57]:

- **T:** tamanho do tumor;
- **N:** acometimento linfonodal;
- **M:** metástase a distância.

A estas três letras são adicionados números que indicam a extensão da doença maligna (T0 a T4; N0 a N3; M0 a M1) [31, 57]. O estadiamento clínico classifica o câncer em função das diversas combinações possíveis do sistema TNM [17]. Já o estadiamento patológico baseia-se nos achados cirúrgicos e no exame anatomopatológico da peça operatória retirada após tratamento cirúrgico, grafado com a letra p antes das letras T, N e M [31].

Após o tumor ser classificado pelo estadiamento clínico, inicia-se uma ou o conjunto de três condutas de tratamento: cirúrgico, radioterápico e quimioterápico [22, 54]. Estas modalidades terapêuticas são geralmente ministradas em conjunto, variando apenas a ordem de sua indicação, de acordo com sua importância e do tipo de neoplasia maligna tratada [31]. A combinação das opções terapêuticas pode ter como objetivo a cura do paciente ou a atenuação dos sintomas [22].

O tratamento cirúrgico pode levar à remoção total do tumor, e caso não haja metástase este tratamento é muito eficaz [54]. Atualmente a cirurgia oncológica é realizada nas seguintes modalidades: cirurgia profilática, diagnóstica, curativa, paliativa, citorrredutora, endocrinocirurgia e reconstrutiva [58]. Os objetivos destas modalidades cirúrgicas no tratamento oncológico são:

- **cirurgia profilática:** remover tecido pré-maligno na tentativa de impedir que células com potencial de malignidade transformem-se em uma tumoral maligna;
- **cirurgia diagnóstica:** retirar amostras teciduais para realização de um diagnóstico histopatológico a fim de identificar o tipo de tumor (o grau e estágio), este procedimento é fundamental para o planejamento terapêutico;
- **cirurgia curativa:** tem por finalidade remover o tumor quando este está confinado a uma determinada área, é realizada quando se espera retirar toda a doença macroscópica.
- **cirurgia paliativa:** indicada quando a doença já se encontra disseminada, é indicada apenas para tratar as complicações da doença avançada, que põem em risco a vida do paciente ou que comprometem a sua qualidade de vida;
- **cirurgia citorrredutora:** é utilizada quando a remoção completa do tumor causaria muito dano a um órgão ou áreas circunvizinhas, logo é retirada a maior quantidade de massa tumoral possível, visando uma melhora na resposta a outras modalidades

de tratamento (quimioterapia e/ou radioterapia, na tentativa de eliminar as células neoplásicas residuais);

- **endocrinocirurgia:** esta cirurgia é realizada em menor frequência, para a complementação terapêutica nos tumores hormoniodependentes, como câncer mamário e da próstata.
- **cirurgia reconstrutiva:** realizada para restaurar a aparência ou a função de uma parte do corpo após uma cirurgia primária, com intenção curativa ou paliativa [58].

A radioterapia utiliza geralmente raios gama, radioisótopos, raios-x e prótons; além de equipamentos e técnicas variadas para irradiar as áreas tumorais [31, 54]. Este método de tratamento local ou loco-regional do câncer geralmente é ministrado após a cirurgia independente do tipo histológico, no intuito de aumentar a eficiência terapêutica [17, 22]. As finalidades da radioterapia estão relacionadas a seguir:

- **curativa:** com o objetivo de curar o paciente, geralmente é utilizada a dose máxima que pode ser aplicada na área tratada;
- **pré-operatória (prévia, neoadjuvante, citorrredutora):** reduz o tumor para facilitar a principal modalidade de tratamento, a cirurgia;
- **pós-operatória ou pós-quimioterapia (profilática ou adjuvante):** realizada após o tratamento cirúrgico ou quimioterápico para esterilizar os possíveis focos microscópicos do tumor;
- **paliativa:** tem por objetivo o tratamento local do tumor primário ou de metástase, geralmente utilizando doses menores que a máxima permitida na área, não influencia a taxa da sobrevida global do doente [31].

Terapias quimioterápicas anti-neoplásicas são indicadas para o tratamento de doenças malignas, e caracterizada como um tratamento sistêmico, ou seja, que atua em todo o corpo, diferente da cirurgia e da radioterapia [47, 58]. Muitas das vezes, esta terapia se torna a melhor forma de tratamento, pois pode ocorrer de algumas células tumorais se desprenderem do tumor primário (sítio primário) e migrar para outros tecidos (metástases ou sítios secundários) [58]. Ela pode ser ministrada em combinação com a cirurgia e radioterapia, e classificada em:

- **curativa:** utilizada com o objetivo de se conseguir a eliminação e o controle do crescimento e da infiltração de células tumorais;
- **paliativa:** visa reduzir a massa tumoral, os sinais e sintomas que comprometem a capacidade funcional do paciente, não tem qualquer finalidade curativa, é utilizada apenas com a finalidade de melhorar a qualidade da sobrevida do paciente e aumentar a sobrevida do mesmo;
- **adjuvante:** realizada após o tratamento principal (cirúrgico ou radioterápico) é realizada com o objetivo de esterilizar células residuais locais ou circulantes, diminuindo a incidência de metástases à distância;
- **neoadjuvante:** realizada antes da cirurgia ou radioterapia, indicada para se obter a redução parcial do tumor visando permitir uma complementação terapêutica do tratamento principal de forma menos invasiva [58, 59].

O tratamento sistêmico quimioterápico consiste no emprego de substâncias químicas, isoladas ou em combinação (poliquimioterapia), com o objetivo primário de destruir as células neoplásicas e preservar as células normais [47, 54]. A administração destes medicamentos é feita em intervalos regulares conforme o esquema terapêutico estabelecido [18]. Entretanto, devido à ação da grande maioria dos quimioterápicos serem não específicos, eles lesam tanto as células tumorais quanto as normais, principalmente as células de crescimento rápido (gástricas, capilares e imunológicas) [54]. Porém, acarreta um dano maior nas células tumorais que estão em processo metabólico mais frequente que as células normais [59].

A grande maioria das drogas visam interferir especificamente em um determinado estágio de desenvolvimento do ciclo celular [3]. Assim, muitos fármacos quimioterápicos eficazes contra o câncer, atuam principalmente nas enzimas ligadas a proliferação celular em uma determinada fase do ciclo [54, 59]. Existem também, outros tipos de fármacos quimioterápicos, que exterminam as células tumorais independente de estarem em uma das fases do ciclo celular [54]. A partir dessas aplicações, os quimioterápicos são classificados conforme a sua atuação sobre o ciclo celular [54, 58, 59]:

- **ciclo-inespecíficos:** atuam nas células que atravessam ou não o ciclo, ou que estão de repouso na fase G₀;

- **ciclo-específicos:** agem somente nas células em processo de proliferação, ou seja, encontram-se no ciclo celular;
- **fase-específicos:** sua ação está ligada a determinada fase do ciclo celular.

O protocolo terapêutico adotado depende da extensão do tumor, da identificação do órgão acometido e do seu estadiamento clínico e patológico, além dos resultados dos marcadores tumorais, como ilustrado na Figura 2.5 [31, 56, 60]. Os marcadores tumorais são substâncias produzidas primariamente pelo tumor ou secundariamente pelo paciente em resposta ao tumor [56]. Estes marcadores são macromoléculas (proteínas, antígenos de superfície celular, enzimas e hormônios) presentes no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos [56, 60]. A identificação da presença de marcadores tumorais pode ser útil no manejo clínico dos pacientes, auxiliando nos processos de diagnósticos, tratamento e prognóstico da patologia [60].

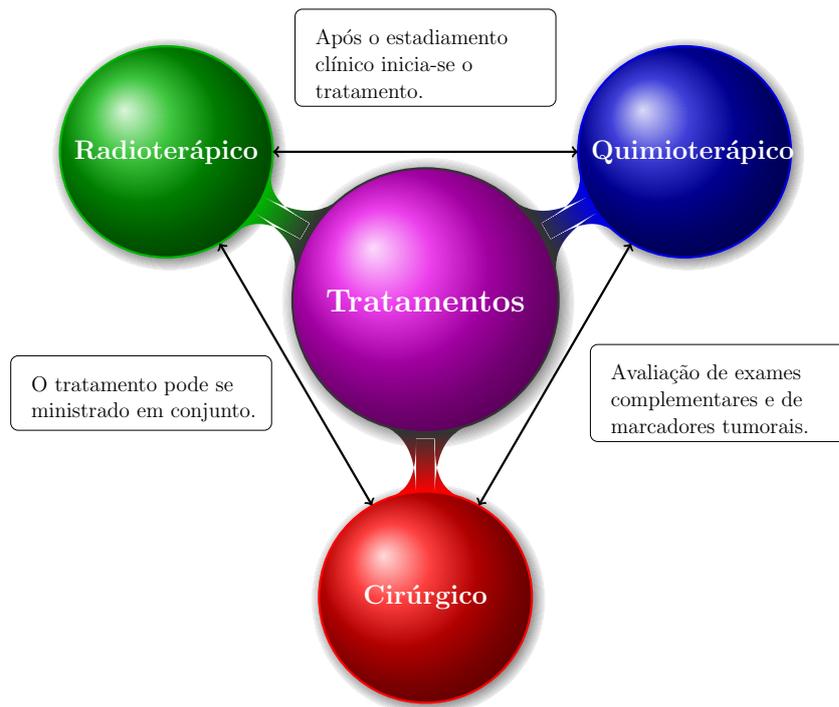


Figura 2.5: Diagrama dos tipos de tratamentos estabelecidos após o estadiamento clínico.

2.3 Perspectivas de tratamento do câncer mamário

No caso do câncer mamário, o curso clínico e terapêutico dependem das características específicas do tumor e da resposta do paciente ao tratamento [55]. O câncer mamário é caracterizado por desregulação da proliferação e apoptose celulares, desaparecimento de células mioepiteliais, transformação epitélio-mesênquima, instabilidade genômica (mutações, deleções, ampliações, rearranjos cromossômicos), perda da organização e compartimentalização [61]. Estes tumores são diagnosticados clinicamente após exames histológicos e da expressão de marcadores tumorais específicos [34]. Pois vários fatores morfológicos, histopatológicos, fenotípicos e genéticos estão associados ao curso desta doença. Além disto, as condições que influenciam a evolução desta patologia são: diagnóstico precoce, estadiamento, idade e fatores étnicos e sociais que podem provocar manifestações clínicas e prognósticas diferentes [62, 63]. Uma melhor compreensão destes fatores e condições pode ocasionar um diagnóstico de lesões iniciais e propiciar tratamentos mais eficientes [13].

Os fatores preditivos e prognósticos clássicos do câncer mamário como: TNM (tamanho primário do tumor, condição dos **linfonodos** axilares), tipo e grau histológico, marcadores tumorais (expressão de receptores hormonais e superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2)), são os mais usados na prática clínica e auxiliam as decisões terapêuticas [55, 64]. As Figuras 2.6, 2.7 e 2.8 exemplificam a classificação TNM do câncer mamário, que classificam o tumor no estadiamento clínico da doença [18].

A Figura 2.6 apresenta como a extensão do volume tumoral pode ser classificada, e sua avaliação é muito importante para o estadiamento correto dos pacientes [55, 64]. Já a Figura 2.7 mostra o comprometimento dos linfonodos regionais, ou seja, aqueles localizados no mesmo lado do tumor mamário, que também são importantes no estadiamento dos pacientes indicando início de terapia sistêmica [18, 55]. Por fim, a Figura 2.8 indica as possibilidades de metástases do câncer mamário [18].

O tipo histológico confere diferentes comportamentos biológicos e agressividade tumoral. As formas mais comuns de cânceres mamários são de dois tipos: carcinoma ductal infiltrante (CDI) e carcinoma lobular infiltrante (CLI) [55, 56]. O CDI é o tipo mais frequente observado em mais de 90% dos casos, já o CLI é o segundo tipo mais comum, observado em 5% a 10% dos casos [22]. O grau histológico indica o potencial de

T (tumor primário)

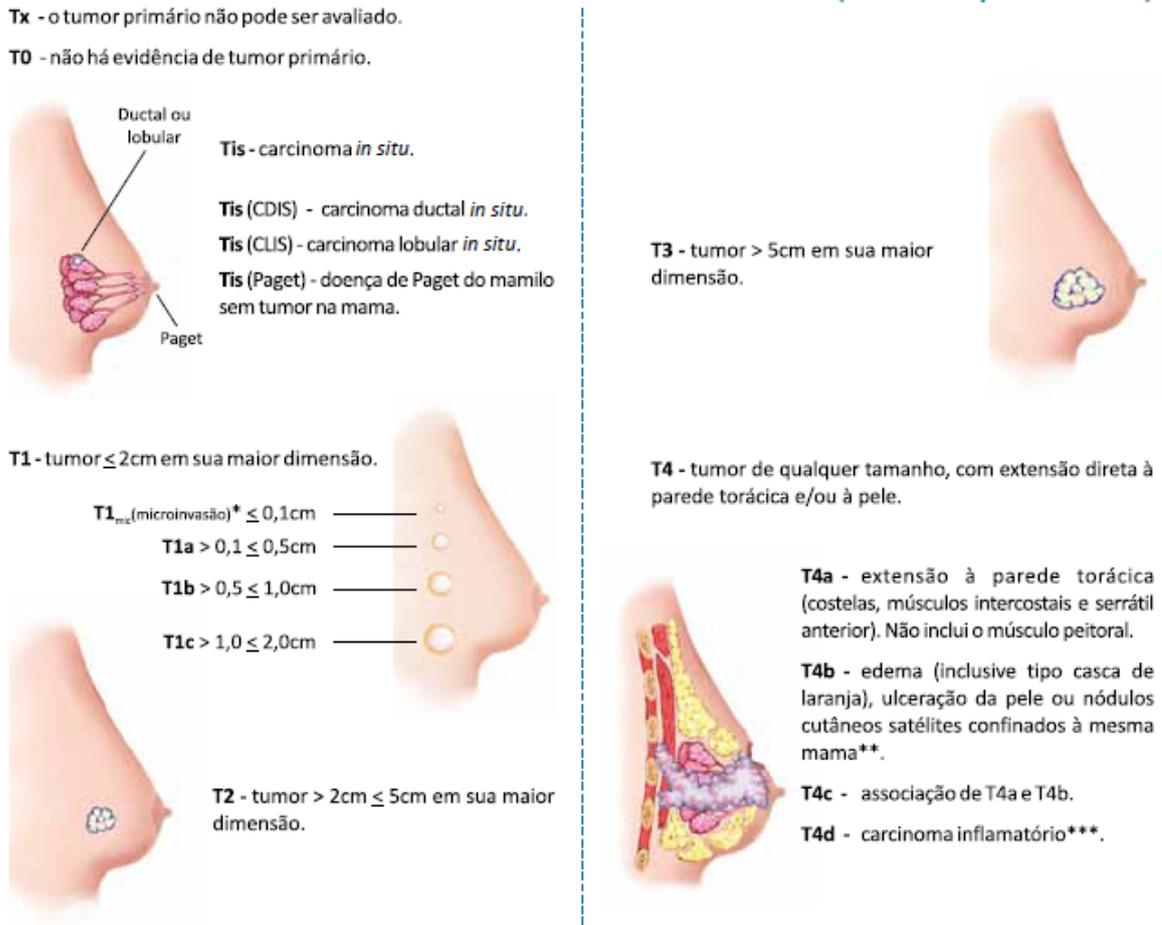


Figura 2.6: Tamanho do tumor primário, adaptado de [18].

* Microinvasão: invasão das células tumorais para tecidos adjacentes, ultrapassando a membrana basal

** Invasão da derme

*** Carcinoma inflamatório: alterações cutâneas, lesões inflamatórias e frequentemente sem massa subjacente

malignidade do tumor e indica também a capacidade de desenvolvimento de metástase [56].

Os marcadores tumorais dos receptores hormonais e HER2 são determinantes para a avaliação do prognóstico do câncer mamário [55, 56]. Os receptores hormonais são proteínas que se ligam aos hormônios circulantes. No câncer mamário destacamos os receptores de estrogênio e progesterona denotados por RE e RP, respectivamente [56]. O RE fornece o índice de sensibilidade endócrina ao tratamento, já o RP é diretamente dependente da presença do RE, e a superexpressão do HER2 indica um comportamento mais agressivo do tumor e de pior prognóstico [55, 65].

Neste trabalho exploramos a hipótese das CTCs e a ação de drogas alvo envolvendo o HER2. Tanto as CTs normais quanto as tumorais mamárias apresentam o receptor HER2 [21, 38], porém a ação do HER2 oncogênico está associada à iniciação, progressão,

N (linfonodos regionais)*

Nx - linfonodos regionais não podem ser avaliados (ex.: por terem sido previamente removidos).

NO - linfonodos regionais sem sinal(ais) de metástase(s).

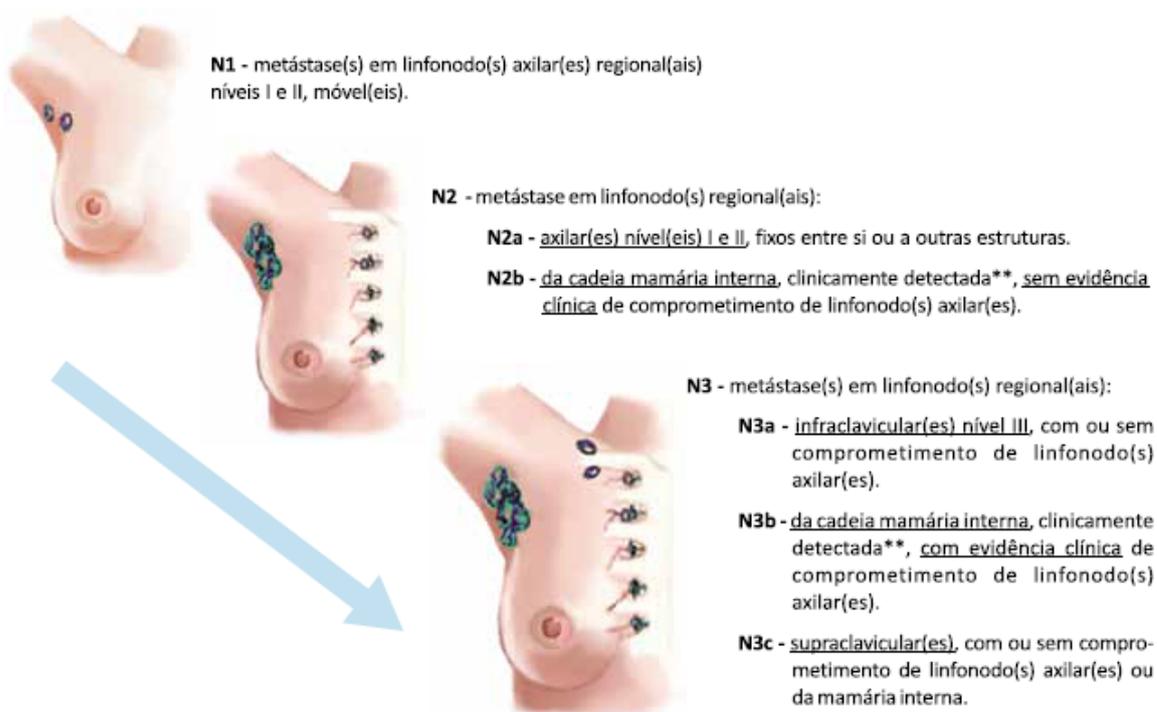


Figura 2.7: Comprometimento dos linfonodos regionais, adaptado de [18].

* Linfonodo regional ou homolateral: localizado do mesmo lado do tumor mamário

** Metástase clinicamente detectada: detectadas por exame clínico ou por estudo de imagens, com suspeita de malignidade, identificada por exame citológico

recorrência e metástases dos tumores [25, 48, 66]. Salienta-se que a resistência terapêutica ocorre quando uma droga é eficaz e torna-se ineficaz no curso do tratamento anti-neoplásico, permitindo uma retomada o crescimento do tumor mamário [3]. Esta resistência à quimioterapia pode estar associada às CTCs mamárias por meio das vias de sinalização celular no processo de auto renovação [67]. As CTCs mamárias sobreviventes a pressão seletiva exercida pelos medicamentos podem transmitir esta insensibilidade para suas descendentes, promovendo uma evolução tumoral mais agressiva [67].

O HER2 pertence à família dos receptores localizados nas proteínas transmembranas tirosina quinase [65, 68]. Tais receptores se ligam ao fator de crescimento epidérmico (EGF), responsáveis por mediar e estimular os processos de divisão celular das células epiteliais normais e tumorais [35, 65, 68]. No tratamento de pacientes com câncer mamário HER2+, o uso de drogas alvo visando o bloqueio do HER2-oncogênico aumenta a efetividade terapêutica [66, 69]. As drogas alvo anti-HER2 são de dois tipos: anticorpos

M (metástases a distância)

M0 - ausência de metástase a distância

M1 - metástase a distância. Esta categoria pode ser adicionalmente especificada de acordo com as seguintes localizações, entre outras:

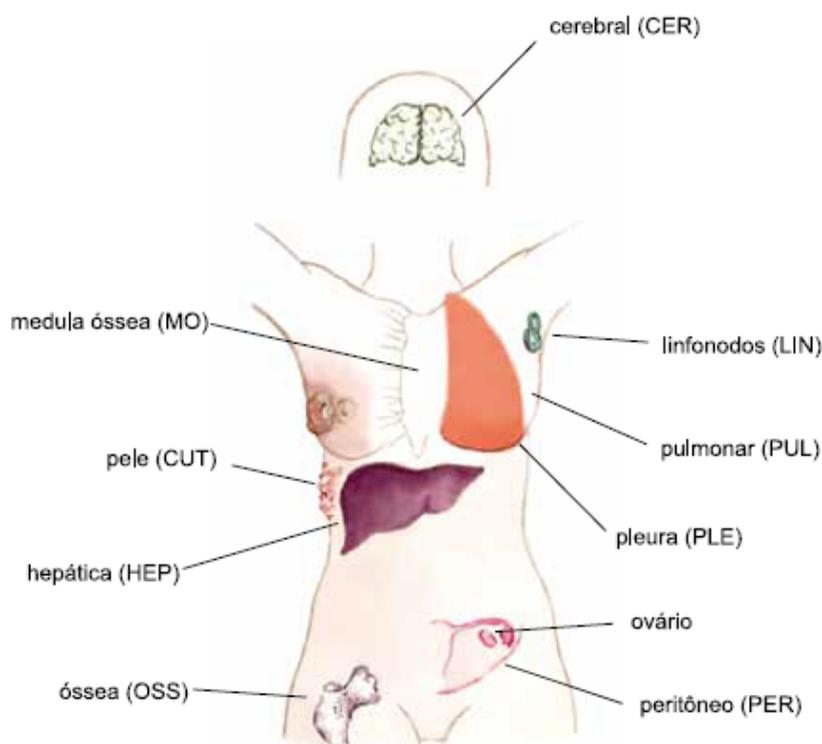


Figura 2.8: Metástases, adaptado de [18].

monoclonais (por exemplo, Trastuzumab) e inibidores de tirosina-quinase (por exemplo, Lapatinib) [69].

Os marcadores tumorais HER2 tornaram possível a separação das CTCs mamárias, permitindo também uma análise dos mecanismos moleculares envolvidos no processo evolutivo tumoral mamário nestas células [67]. Análises clínicas investigando a proporção das CTCs mamárias nestes tumores encontraram uma correlação com o mau prognóstico nesta patologia [66, 67]. Isto implicou na compreensão da dinâmica do crescimento tumoral mamário e acarretou na importância de se produzir novas drogas e estratégias quimioterápicas aplicadas no tratamento destas doenças [19, 29, 40, 48, 46]. Portanto novas terapias que visam especificamente as CTCs mamárias são necessárias, incluindo terapias com drogas alvo direcionadas para estas células [67, 70].

Atualmente terapias usando drogas alvo (como o Lapatinib), que atuam

especificamente nas CTCs mamárias, em mulheres com câncer mamário avançado HER2 positivo, resultam em uma melhora na sobrevida livre da doença, ou seja, diminuem as chances de recidivas desta patologia [21, 66]. O marcador HER2, também denominado c-erbB-2 ou HER2/neu, quando presente nas células tumorais indicam um agravamento da doença e possibilidade do desenvolvimento de metástase [13]. O medicamento Lapatinib tem seu princípio ativo em uma molécula pequena que se liga ao sítio ativo da proteína tirosina quinase do receptor de membrana HER2, após esta ligação inibe a cascata catalítica deste receptor, como ilustrado na Figura 2.9 [38, 51, 65, 68, 69].

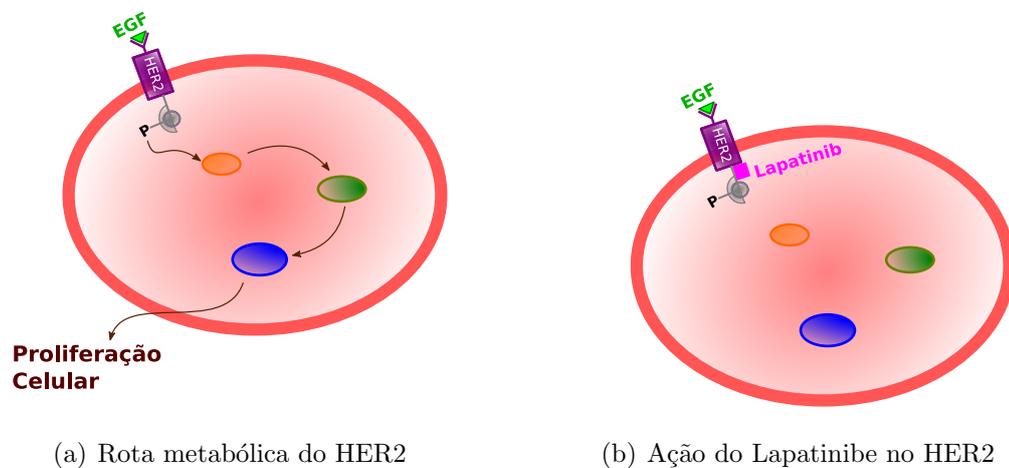


Figura 2.9: Esquema com a sinalização metabólica do HER2 e ação inibitória do Lapatinibe, adaptado de [65, 68].

A Figura 2.10 representa os passos a serem adotados na rotina clínica de pacientes diagnosticadas com câncer mamário, ou seja este diagrama apresenta um resumo das medidas adotadas no curso clínico desta doença, que foram descritos nas Seções 2.2 e 2.3.

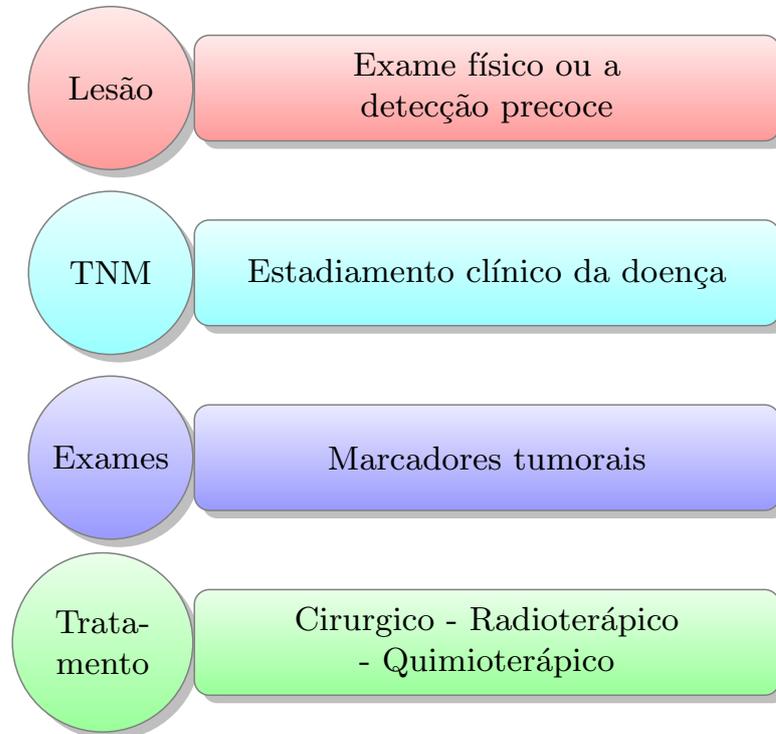


Figura 2.10: Diagrama do curso clínico do câncer mamário.

3 MODELAGEM MATEMÁTICA

Os modelos matemáticos surgem como uma forma de representação das características de um fenômeno estudado, através da linguagem matemática, que possibilita manter o possível da complexidade e tornar este problema mais tratável [71]. A modelagem matemática oferece uma vasta gama de possibilidades na representação de diversos fenômenos, oriundos das mais diversas áreas de conhecimento. Os modelos matemáticos resultantes podem ser classificados em relação à diversas características, por exemplo de acordo com a consideração ou não da evolução temporal, a dimensão espacial e a consideração de fatores aleatórios [1]. Como exemplo, podemos citar os modelos desenvolvidos no Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional da Universidade Federal de Juiz de Fora tratando da eletrofisiologia cardíaca [72, 73], da coagulação sanguínea [74] e do sistema imunológico [75, 76].

A modelagem matemática tumoral é um tema antigo e tem sido bastante estudado. Em termos gerais existem três grandes áreas para a aplicação de modelos na pesquisa do câncer [77]:

- i) modelagem epidemiológica no contexto estatístico, uma das primeiras metodologias e mais bem sucedidas na pesquisa do câncer usando estatísticas disponíveis a partir do registro da incidência de casos criando modelos descritivos para os dados coletados;
- ii) modelagem evolutiva da iniciação à progressão do câncer em um indivíduo, através de modelos empíricos, por meio de equações da dinâmica populacional, aplicados para estudar o câncer e ajudar na compreensão do comportamento coletivo da população de células cancerosas;
- iii) modelagem mecanicista do crescimento tumoral avascular e vascular, modelos matemáticos construídos a partir das relações causais associadas aos processos biológicos que ocorrem nos tecidos neoplásicos para descrever o crescimento tumoral.

Os primeiros modelos matemáticos desenvolvidos para a descrição dos tumores representam a evolução da massa de tumores sólidos com o passar do tempo através de equações diferenciais ordinárias (EDOs), desprezando os efeitos espaciais [33, 78].

Estes modelos recaem em equações simples que descrevem de forma satisfatória o comportamento temporal das alterações do volume tumoral além de possibilitar a comparação da resposta do tumor a diferentes protocolos quimioterápicos [78].

Os modelos fenomenológicos ou empíricos são orientados por dados, já os modelos mecanicistas ou semi-empíricos são desenvolvidos a partir de relações de causa e efeito entre as variáveis do modelo que representam quantidades envolvidas na evolução do fenômeno e levam ao comportamento observado [71].

Neste capítulo é apresentada uma revisão de alguns modelos matemáticos do crescimento tumoral, com especial interesse no caso dos tumores mamários. Na Seção 3.1 abordam-se algumas implicações da modelagem matemática tumoral na compreensão teórica, clínica e terapêutica desta patologia. Nas Seções 3.2 e 3.3 são descritos alguns modelos empíricos e mecanicistas, relacionados com dinâmicas populacionais de células tumorais presentes na literatura.

3.1 Modelagem matemática tumoral

Nas últimas décadas, observamos um grande avanço no desenvolvimento de modelos matemáticos para representar a evolução tumoral, baseados na construção conceitual da dinâmica progressiva do tumor, em especial do câncer mamário [79, 80]. Tais modelos representam os processos do câncer referentes ao início do tumor, tumor primário, metástase, dormência e criação de sítios secundários [81]. Um dos aspectos que tornam a modelagem matemática fundamental para a compreensão deste tipo de fenômeno se deve ao fato de que o curso natural desta patologia é impulsionado por microeventos e processos críticos relacionados à resposta do paciente ao tratamento que em grande parte não são variáveis clínicas observáveis [81].

do crescimento tumoral mamário pode direcionar a intervenção clínica e terapêutica no paciente [82]. Diante disto, a modelagem matemática tumoral gera uma grande perspectiva na medida em que ao assimilar as complexas relações biológicas envolvidas no avanço do câncer poderá oferecer modelos eficientes para a previsão do comportamento tumoral ao longo do tempo [1, 79]. Estes modelos podem ser promissores no que diz respeito ao desenvolvimento de orientações clínicas, estratégias terapêuticas mais bem sucedidas [79, 82], a métodos de rastreamento mais eficazes [2] e a gerar uma melhoria na

expectativa da qualidade de vida dos pacientes [24, 83].

Por outro lado, os modelos matemáticos não necessitam levar em conta todos os fenômenos envolvidos na patologia para servirem como ferramenta útil, pois estas previsões levam a progressos empíricos e teóricos [84]. A estratégia geralmente utilizada para modelar um fenômeno é diminuir a complexidade existente por meio de simplificações que se justificam na medida que o modelo resultante continue servindo ao seu propósito de ajudar a compreender e solucionar problemas [71]. Uma das partes mais difíceis do processo de modelagem é escrever as equações matemáticas que representam um fenômeno, partindo de hipóteses simples e avançando para as hipóteses mais específicas através de adaptações e sofisticções das equações do modelo [84].

3.2 Modelos empíricos

Os modelos empíricos ou fenomenológicos são equações oriundas de ajustes a dados experimentais de células tumorais [71]. Estes modelos permitem após sua implementação, simular e acompanhar simplificadaamente os complexos processos biológicos envolvidos na evolução tumoral [79, 85]. Uma série de modelos empíricos que representam através de equações matemáticas o comportamento dos estágios iniciais tumoral, desprezando algumas características como os efeitos espaciais e a heterogeneidade celular [78, 86].

Os modelos desenvolvidos inicialmente procuravam uma forma de representar o comportamento dos dados experimentais laboratoriais, simulando apenas a fase inicial do câncer [87]. Estes modelos foram desenvolvidos a partir de equações diferenciais de crescimento populacional, que apesar de sua simplicidade, formam a base da modelagem biológica aplicada [80, 88]. Estas equações visam captar as principais características para a progressão do câncer usando um pequeno número de parâmetros ajustáveis [88]. Por outro lado, estas equações possibilitam simulações com condições iniciais variadas, permitindo a descrição comportamental dos diferentes tamanhos tumorais diagnosticados [33, 87]. A aplicação de modelos com conceitos matemáticos simples para fenômenos populacionais de células tumorais descritos por EDOs ajustam-se bem aos dados experimentais observados [84, 89].

As origens destes modelos populacionais estão associadas aos nomes de Malthus [90], Verhulst [91], Montroll [92], Gompertz [23] e Bertalanffy [93]. Tais modelos tratam do

crescimento de uma única espécie de população, e a variável de interesse é o número ou volume de células tumorais [47, 84, 89]. A equação de Malthus considera um crescimento ilimitado e nas equações de Verhulst, Montroll e Gompertz o crescimento tumoral é limitado em função da capacidade de suporte do meio [47, 87]. Já o modelo de Bertalanffy considera a capacidade energética do metabolismo fisiológico [1, 86]. A maioria dos outros modelos que levam em consideração a capacidade de carga são derivados de pequenas modificações do modelo logístico ou de Verhulst [94].

3.2.1 Modelos populacionais homogêneos

O processo de crescimento populacional celular tumoral mamário pode ser modelado simplificadaamente usando apenas uma EDO [95]. Através de modelos que representam o comportamento macroscópico da proliferação celular por meio de uma variável de interesse [47, 96]. Porém, existe uma grande dificuldade em estimar o tamanho tumoral devido às variações celulares existentes dentro do tumor, quando se proliferam ou morrem [84, 85]. A evolução populacional celular tumoral pode ser representada pela relação [85]:

A variação do número de células vivas ao longo de um intervalo de tempo é igual à diferença entre o número de células criadas e mortas ao longo do intervalo de tempo.

O crescimento tumoral intrínseco depende do número de células que se reproduzem e morrem em um intervalo de tempo Δt , que pode representar uma fração da duração do tempo do ciclo celular e da apoptose celular [85]. Para melhor denotar a relação acima dois parâmetros são introduzidos:

$$\text{Variação do número de células} = n(N(t))\Delta t - m(N(t))\Delta t,$$

em que n e m são parâmetros positivos e respectivamente associados à reprodução e à morte celular, onde o evento proliferativo aumenta o número de células e o evento de apoptose celular diminui o número de células [85].

O número de células pode ser representado pela variável N , onde podemos observar o comportamento celular em t e $t + \Delta t$, dado pela seguinte relação:

$$N(t + \Delta t) - N(t) = (n - m) N(t)\Delta t, \quad (3.1)$$

Dividindo-se ambos os membros da Eq. (3.1) por Δt se obtém:

$$\frac{N(t + \Delta t) - N(t)}{\Delta t} = (n - m)N(t). \quad (3.2)$$

Considerando que o número de células pode variar continuamente ao longo do tempo, pode-se considerar o limite da equação (3.2) quando o intervalo de tempo considerado tende a zero, obtendo-se a seguinte EDO:

$$\frac{dN(t)}{dt} = (n - m)N(t). \quad (3.3)$$

Esta equação pode ser empregada para descrever matematicamente, na média, os fenômenos de crescimento populacional das células tumorais, ou seja, pode representar a taxa de variação da população celular neoplásica no interior do tumor ao longo do tempo [84, 89, 85].

Ao aplicarmos na Equação (3.3) um tempo inicial $t = 0$, e uma população inicial $N(0) = N_0$, identificamos três possibilidades para a evolução do tamanho tumoral, em um determinado instante [85]:

- (i) se $n = m$ a população celular tumoral permanece com um comportamento estável, ou seja $dN(t)/dt = 0$;
- (ii) se $n > m$, logo $dN(t)/dt > 0$, a população de células tumorais aumenta continuamente, onde $n - m$ representa a taxa que produz o crescimento líquido de $N(t)$;
- (iii) e se $n < m$ conseqüentemente $dN(t)/dt < 0$ levando a população celular tumoral a uma diminuição monótona.

Podemos reduzir o número de parâmetros da Equação (3.3) agrupando n e m em um único parâmetro, que pode ser considerado dependente do total da população N , onde consideramos $F(N) = n - m$. Substituindo esta função na Equação (3.3), temos:

$$\frac{dN(t)}{dt} = F(N)N(t), \quad (3.4)$$

onde $F(N)$ é uma função que representa a taxa de crescimento relativo tumoral [84, 85]. Como dito antes se $F(N) < 0$ então a população celular diminui, se $F(N) = 0$ a população celular inicial permanece constante, e se $F(N) > 0$ a população celular aumenta [85].

Diferentes considerações podem levar a diferentes funções $F(N)$, que aplicadas na Equação (3.4) caracterizam os diversos modelos populacionais. Alguns deles serão discutidos a seguir com a formulação de suas respectivas equações diferenciais e soluções analíticas [94].

3.2.2 Modelo de Malthus

Thomas Robert Malthus, economista inglês, publicou em 1798, o livro “*An Essay on the Principle of Population as it Affects the Future Improvement of Society*”, no qual afirmava que a população, quando não controlada, aumenta numa proporção geométrica [86, 90]. Em seu trabalho, Malthus não formulou matematicamente seu modelo populacional, no entanto, mais tarde, a representação deste modelo recebeu o seu nome [86, 89, 94]. O modelo de Malthus considera a seguinte função $F(N)$:

$$F(N) = \alpha, \quad (3.5)$$

em que α representa uma taxa de crescimento intrínseco celular constante [84, 85].

Substituindo a função (3.5) na Equação (3.4), temos:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \alpha N(t), \quad (3.6)$$

Neste trabalho vamos considerar $\alpha > 0$, o tempo inicial $t_0 = 0$, a população $N(t_0) = N_0$ a condição inicial, isto é, o número de células tumorais a princípio presentes no interior do tumor [84, 85]. A Equação (3.6) e a condição inicial acima definem um problema de valor inicial (PVI), cuja solução é:

$$N(t) = N_0 e^{\alpha t}, \quad (3.7)$$

logo o número de células $N(t)$ apresenta um comportamento exponencial crescente se $\alpha > 0$, decrescente se $\alpha < 0$ e constante se $\alpha = 0$ dentro dos tumores sólidos [78, 84].

O modelo de crescimento da Equação (3.7) é conhecida como Lei de Malthus ou modelo exponencial [78, 84, 90]. Este modelo é um dos modelos mais simples utilizados na modelagem tumoral fornecendo uma representação suficientemente precisa dos estágios iniciais avasculares [47, 78].

A equação (3.7) prediz um crescimento ilimitado não havendo restrições para este

aumento tumoral, assumindo-se que todos os fatores vitais para a proliferação tumoral estão disponíveis em abundância [78]. Como se sabe, a duplicação celular depende do fornecimento de recursos vitais que são limitados, isto implica que α não é constante no tempo [84]. Portanto esta discrepância entre o crescimento exponencial tumoral e capacidade de oferta dos elementos vitais não pode ser desprezada [78].

3.2.3 Modelo de Verhulst

Pierre-François Verhulst, matemático belga, publicou em 1838 “*Note on the law of population growth*”, no qual propôs um modelo matemático para a dinâmica de crescimento populacional até um limite máximo sustentável [86, 94]. Em seu modelo também conhecido como modelo logístico, Verhulst considera que a população não pode crescer geometricamente por um longo período, devido a limitações na disponibilidade de recursos naturais essenciais para sobrevivência (como espaço, alimentos), estas limitações se traduzem em uma capacidade de suporte do sistema, isto é, o crescimento populacional tende a se estabilizar ao longo do tempo [89, 94].

O modelo de Verhulst aplicado ao crescimento tumoral considera que um conjunto complexo biológico interfere diretamente no aumento do volume tumoral, influenciando o tempo de duplicação celular através de modificações no ciclo e na apoptose celular [80]. Estas alterações da taxa de crescimento intrínseco tumoral ao longo do tempo, podem ser atribuídas ao resultado da competição mútua entre as células tumorais N (por nutrientes, espaço e oxigênio, por exemplo). Estas variações podem ser representadas pela introdução de uma taxa de crescimento intrínseco, $F(N)$ que varia linearmente com o tamanho da população tumoral [1, 94], dada por:

$$F(N) = \alpha \left(1 - \frac{N(t)}{K} \right), \quad (3.8)$$

onde o parâmetro K refere-se a capacidade de suporte do sistema biológico [78, 85, 96].

Substituindo a função (3.8) na Equação (3.4), obtemos:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \alpha N(t) \left(1 - \frac{N(t)}{K} \right). \quad (3.9)$$

Ao analisarmos a influência da variação do parâmetro K em relação ao tamanho da população N na taxa de crescimento $dN(t)/dt$ verificamos duas possibilidades [78, 84, 85]:

- (i) se o tamanho do tumor é muito menor que sua capacidade de carga $N(t) \ll K$, conseqüentemente $(1 - N(t)/K) \approx 1$ isto implica que o crescimento tumoral é aproximadamente o da equação (3.6) do modelo exponencial, como mostrado na Figura 3.1, considerando: $N_0 = 1000$, $\alpha = 0,1$ e $K = 10.000,00$;

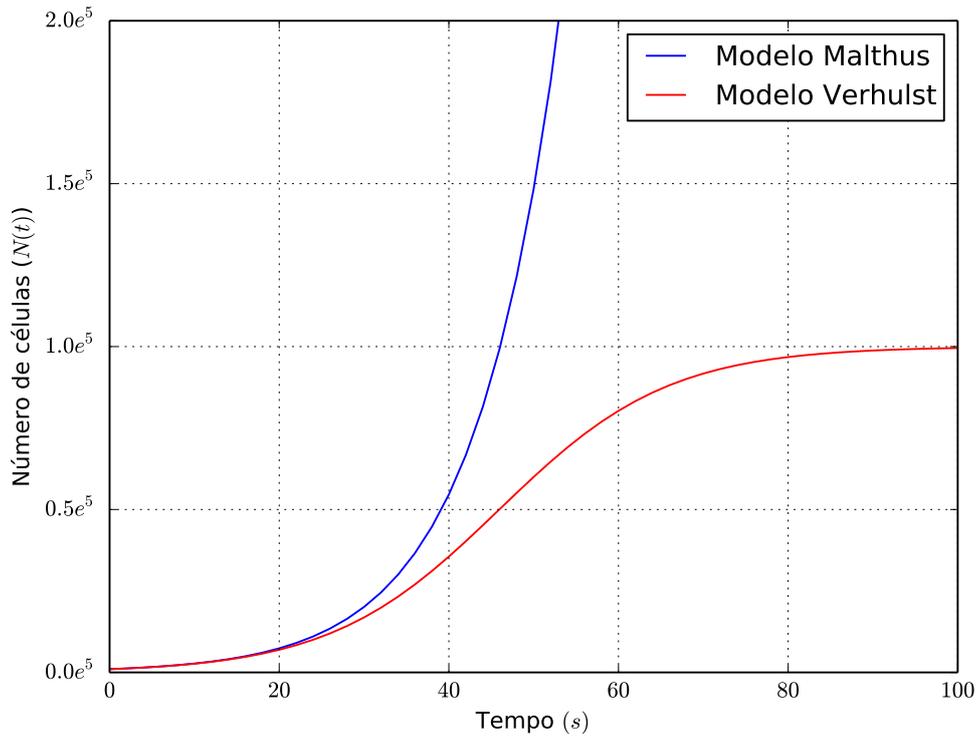


Figura 3.1: Gráfico representando o crescimento tumoral, comparando o modelo de Malthus com o de Verhulst.

- (ii) à medida que o tumor aumenta e atinge a capacidade de carga K , com $N(t) = K$ por conseguinte temos $(1 - N(t)/K) = 0$, resultando no estado estacionário $dN(t)/dt = 0$, quer dizer a ausência do crescimento intrínseco da população tumoral.

A solução do PVI associada à Equação (3.9) ao adotarmos as constantes α e $K > 0$, e a condição inicial $N(t_0) = N_0$, é dada por:

$$N(t) = \frac{KN_0}{N_0 + (K - N_0)e^{(-\alpha t)}}. \quad (3.10)$$

Uma vez que

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} e^{-\alpha t} = 0,$$

logo:

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} N(t) = \frac{KN_0}{N_0} = K. \quad (3.11)$$

O modelo de crescimento logístico prevê o comportamento da proliferação tumoral de pequenos e grandes tumores, respectivamente com crescimento acelerado e reduzido ao se aproximar da capacidade de carga $N(t) = K$ [47, 78]. Entretanto, para este modelo o ponto de inflexão da curva ($d^2N(t)/d^2t = 0$) corresponde à taxa de variação máxima da população tumoral ocorrer quando o número de células $N(t)$ atinge um valor igual à metade da capacidade de suporte, $K/2$ [78, 94]. Nem sempre este comportamento é observado em dados experimentais, o que motiva a proposição de modelos mais flexíveis.

3.2.4 Modelo de Montroll

Elliott Waters Montroll, químico e matemático americano, propôs em 1971, no seu trabalho "*On the Volterra and Other Nonlinear Models of Interacting Populations*" uma generalização do modelo de Verhulst [92, 94]. Montroll formulou modificações para o modelo logístico introduzindo um parâmetro, β na função (3.8), da seguinte forma:

$$F(N) = \frac{\alpha}{\beta} \left(1 - \left(\frac{N(t)}{K} \right)^\beta \right). \quad (3.12)$$

Agora substituindo a função (3.12) na Equação (3.4), temos:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \frac{\alpha}{\beta} N(t) \left(1 - \left(\frac{N(t)}{K} \right)^\beta \right). \quad (3.13)$$

Na equação acima, β fornece a rapidez com a qual a saturação é alcançada [47, 78, 94].

Ao considerarmos os valores constantes para os parâmetros β , α e $K > 0$ da Equação (3.13), com condição inicial $N(t_0) = N_0$ para $t_0 = 0$, a solução deste PVI é dada por:

$$N(t) = \frac{KN_0}{(N_0 + (K^\beta - N_0^\beta)e^{-\alpha t})^{\frac{1}{\beta}}}. \quad (3.14)$$

A Equação (3.14) é conhecida como modelo logístico generalizado, e caracterizada pela sua maior flexibilidade associada ao parâmetro β que possibilita [1, 78]:

- (i) a variação populacional tumoral entre os valores $N_0 < N(t) < K$, onde o máximo

do tamanho do tumor se aproxima do valor de K ;

- (ii) um melhor ajuste aos dados experimentais devido ao ponto de inflexão de $N(t)$ ocorrer quando $N(t) = K \left(\frac{1}{1+\beta} \right)^{\frac{1}{\beta}}$; isto é, depende do valor de β .

É interessante perceber que a partir das alterações do valor de β , este modelo possibilita [78]:

- (i) a recuperação do modelo de Verhulst [91], quando utilizamos $\beta = 1$;
- (ii) a obtenção do modelo de Gompertz [23], que será descrito na próxima Seção, quando aplicamos o $\lim \beta \rightarrow 0^+$.

O comportamento do modelo (3.14) é apresentado na Figura 3.2 mostrando a simulação da variação do β , considerando a condição inicial de $N(0) = N_0 = 1000$, a capacidade de carga $K = 100000$ e $\alpha = 0.1$.

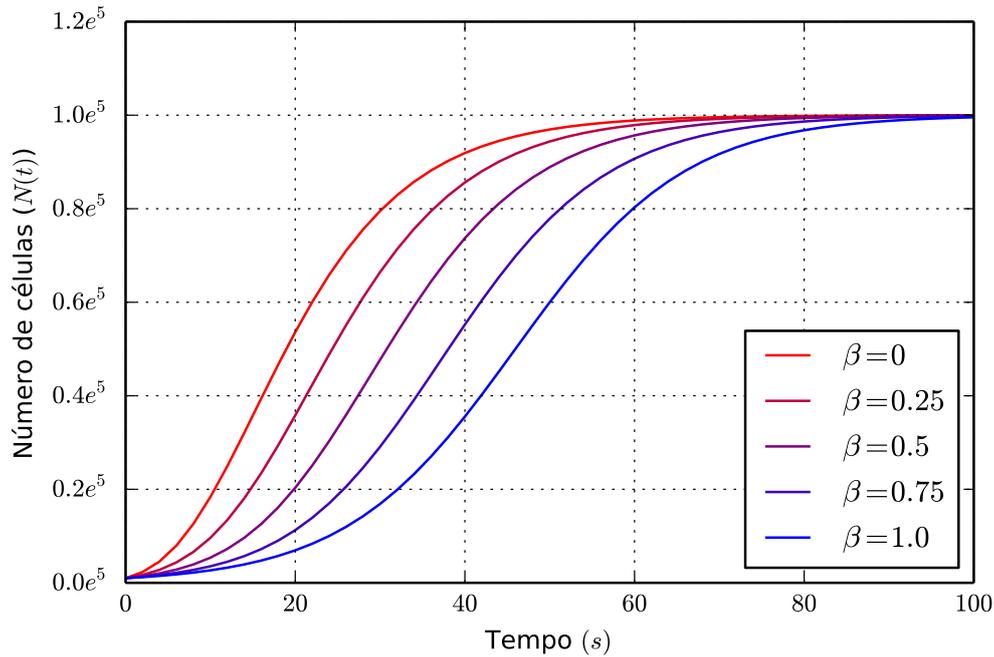


Figura 3.2: Gráfico representando o crescimento tumoral baseado no Modelo de Montroll para diferentes valores de β .

3.2.5 Modelo de Gompertz

Benjamin Gompertz, matemático inglês e pesquisador de cálculos atuariais, em 1825 publicou o artigo “On the Nature of the Function Expressive of the Law Human Mortality”, que descreve e demonstra que o comportamento da taxa da mortalidade com a idade na população humana aumenta em uma progressão geométrica [23, 86, 89].

No âmbito da modelagem tumoral o modelo de Gompertz corresponde ao mais amplamente aceito na oncologia clínica [81, 84, 97, 98]. Isto se dá devido ao seu bom ajuste aos dados em várias situações da oncologia médica e pela consequente capacidade de predição dessa patologia [1, 99]. A equação da curva de crescimento de Gompertz pode ser obtida ao aplicarmos o $\lim_{\beta \rightarrow 0^+}$ na função (3.12), do modelo logístico generalizado, obtendo:

$$\lim_{\beta \rightarrow 0^+} \frac{\alpha}{\beta} \left(1 - \left(\frac{N(t)}{K} \right)^\beta \right) = -\alpha \ln \left(\frac{N(t)}{K} \right), \quad (3.15)$$

onde extraímos a função:

$$F(N) = -\alpha \ln \left(\frac{N(t)}{K} \right). \quad (3.16)$$

Substituindo a função (3.16) na equação (3.4), temos:

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\alpha N(t) \ln \left(\frac{N(t)}{K} \right), \quad (3.17)$$

em que esta equação representa uma das formas do modelo de Gompertz [84].

A equação (3.17) comporta-se com um crescimento inicial aproximadamente exponencial seguido por um ponto de inflexão e posterior convergência para um volume máximo de crescimento tumoral, K [100, 99, 101]. Esta equação fornece um ajuste satisfatório para os dados experimentais de crescimento de tumores avasculares e vasculares; e permite previsões mais realistas destes modelos matemáticos [78, 86, 84].

O modelo de Gompertz pode ser também escrito de outras formas, por exemplo definindo C como:

$$C = \ln K, \quad (3.18)$$

e substituindo na equação (3.17), temos:

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\alpha N(t) (\ln N(t) - C). \quad (3.19)$$

Agora, introduzindo $\gamma(t)$, como:

$$\gamma(t) = -\alpha (\ln N(t) - C), \quad (3.20)$$

e substituindo a equação (3.20) em (3.19), obtemos:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \gamma(t) N(t), \quad (3.21)$$

onde percebe-se que $\gamma(t)$ é função do tempo que representa uma taxa de crescimento intrínseco tumoral [84].

A equação (3.21) pode ser reescrita, dividindo ambos os membros por $N(t)$, da seguinte

forma:

$$\frac{1}{N(t)} \frac{dN(t)}{dt} = \gamma(t). \quad (3.22)$$

Por outro lado, a aplicação da regra da cadeia na derivação da função $\ln N(t)$, resulta em:

$$\frac{d(\ln N(t))}{dt} = \frac{1}{N(t)} \frac{dN(t)}{dt}. \quad (3.23)$$

e substituindo em (3.22), encontramos:

$$\frac{d(\ln N(t))}{dt} = \gamma(t). \quad (3.24)$$

Por outro lado, explicitando $\ln N(t)$ na Equação (3.20), temos:

$$\ln N(t) = -\frac{\gamma(t)}{\alpha} + C. \quad (3.25)$$

Derivando ambos os membros da equação (3.25), encontramos:

$$\frac{d(\ln N(t))}{dt} = -\frac{1}{\alpha} \frac{d\gamma(t)}{dt}. \quad (3.26)$$

Finalmente, substituindo a equação (3.26) em (3.24), chegamos a:

$$-\frac{1}{\alpha} \frac{d\gamma(t)}{dt} = \gamma(t) \Rightarrow \frac{d\gamma(t)}{dt} = -\alpha\gamma(t). \quad (3.27)$$

onde o parâmetro α , constante, então $-\alpha$ representa uma velocidade de decrescimento e exerce uma influência em $\gamma(t)$ promovendo uma diminuição exponencial da taxa de crescimento intrínseco tumoral [84]. Esta desaceleração promovida por $-\alpha$ em $\gamma(t)$ pode representar o efeito da seguinte hipótese:

Os tumores sólidos são caracterizados por uma taxa proliferativa que apresenta uma taxa decrescente à medida que ocorre o aumento tumoral, devido a falta de oxigênio e nutrientes em seu interior [84].

A equação (3.27), análoga a equação (3.6), tem como solução:

$$\gamma(t) = \gamma_0 e^{-\alpha t} \quad (3.28)$$

que pode ser substituída na equação (3.21), fornecendo:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \gamma_0 e^{-\alpha t} N(t), \quad (3.29)$$

Em resumo, as três versões equivalentes da equação de Gompertz para o cálculo da taxa de crescimento tumoral, foram obtidas:

(i) equação (3.17):

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\alpha N \ln \left(\frac{N(t)}{K} \right), \quad (3.30)$$

onde α indica a proliferação tumoral e K a capacidade de suporte do sistema proliferativo, com ambos os parâmetros com valores constantes [84, 85]. A relação entre os parâmetros pode ser obtida a partir da substituição da equação (3.18) na eq. (3.20):

$$\gamma(t) = -\alpha \ln \left(\frac{N(t)}{K} \right). \quad (3.31)$$

Avaliando a equação (3.31) para $t = 0$ e isolando K obtém-se:

$$K = N_0 e^{\frac{\gamma_0}{\alpha}} \quad (3.32)$$

(ii) sistema de EDOs formado pelas equações (3.21) e (3.27):

$$\begin{cases} \frac{dN(t)}{dt} = \gamma(t)N(t) , \\ \frac{d\gamma(t)}{dt} = -\alpha\gamma(t) \end{cases} \quad (3.33)$$

(iii) equação (3.29):

$$\frac{dN(t)}{dt} = \gamma_0 e^{-\alpha t} N(t), \quad (3.34)$$

Uma vez que $\ln N(t)$ não está definido para $N(t) = 0$, esta relação não é válida para populações tumorais muito pequenas em qualquer uma das formas apresentadas [84].

O modelo de Gompertz tem solução analítica dada por:

$$N(t) = N_0 e^{\frac{\gamma_0}{\alpha}(1-e^{-\alpha t})}, \quad (3.35)$$

onde consideramos $N(0) = N_0$, com $N_0 > 0$ [1, 84].

No momento atual, o modelo de Gompertz fundamenta a base da modelagem matemática da cinética proliferativa de tumores sólidos, incluindo os cânceres mamários [1, 2, 82]. Muitos esforços foram documentados na literatura para compreender os mecanismos modelados por esta equação [99, 101]. Surgindo muitos modelos ao longo do tempo que consideram a função de crescimento de Gompertz, originando novos modelos que abordam a dinâmica de proliferação tumoral [24, 80, 82, 100, 102, 98], o efeito dos tratamentos anti-cancerígenos [2, 79, 81, 88, 103], o processo de metástases e da sobrevivência livre da doença [2, 81, 83, 104], bem como a descrição e a predição do tamanho tumoral [1].

3.2.6 Modelo de Bertalanffy

Von Bertalanffy, biólogo australiano, em 1938 publicou o artigo "*A quantitative theory of organic growth (inquiries on growth laws. II)*" que formula um modelo baseado em argumentações fisiológicas considerando características metabólicas de catabolismo e anabolismo [47, 94, 93]. Em seu modelo, Bertalanffy descreve o crescimento orgânico a partir de princípios básicos energéticos como resultado do balanço das taxas de síntese e degradação [1, 105], onde a função $F(N(t))$ é dada por:

$$F(N) = \zeta N^{\varphi-1} - \rho N^{\xi-1}. \quad (3.36)$$

Agora substituindo a função (3.36) na Equação (3.4), temos:

$$\frac{dN}{dt} = \zeta N^{\varphi} - \rho N^{\xi}, \quad (3.37)$$

onde ζ , ρ , φ e ξ são parâmetros positivos, com $\xi > \varphi$; e ζN^{φ} representa o anabolismo e $-\rho N^{\xi}$ o catabolismo [47, 86].

Considerando um caso particular da Equação (3.37) conhecido como modelo da regra da superfície, esta regra afirma que quanto maior a área de superfície maior a difusão de oxigênio e nutrientes através de sua superfície resultando em uma maior taxa de síntese,

logo a taxa de síntese é proporcional a área de superfície; isto implica que quanto maior o tamanho do tumor maior será o consumo de oxigênio e nutrientes onde a taxa de degradação celular é proporcional ao tamanho do tumor [47, 86].

O modelo da regra da superfície interfere nas taxas de síntese e degradação que seguem leis alométricas, ou seja, a taxa de crescimento intrínseco tumoral aumenta em uma escala de potência do tamanho do tumor $N(t)$ [1]. Desta forma:

- (i) assumindo que a taxa de degradação é proporcional ao tamanho do tumor $\rho N^\xi \propto N(t)$, logo $\xi = 1$;
- (ii) assumindo que a taxa de síntese é proporcional à área de superfície do tumor $\zeta N^\varphi \propto S$, onde S é a área de superfície do tumor. Antes vamos considerar por exemplo a proporcionalidade do volume e da área de um cubo dada por:

$$\begin{cases} V = L^3, \\ A = 6 L^2 \end{cases} \quad (3.38)$$

então temos que $L^2 = \frac{A}{6} \Rightarrow L = \left(\frac{1}{6}\right)^{\frac{1}{2}} A^{\frac{1}{2}}$, e substituindo na equação do volume temos: $V = \left(\left(\frac{1}{6}\right)^{\frac{1}{2}} A^{\frac{1}{2}}\right)^3 = \left(\frac{1}{6}\right)^{\frac{3}{2}} A^{\frac{3}{2}}$, portanto, $V \propto A^{\frac{2}{3}}$, logo $\varphi = \frac{2}{3}$.

Substituindo somente a primeira condição (i) na Equação (3.37), obtemos:

$$\frac{dN}{dt} = \zeta N^\varphi - \rho N, \quad (3.39)$$

onde ζ representa a constante de anabolismo, ρ a constante de catabolismo e φ é denominado segundo tipo de crescimento [1, 94].

A solução do PVI do modelo de Bertalanffy da Equação (3.39), considerando $N(0) = N_0$, é dada por:

$$N(t) = \left(\frac{\zeta}{\rho} + \left(N_0^{1-\varphi} - \frac{\zeta}{\rho} \right) e^{-\rho(1-\varphi)t} \right)^{\frac{1}{1-\varphi}}. \quad (3.40)$$

Agora substituindo as duas condições (i e ii) na Equação (3.37), chegamos , a

$$\frac{dN}{dt} = \zeta N^{\frac{2}{3}} - \rho N, \quad (3.41)$$

em que novamente ζ representa a constante de anabolismo, ρ a constante de catabolismo e $\frac{2}{3}$ neste caso particular do modelo é denominado segundo tipo de crescimento [1, 94].

Neste caso particular do modelo de Bertalanffy, considerando $N(0) = N_0$, a solução do PVI é dada por:

$$N(t) = \left(\frac{\zeta}{\rho} + \left(N_0^{\frac{1}{3}} - \frac{\zeta}{\rho} \right) e^{-\frac{\rho t}{3}} \right)^3. \quad (3.42)$$

As Equações (3.39) e (3.41) podem ser consideradas alterações da curva de crescimento logístico [94], tomando $N(t) \rightarrow K$, como descrito no modelo de Verhulst na subseção 3.2.3, onde K representa o máximo do crescimento do tumor, com $t \rightarrow \infty$ [86].

Os modelos fenomenológicos discutidos apresentam limitações, por representarem apenas o crescimento macroscópico que reflete um conjunto de acontecimentos que ocorrem na escala celular, como processos metabólicos e inter-celulares que podem variar consideravelmente de caso para caso [80]. Entretanto, a modelagem fenomenológica forma a base sobre a qual muitos modelos mecanicistas tumorais são construídos, abordando os diversos processos microscópicos para descrever o curso evolutivo do tumor [86].

A Figura 3.3 apresenta um resumo dos modelos fenomenológicos descritos nas Seções 3.2.2 a 3.2.6.

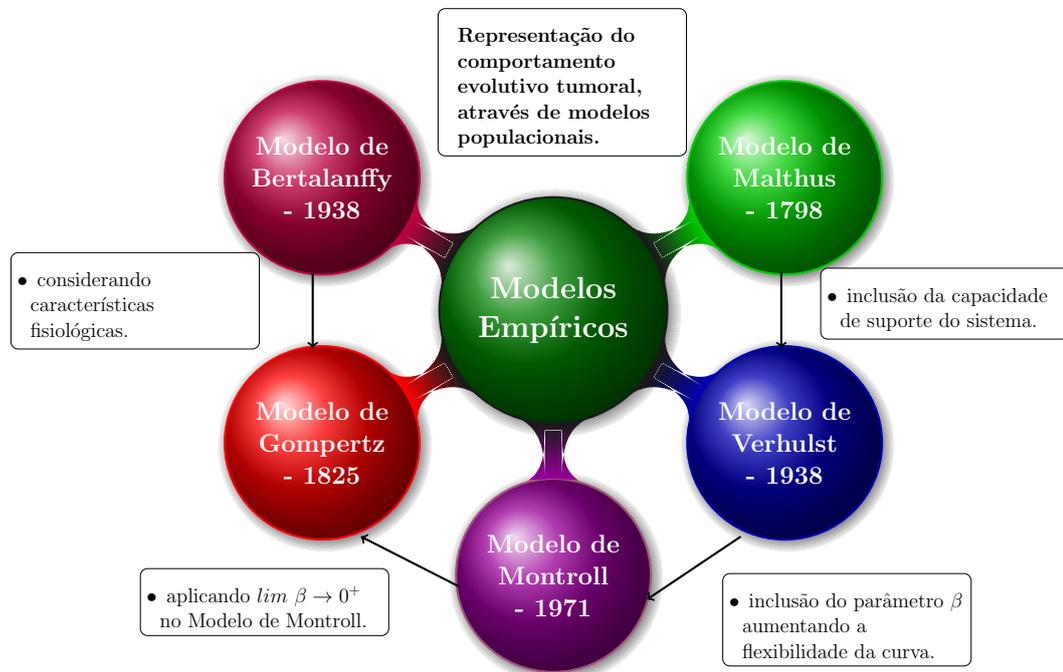


Figura 3.3: Representação esquemática da evolução dos modelos empíricos com equações populacionais para o crescimento tumoral.

Portanto, os modelos empíricos baseados na dinâmica populacional celular tumoral apresentados nesta seção desfrutaram de vários graus de sucesso quando aplicados a dados

experimentais [78]. Entretanto, um ponto fraco comum nestes modelos é descrever por uma única EDO a taxa de crescimento do tumor desprezando a heterogeneidade celular e a distribuição espacial [33, 78]. A simplicidade dos modelos acaba gerando uma outra dificuldade que é relacionar os valores dos parâmetros destes modelos com o comportamento individual celular [78].

3.3 Modelos mecanicistas

A curva de crescimento das células dos cânceres mamários, tanto *in vivo*, como *in vitro* e como em ensaios clínicos, apresentam aproximadamente o formato da curva de Gompertz, discutida na Seção 3.2.5 [1, 25]. Porém, os detalhes dos mecanismos naturais precisos que levam a este comportamento ainda permanecem parcialmente desconhecidos [25]. Um conjunto complexo de processos biológicos (englobando a regulação do crescimento, morte e controle do ciclo celular) cooperam para a expansão macroscópica do volume do tumor [1].

A propagação celular neoplásica está relacionada a vários fatores intrínsecos e extrínsecos [2]. Dentre os fatores intrínsecos pode-se citar a hipóxia, a falta de nutrientes e a inibição da reprodução ocasionada por células vizinhas heterogêneas [2, 101]. Por outro lado, os fatores extrínsecos usualmente considerados são a organização do espaço e efeitos de drogas anti-cancerígenas [2, 101, 103]. Estes fatores celulares são desprezados nos modelos empíricos tratados na Seção 3.2, que apresentam algumas limitações, como [78]:

- i) a deficiência para captar a essência interativa de cada tipo celular que se altera de forma diferente ao longo do tempo e influencia diretamente a progressão tumoral;
- ii) o comportamento da progressão tumoral submetido a diferentes estratégias quimioterápicas, no intuito de melhorar a eficácia da terapêutica aplicada.

Na presente seção são considerados modelos mecanicistas que incorporam entre outros fatores a heterogeneidade celular, visto que o câncer mamário é constituído por diferentes linhagens celulares [81, 97]. Estes modelos consideram também o grau de diversidade intra-neoplásica, que resulta em *feedbacks* negativos influenciando diretamente a taxa de crescimento intrínseco da população tumoral [97, 106, 70]. Além disto, estes modelos incorporam informações dos processos de crescimento, divisão e morte celulares [100].

A modelagem matemática se adapta aos princípios mecanicistas da evolução tumoral, com a finalidade de melhor compreender a sua fisiopatologia e sua progressão [25, 51]. Neste aspecto estes modelos possibilitam o desenvolvimento de uma modelagem mais realista, por incorporar alguns fatores que influenciam diretamente o crescimento tumoral [106, 70]. Portanto, estudar a dinâmica proliferativa entre os vários **fenótipos** dentro de um tumor pode contribuir para uma melhor compreensão desta patologia [106, 107]. Modelos que incorporam as evidências de que as CTCs são responsáveis por iniciarem os tumores, promoverem recidivas da doença e serem resistentes às quimioterapias [34, 44, 51], podem auxiliar no desenvolvimento de terapias neoplásicas mais eficazes [25, 52].

Neste sentido muitos modelos matemáticos têm sido desenvolvidos considerando a heterogeneidade celular nos cânceres mamários [25, 37, 51, 53]. Por meio de modelos mecanicistas que normalmente envolvem um maior número de parâmetros fisicamente interpretáveis, e permitem uma visão aprofundada do fenômeno estudado [71]. Além disto, pela maior complexidade destes modelos, usualmente não se dispõe de soluções analíticas para os mesmos, tornando-se necessária a utilização de métodos numéricos/computacionais para a determinação de uma solução aproximada.

3.3.1 Modelos populacionais heterogêneos

O primeiro modelo populacional expondo o comportamento entre duas espécies é o modelo de Lokta-Volterra (1920 - 1930), pioneiro na tentativa de fazer previsões qualitativas das leis ecológicas da natureza, conhecido como modelo presa-predador [86]. Este modelo estuda os fenômenos relacionados na interação/competição entre duas espécies, fazendo hipóteses que levam a problemas matemáticos não triviais mais tratáveis [84]. A partir deste modelos surgiram várias modificações que consideravam novas hipóteses do fenômeno representado, como os modelos mais atuais retratando a competição entre as espécies celulares, pela expansão tecidual e recursos vitais, como os tratados nesta seção.

Nos tumores sólidos, incluindo os tumores mamários, a heterogeneidade celular biológica é um fenômeno já bem caracterizado [49], isto é, são compostos por populações celulares cancerígenas fenotipicamente diversas [19, 29, 51]. O comportamento hierárquico celular destas populações tumorais é semelhante ao observado nas células das glândulas mamárias sadias [45, 29]. As CTs normais dos tecidos mamários são capazes de gerar três linhagens que compõem a estrutura glandular: as células mioepideliais e as epiteliais

do ducto e as alveolares [20, 29]. As CTCs, nos tecidos tumorais, também apresentam esta capacidade de divisão, o que lhes confere um papel fundamental na manutenção e diversidade celular das neoplasias mamárias [20, 49].

Muitos modelos populacionais mecanicistas recentes abordam esta variabilidade celular com o objetivo de compreender a expansão tecidual [108]. Para o caso de crescimento do tecido tumoral, o desenvolvimento de modelos que consideram a heterogeneidade celular e a hipótese das CTCs são importantes para a investigação da progressão e da resposta terapêutica desta doença [37, 51]. Neste sentido alguns modelos como o de Lander et al. [108], Rodriguez-Brenes et al. [37] e Zhu et al [51] que exploram questões relevantes dos mecanismos que influenciam o crescimento das linhagens celulares serão descritos contemplando os fatores interligados a distribuição heterogênea celular e apontando as principais características dos mesmos.

Nesses modelos a divisão celular das linhagens que compõem os tecidos e tumores mamários é representada por diferentes fenótipos: as CTs e CTCs, as células diferenciáveis (CDs) e células progenitoras (CPs); e as células maduras (CM) e células terminalmente diferenciadas (CTDs); respectivamente nos tecidos normais e neoplásicos mamários [25, 97]. Estes tipos celulares apresentam algumas particularidades [25, 34, 51]:

- i) CTCs apresentam características semelhantes às CTs normais como a habilidade de divisão celular ilimitada e longevidade. Frequentemente estão associadas à resistência a quimioterápicos e à recidiva da doença;
- ii) CPs têm versatilidade na diferenciação celular, capacidade de proliferação celular limitada e menor potencial de longevidade, como as CDs;
- iii) CTDs e CMs perdem a capacidade de: divisão, diferenciação e longevidade celular.

Um dos interferentes da expansão tecidual das linhagens celulares ocorre por um complexo sistema de sinalização bioquímica, por resultado do processo das vias metabólicas, de sinalizações e de expressões gênicas envolvidas [29, 108]. Este sistema regula a divisão celular e conseqüentemente o crescimento populacional das células sadias com o objetivo de manter um tamanho específico e conservar o equilíbrio do organismo [108], conhecido como *feedback* negativo. O modelo de Lander et al. investiga a influência destes fatores na regulação da taxa proliferativa e de síntese da divisão celular, como mostrado em seu modelo conceitual na Figura 3.4 [108].

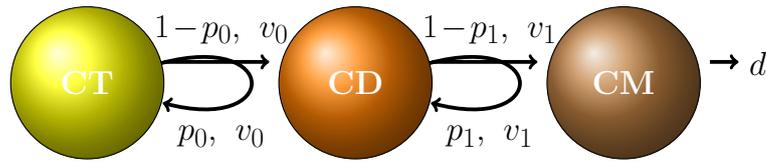


Figura 3.4: Representação das probabilidades e velocidades da cinética proliferativa das linhagens celulares CTs, CDs e CMs considerando as probabilidades (p_0 e p_1), as velocidades (v_0 e v_1) de divisão para cada linhagem celular e a taxa de degradação (d) (adaptado de [108]).

As proporções fenotípicas celulares também são estabilizadas por este sistema de controle da divisão celular, como já observado *in vitro* em linhagens adaptadas para cultivo [106]. Esta regulação do organismo, ou seja, o *feedback* negativo, garante a sobrevivência dos organismos vivos, pois é fundamental para manter a homeostase celular [37, 106]. Apesar do modelo de Lander et al. [108] considerar o *feedback* negativo na proliferação das linhagens celulares, não explora as divisões simétrica e assimétrica das CTs [25, 108].

Os mecanismos de *feedback* que regulam a proliferação celular controlam o processo de auto renovação e diferenciação celular nas CTs [37, 108]. Esta regulação está associada ao controle fisiológico das CMs que secretam moléculas que reduzem a taxa de divisão e diferenciação celular das CDs, garantindo o sucesso no controle do crescimento celular [108].

A Figura 3.5 mostra os dois modelos conceituais com *feedback* relativos à probabilidade e velocidade de divisão celular proposto por Rodriguez-Brenes et al. [37], cujos resultados apresentaram boa concordância com os dados experimentais [37]. A análise dos dados experimentais revela que apesar da transformação celular maligna estar associada às perturbações dos mecanismos reguladores das células normais, as populações de células tumorais apresentam a capacidade de controlar e manter o equilíbrio fenotípico dentro dos tumores [106]. Porém, o modelo de Rodriguez-Brenes et al. [37] não considera as células progenitoras, modela apenas a evolução temporal das CTCs e as células não tronco cancerígenas (CNTCs) [25, 37].

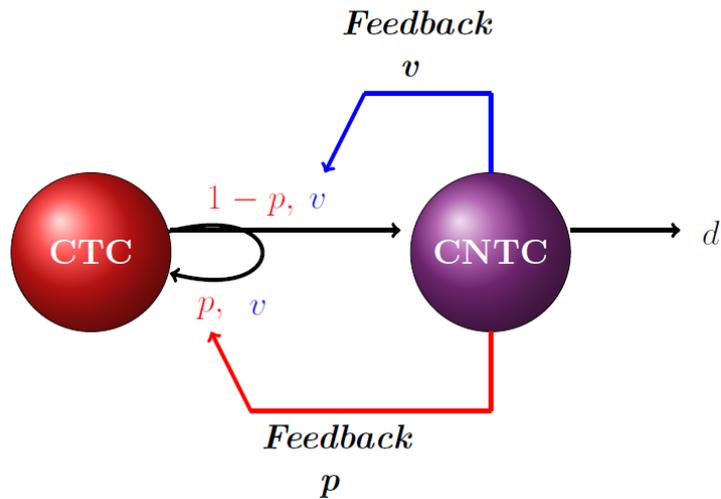


Figura 3.5: Representação do efeito do *feedback* negativo (adaptado de [37]). Com a sinalização de proteínas intracelulares expressas pelas CNTCs que provocam o efeito de dois *feedback* negativos destinado às CTCs, inibindo a frequência proliferativa destas células.

Já o modelo de Zhu et al. [51] considera a hipótese das CTCs e a heterogeneidade celular dos tumores mamários, modelando a divisão simétrica e assimétrica celular em três compartimentos fenotípicos das: CTCs, CPs e CTDs [51]. Estes tipos celulares podem se dividir simétrica e assimetricamente [20, 25]. Neste modelo também leva-se em conta a diferenciação celular ocorrida no compartimento das CPs [51].

O modelo conceitual proposto por Zhu et al. [51] ilustrado na Figura 3.6, mostra como as CTCs podem se dividir simétrica e assimetricamente gerando uma ou duas CTCs, ou uma ou duas CPs [51]. Já no compartimento das CPs ocorrem apenas divisões simétricas produzindo CPs com grau de diferenciação reduzido até perderem esta capacidade e gerarem uma CTD que não se divide e possui uma alta taxa de degradação d [51]. Este modelo sugere uma simplificação do modelo, através de uma aproximação do sistema classificando as células tumorais mamárias em apenas três grupos: CTCs, CPs e CTDs [51].

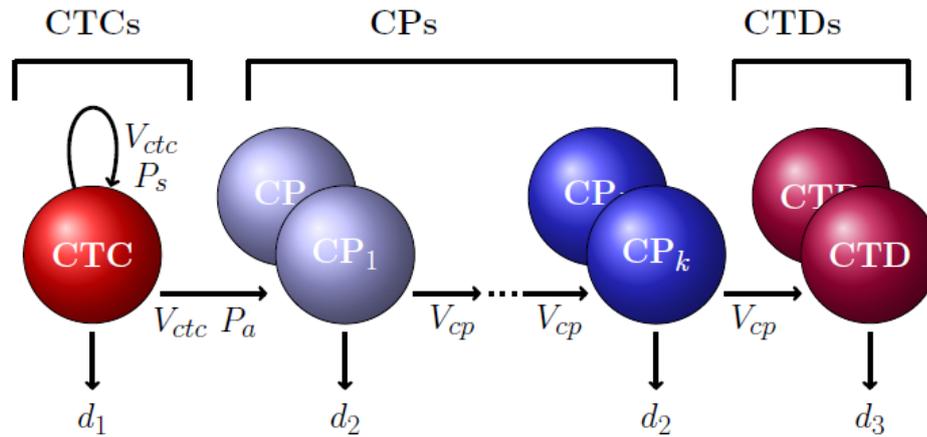


Figura 3.6: Descrição esquemática da composição celular nos tumores mamários admitida no modelo de Zhu et al. (adaptado de [51]). Representando a divisão celular em cada compartimento celular, com suas respectivas: probabilidades de divisão P_s e P_a ; velocidades V_{ctc} e V_{cp} ; e taxas de degradação d_1 , d_2 e d_3 de cada linhagem celular.

Os modelos discutidos a seguir, propostos por Liu et al. [25], incorporam alguns pontos positivos destes modelos populacionais heterogêneos, como:

- i) a hipótese das CTCs nos tumores mamários [37, 51],
- ii) a composição celular dos tumores mamários em: CTC, CP e CTD [51],
- iii) as velocidades de divisão diferentes entre os tipos celulares [51],
- iv) as divisões simétrica e assimétrica das células constituintes dos tumores mamários, com probabilidades diferentes [51, 108],
- v) os *feedbacks* negativos controlando a taxa de divisão das CTCs e CPs e as probabilidades de ocorrência das diferentes divisões, considerando o número de CTDs [37, 108].

3.3.2 Modelos de Liu et al.

Os modelos propostos por Liu et al. [25] exploram a hipótese das células tronco cancerígenas (CTCs) como explicação para o comportamento observado nos experimentos de crescimento tumoral mamário tanto *in vitro* como *in vivo* [25]. Este modelo considera as diferentes linhagens celulares tumorais mamárias como também a heterogeneidade funcional, a capacidade proliferativa simétrica e assimétrica, a diferenciação celular e

mortalidade distintas [25, 34, 51], como mostrado na Figura 3.7. A composição das sub-populações celulares neste modelo é sustentada pelos dados experimentais e clínicos recentes que indicam a ocorrência destas três linhagens celulares nos tumores mamários [34, 51].

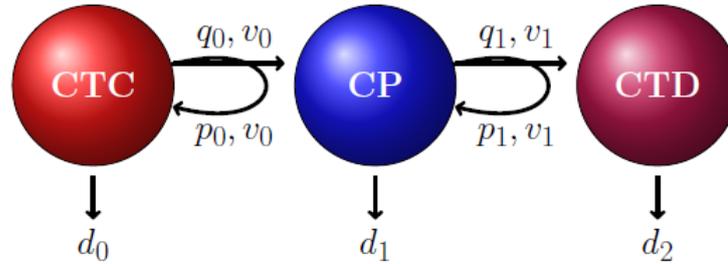


Figura 3.7: Representação do modelo de Liu et al. [25] da cinética proliferativa dos tumores mamários.

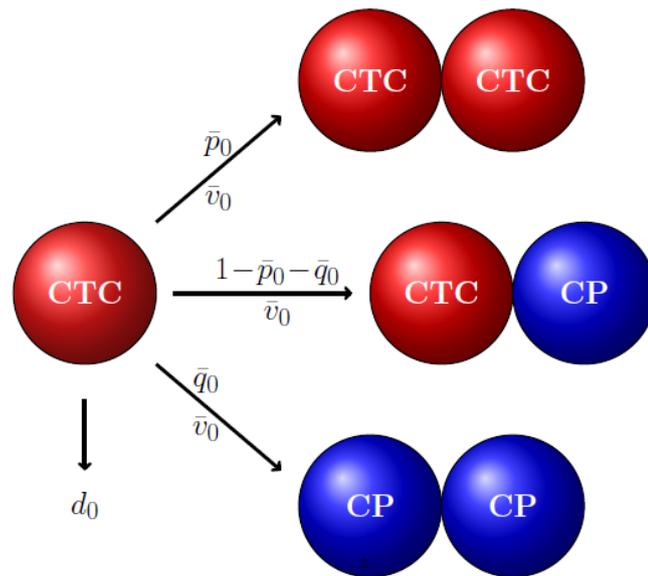
Outra característica biológica tumoral abordada no modelo refere-se ao controle do crescimento de cada linhagem tumoral análogo ao ocorrido nas células saudáveis, conhecido como *feedback* negativo [25, 37, 108]. Para descrever o *feedback* negativo o modelo considera os dois tipos de *feedbacks* do modelo de Rodrigues-Brenes et al. [37], utilizando atrasos de tempo que influenciam o crescimento tumoral [25, 52].

Os modelos de Liu et al. [25] apresentados em quatro versões, uma linear e três não lineares consideram a hipótese das CTCs, representando a organização hierárquica das células tumorais mamárias na evolução desta patologia [49]. As subpopulações celulares cancerígenas mamárias modeladas incluem as CPs e as divisões assimétricas [25]. Investiga também a robustez e sensibilidade do modelo submetido aos fatores intrínsecos e extrínsecos [25]. Além de validar o modelo com diversos dados de ensaios *in vitro*, *in vivo*, clínicos e submetidos a combinações terapêuticas [25].

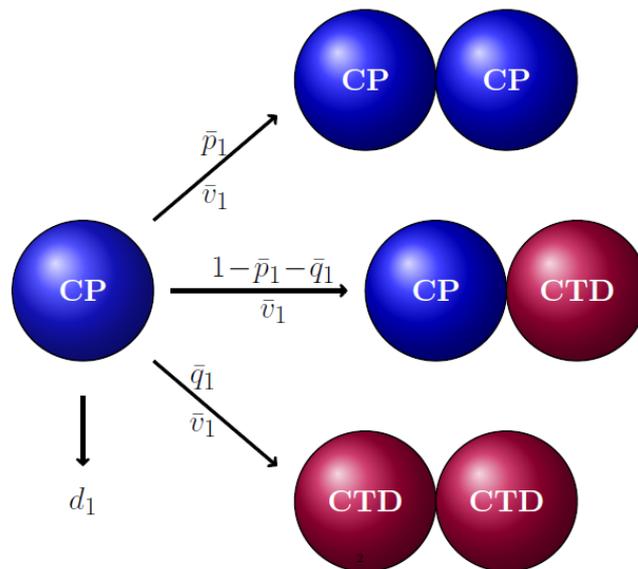
3.3.2.1 Modelo sem *feedback*

O modelo linear de Liu et al. ilustrado na Figura 3.8 representa a dinâmica proliferativa das populações tumorais mamárias usando mecanismos para se reproduzirem simétrica e assimetricamente [25, 27, 51].

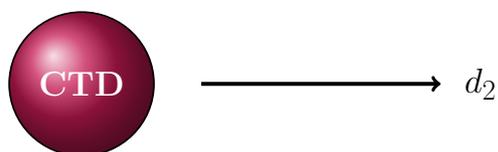
A simetria da divisão celular é modelada pelas constantes de probabilidades de divisão \bar{p}_i e \bar{q}_i , e de velocidades de divisão \bar{v}_i em cada tipo celular [25]. De acordo com o modelo linear proposto por Liu et al., as CTCs podem se dividir de três formas distintas, descritas



(a) Divisão celular das CTCs



(b) Divisão celular das CPs



(c) Divisão celular das CTDs

Figura 3.8: Ilustração da cinética proliferativa celular do modelo de Liu et al. (adaptado de [25]). Esquema da estrutura dos parâmetros: \bar{p}_i quantificando a probabilidade de divisão simétrica e assimétrica para gerar descendentes idênticos ou não; \bar{v}_i quantificando a rapidez que cada célula, CTC, CP e CTD se divide; e d a taxa de degradação celular.

pelas transformações abaixo:

$$\left\{ \begin{array}{l} CTC \xrightarrow{\bar{v}_0} 2CTC \\ CTC \xrightarrow{\bar{v}_0} 2CP \\ CTC \xrightarrow{\bar{v}_0} CTC + CP \end{array} \right. \quad (3.43)$$

As transformações (3.43) acima podem ser descritas, respectivamente pelos seguintes sistemas de EDOs:

$$\frac{dx_0(t)}{dt} = \bar{v}_0 x_0(t) ; \quad \frac{dx_1(t)}{dt} = 0, \quad (3.44)$$

$$\frac{dx_0(t)}{dt} = -\bar{v}_0 x_0(t) ; \quad \frac{dx_1(t)}{dt} = 2\bar{v}_0 x_0(t), \quad (3.45)$$

$$\frac{dx_0(t)}{dt} = 0 ; \quad \frac{dx_1(t)}{dt} = \bar{v}_0 x_0(t), \quad (3.46)$$

onde $x_0(t)$ representa a quantidade de CTCs e $x_1(t)$ representa a quantidade de CPs, no instante de tempo t .

Considerando as probabilidades de ocorrência de cada transformação em uma população $x_0(t)$, podemos concluir que as variações temporais resultantes podem ser obtidas pela soma das contribuições das variações decorrentes de cada transformação atuando na parte da população definida pela sua probabilidade. Isto é, se a probabilidade de ocorrência da primeira transformação é \bar{p}_0 , a contribuição desta transformação para a variação de x_0 é:

$$\frac{d(\bar{p}_0 x_0(t))}{dt} = \bar{v}_0 (\bar{p}_0 x_0(t)). \quad (3.47)$$

Já a probabilidade de ocorrência da segunda relação é \bar{q}_0 , a contribuição desta transformação para a variação de x_0 é:

$$\frac{d(\bar{q}_0 x_0(t))}{dt} = -\bar{v}_0 (\bar{q}_0 x_0(t)), \quad (3.48)$$

e por fim a probabilidade de ocorrência da terceira relação é $\bar{p}_0 - \bar{q}_0$, a contribuição desta

transformação para a variação de x_0 é:

$$\frac{d((\bar{p}_0 - \bar{q}_0)x_0(t))}{dt} = 0. \quad (3.49)$$

Procedendo de maneira análoga para as demais transformações, bem como para $x_1(t)$, e somando as contribuições de cada transformação, obtém-se:

$$\begin{cases} \frac{dx_0}{dt} = (\bar{p}_0 - \bar{q}_0)\bar{v}_0x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = (1 - \bar{p}_0 + \bar{q}_0)\bar{v}_0x_0 \end{cases} \quad (3.50)$$

Agora de forma análoga as divisões das CPs, x_1 , com as respectivas probabilidades \bar{p}_1 e \bar{q}_1 podem ser descritas pelas seguintes equações:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = (\bar{p}_1 - \bar{q}_1)\bar{v}_1x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} = (1 - \bar{p}_1 + \bar{q}_1)\bar{v}_1x_1 \end{cases} \quad (3.51)$$

onde x_2 representa a quantidade de CTDs [25].

Por fim, somado as contribuições dos seis processos acima com as decorrentes das taxas de degradação de cada tipo celular, d_0 , d_1 e d_2 , chega-se ao modelo sem *feedback* proposto em [25], que pode ser escrito pelo seguinte sistema linear de EDOs:

$$\begin{cases} \frac{dx_0(t)}{dt} = (\bar{p}_0 - \bar{q}_0)\bar{v}_0x_0(t) - d_0x_0(t), \\ \frac{dx_1(t)}{dt} = (1 - \bar{p}_0 + \bar{q}_0)\bar{v}_0x_0(t) + (\bar{p}_0 - \bar{q}_0)\bar{v}_1x_1(t) - d_1x_1(t), \\ \frac{dx_2(t)}{dt} = (1 - \bar{p}_1 + \bar{q}_1)\bar{v}_1x_1(t) - d_2x_2(t), \end{cases} \quad (3.52)$$

onde, como dito acima, a variável dependente $x_i(t)$ denota o número de células no instante de tempo t para cada linhagem celular i , com $i = 0, 1, 2$ respectivamente CTC, CP, CTD [25, 109]. Os parâmetros constantes \bar{p}_i representam a probabilidade de divisão de uma linhagem, e \bar{v}_i quantifica a velocidade da divisão celular, ambos para $i = 0, 1$; e d_i a taxa de degradação celular, com $i = 0, 1, 2$, para as respectivas células CTCs, CPs e CTDs [25, 51, 108].

A transformação das probabilidades específicas considera as divisões simétrica e assimétrica entre as linhagem celulares [37]. Neste contexto, \bar{p}_0 indica a probabilidade de uma CTC se dividir simetricamente em um par de CTCs e \bar{q}_0 a probabilidade da CTC se dividir simetricamente em um par de CPs, logo a probabilidade da divisão assimétrica acontecer de CTC para CP é $1 - \bar{p}_0 + \bar{q}_0$ [25, 52, 109].

Em relação às CPs, \bar{p}_1 corresponde a probabilidade desta célula ser dividida simetricamente em um par de CPs e \bar{q}_1 a probabilidade da CP ser dividida simetricamente em um par de CTDs, e portanto a probabilidade de divisão assimétrica de uma CP gerar uma CP e uma CTD é $1 - \bar{p}_1 - \bar{q}_1$ [52, 109]. As CPs são responsáveis por originar células filhas maduras ou especializadas, chamadas CTDs, que contêm um fenótipo funcional específico [20].

As taxas de síntese \bar{v}_0 e \bar{v}_1 consistem na quantificação da velocidade de divisão de cada linhagem celular [25]. As CTDs possuem uma taxa de mortalidade programada, ou seja, a sua taxa de degradação d_2 é maior se comparada às taxas de degradação d_0 e d_1 das células CTCs e CPs que devem ser relativamente pequenas ou desprezáveis, conforme explicado na Subseção 3.3.1 [25, 52].

3.3.2.2 Modelo com *feedback*

Uma forma de se regular o tamanho e melhorar a regeneração tecidual ocorre através de fatores secretados por células maduras inibindo o crescimento celular [108]. Estas células maduras saudáveis ao produzirem estes fatores impossibilitam a auto renovação e divisão das células tronco, caracterizando o *feedback* negativo da proliferação e diferenciação celular [37, 108]. A consequência deste mecanismo é, portanto, a desaceleração da duplicação das linhagens celulares com o aumento das células maduras [37].

O modelo com *feedback* a ser apresentado se baseia na hipótese de que o processo acima ocorre de maneira análoga nas células tumorais [25, 37, 52]. Este mecanismo de *feedback* negativo controlando o crescimento celular em células saudáveis é fundamentado em estudos experimentais [108]. A fim de testar esta hipótese são adicionadas duas formas de *feedbacks* negativos com o aumento das CTDs, um controla as probabilidades e o outro as velocidades de divisão do modelo linear de Liu et al.[25], descrito anteriormente [25, 37].

Na Figura 3.9 as linhas em azul e em vermelho representam as duas propostas alternativas de regulação ou controle dos valores dos parâmetros \bar{v}_i e \bar{p}_i e \bar{q}_i através dos *feedbacks* negativo associados às CTDs, referidos respectivamente como tipo I e tipo II [25]. No *feedback* tipo I as velocidades de divisão são reduzidas e no tipo II as probabilidades de divisão é que são alteradas [25].

A representação dos dois tipos de *feedbacks* negativos utilizam uma função não linear conhecida como função de Hill, geralmente empregada para descrever quantitativamente

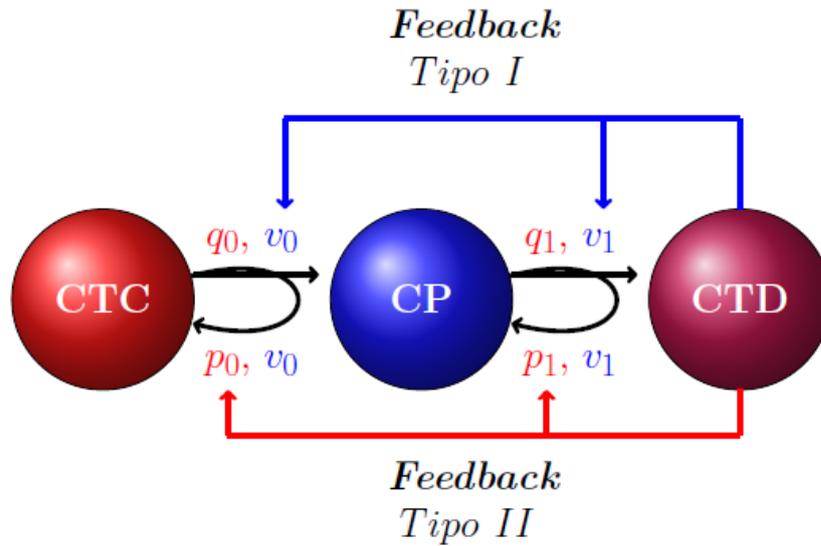


Figura 3.9: Controle da divisão das sub-populações celulares do modelo de Liu et al. (adaptado de [25]). Mostra a estratégia dos dois tipos de *feedback* negativos em regular a proliferação celular através do controle da velocidade (azul) e das probabilidades (vermelho) de divisão das CTCs e CPs pelas CTDs.

as interações cinéticas de dose-resposta em sistemas biológicos [108].

A função de Hill é dada por:

$$F(X) = \frac{1}{1 + r(X)^n} \quad (3.53)$$

em que r é conhecido como o parâmetro de resistência do *feedback*, n o coeficiente de Hill, e $F(X)$ representa o resultado da ação dose-resposta [25, 37, 108]. Esta função é usada nas expressões de *feedback*, indica cooperatividade positiva se ($n > 1$) ou negativa se ($n < 1$), onde o coeficiente de Hill n quantifica a sensibilidade de resposta do *feedback* [37, 108].

A Figura 3.10 mostra a influência do coeficiente de Hill n na Equação (3.53) considerando $r = 1$, onde podemos verificar a cooperatividade positiva e negativa.

No modelo de Liu et al. utiliza-se a função de Hill para modelar os tipos de *feedbacks*, assumindo que o coeficiente de Hill é $n = 2$, tendo sido tomado como base o trabalho de Lander et al. [108] que adotou este tipo de *feedback* para células normais. Desta forma é assumido que as CTDs podem regular as taxas de síntese, os parâmetros \bar{v}_i , e que o crescimento desta linhagem celular em um instante de tempo anterior, $t - \tau$, influencia o crescimento das linhagens das CTCs e CPs no instante de tempo t [43], através das

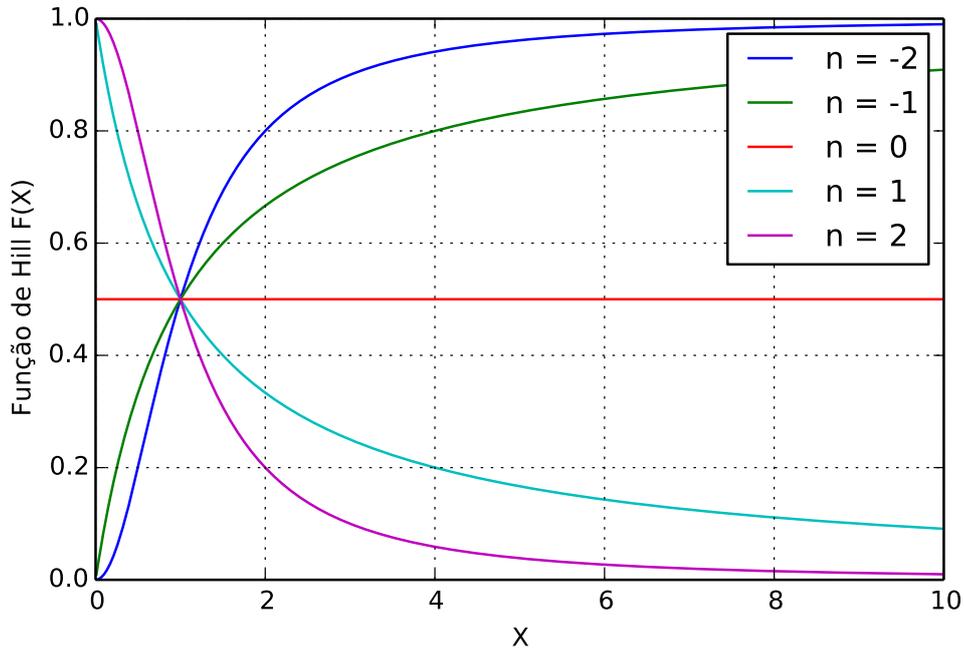


Figura 3.10: Representação do comportamento dose-resposta da função de Hill para os diferentes valores dos coeficientes n .

funções de Hill:

$$v_0(t) = \frac{\bar{v}_0}{1 + \beta_{v_0} (x_2(t - \tau))^2}, \quad v_1(t) = \frac{\bar{v}_1}{1 + \beta_{v_1} (x_2(t - \tau))^2} \quad (3.54)$$

onde β_{v_0} e β_{v_1} indicam parâmetros de resistência do *feedback* negativo dos respectivos parâmetros e τ um atraso de tempo [25, 109]. Este atraso de tempo representa o tempo anterior em que as CTDs sinalizaram promovendo a regulação, ou seja, diminuição das taxas de velocidades de divisão celular (*feedback* negativo).

Substituindo os parâmetros constantes \bar{v}_i na Equação (3.52) pelos v_i definidos em (3.54), obtém-se o seguinte sistema de EDOs:

$$\begin{cases} \frac{dx_0(t)}{dt} = (\bar{p}_0 - \bar{q}_0) v_0(t) x_0(t) - d_0 x_0(t), \\ \frac{dx_1(t)}{dt} = (1 - \bar{p}_0 + \bar{q}_0) v_0(t) x_0(t) + (\bar{p}_0 - \bar{q}_0) v_1(t) x_1(t) - d_1 x_1(t), \\ \frac{dx_2(t)}{dt} = (1 - \bar{p}_1 + \bar{q}_1) v_1(t) x_1(t) - d_2 x_2(t), \end{cases} \quad (3.55)$$

que representa o modelo com *feedback* tipo I [25].

A segunda possibilidade de mecanismo de *feedback* proposta por Liu et al., assume

que as CTDs controlam a probabilidade de divisões simétricas dos parâmetros p_i e q_i das CTCs e CPs, utilizando novamente as funções de Hill com coeficiente $n = 2$ e introduzindo também um atraso de tempo τ , chega-se a:

$$p_0(t) = \frac{\bar{p}_0}{1 + \gamma_{p_0} (x_2(t - \tau))^2}, \quad q_0(t) = \frac{\bar{q}_0}{1 + \gamma_{q_0} (x_2(t - \tau))^2} \quad (3.56)$$

$$p_1(t) = \frac{\bar{p}_1}{1 + \gamma_{p_1} (x_2(t - \tau))^2}, \quad q_1(t) = \frac{\bar{q}_1}{1 + \gamma_{q_1} (x_2(t - \tau))^2} \quad (3.57)$$

onde os parâmetros p_0 e q_0 indicam a probabilidade de divisão das CTCs, e p_1 e q_1 indicam a probabilidade de divisão das CPs; já os parâmetros constantes γ_{p_0} , γ_{q_0} , γ_{p_1} e γ_{q_1} representam a resistência do *feedback* dos respectivos parâmetros e τ o atraso de tempo [25, 109]. Já este atraso de tempo representa o tempo anterior em que as CTDs promovem a regulação das taxas de probabilidade de divisão celular (ou seja, o *feedback* negativo).

Substituindo os parâmetros constantes p_i e q_i da Equação (3.52) pelas correspondentes funções definidas em (3.56) e (3.57), obtém-se o seguinte sistema de EDOs:

$$\begin{cases} \frac{dx_0(t)}{dt} = (p_0(t) - q_0(t)) \bar{v}_0 x_0(t) - d_0 x_0(t), \\ \frac{dx_1(t)}{dt} = (1 - p_0(t) + q_0(t)) \bar{v}_0 x_0(t) + (p_0(t) - q_0(t)) \bar{v}_1 x_1(t) - d_1 x_1(t), \\ \frac{dx_2(t)}{dt} = (1 - p_1(t) + q_1(t)) \bar{v}_1 x_1(t) - d_2 x_2(t), \end{cases} \quad (3.58)$$

que representa o modelo com *feedback* tipo II [25].

Um outro mecanismo de *feedback* proposto que combina simultaneamente os dois *feedbacks* tipo I e tipo II é obtido substituindo as Equações (3.54), (3.56) e (3.57) na equação (3.52), resultando:

$$\begin{cases} \frac{dx_0(t)}{dt} = (p_0(t) - q_0(t)) v_0(t) x_0(t) - d_0 x_0(t), \\ \frac{dx_1(t)}{dt} = (1 - p_0(t) + q_0(t)) v_0(t) x_0(t) + (p_0(t) - q_0(t)) v_1(t) x_1(t) - d_1 x_1(t), \\ \frac{dx_2(t)}{dt} = (1 - p_1(t) + q_1(t)) r v_1(t) x_1(t) - d_2 x_2(t), \end{cases} \quad (3.59)$$

onde o sistema (3.59) representa o *feedback* tipo I e II [25].

Neste trabalho serão analisados os modelos sem e com *feedbacks*.

3.3.3 Modelos farmacocinéticos para tumores mamários

A farmacocinética estuda os processos nos quais uma droga passa da administração até à excreção no organismo [61]. Pode ser interpretada como a descrição das alterações temporais nas concentrações de um fármaco no plasma sanguíneo, em relação à dose administrada [110]. Os modelos matemáticos que consideram a ação de quimioterápicos na população celular tumoral o fazem através de dois efeitos: ou assumem que a droga causa morte celular, ou que sua proliferação é reduzida [33].

Nestes modelos certa quantidade da concentração da droga se encontra na corrente sanguínea, sendo caracterizada por sua concentração $c(t)$ [47]. Esta concentração varia ao longo do tempo em função da inclusão de novas dosagens periódicas $u(t)$, e decresce progressivamente devido aos processos de excreção e/ou metabolismo da droga pelo organismo. Uma forma simples de se considerar estes processos é através de uma taxa de decréscimo da concentração proporcional à sua concentração [33, 47]. Desta forma, a equação que representa o comportamento farmacocinético da droga no organismo é análoga à da equação (3.6), dada por:

$$\frac{dc(t)}{dt} = -\delta c(t), \quad (3.60)$$

onde δ é a constante de proporcionalidade [47].

Usualmente a excreção e o metabolismo das drogas são quantificados pelo tempo necessário à redução de sua concentração à metade do valor inicial, conhecido como tempo de meia vida, $t_{1/2}$. Este parâmetro pode ser relacionado ao parâmetro δ , a partir da Equação (3.60), fazendo:

$$\frac{c_0}{2} = c_0 e^{-\delta t_{1/2}}, \quad (3.61)$$

que nos fornece a relação:

$$\delta = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}}. \quad (3.62)$$

São propostos dois modelos para representar a ação das drogas no tumor. Ambos consideram o metabolismo da droga a partir da Equação (3.60). Na primeira alternativa, a atuação da droga é considerada através de um aumento na taxa de degradação das CTCs, como ilustrado na Figura 3.11.

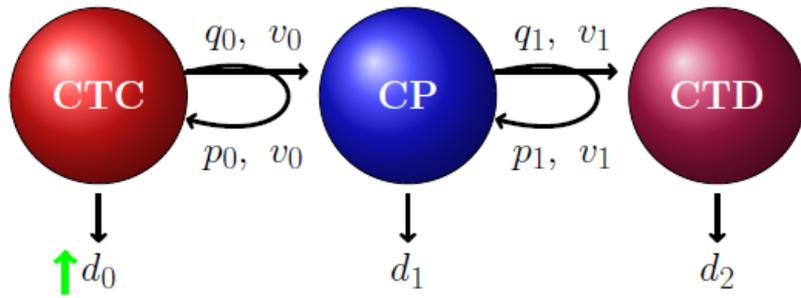


Figura 3.11: Representação da ação da droga alvo aumentando a morte celular das CTCs.

O primeiro modelo proposto farmacocinético, acopla a Equação (3.60), que representa a ação da droga, nas Equações (3.52) do modelo linear sem *feedback* de Liu et al. [25], resultando no seguinte sistema de EDOs:

$$\begin{cases} \frac{dx_0(t)}{dt} = (\bar{p}_0 - \bar{q}_0) \bar{v}_0 x_0(t) - (d_0 + c(t)) x_0(t), \\ \frac{dx_1(t)}{dt} = (1 - \bar{p}_0 + \bar{q}_0) \bar{v}_0 x_0(t) + (\bar{p}_0 - \bar{q}_0) \bar{v}_1 x_1(t) - d_1 x_1(t), \\ \frac{dx_2(t)}{dt} = (1 - \bar{p}_1 + \bar{q}_1) \bar{v}_1 x_1(t) - d_2 x_2(t), \\ \frac{dc(t)}{dt} = -\delta c(t) + u(t). \end{cases} \quad (3.63)$$

da mesma forma que anteriormente, $x_i(t)$ representa o número de células i no instante de tempo t , com $i = 0, 1, 2$ respectivamente CTC, CP e CTD; \bar{p}_i e \bar{q}_i as probabilidades de divisão celular; \bar{v}_i a taxa de síntese; d_i a taxa de degradação sem considerar a ação da droga; $c(t)$ a concentração da droga no instante de tempo t , δ a taxa de decaimento da droga e $u(t)$ denota a inclusão de novas dosagens da droga. [53].

A segunda alternativa leva em consideração a atuação da droga alvo na redução da taxa proliferativa, como mostrado na Figura 3.11.

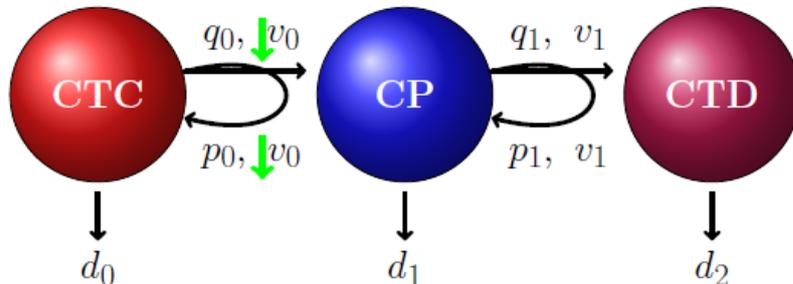


Figura 3.12: Representação da ação da droga alvo diminuindo a velocidade de divisão celular das CTCs.

Já o segundo modelo proposto farmacocinético, do mesmo modo que o primeiro modelo acopla a equação da ação da droga no modelo com *feedback* tipo I de Liu et al. [25],

representado pelas Equações (3.55) e conforme descrito ao final da Seção 2.3, diminuindo a velocidade de síntese da seguinte forma:

$$\tilde{v}_0(c) = \begin{cases} \bar{v}_0 - \frac{c(t)\bar{v}_0}{c_0} & \text{se } 0 < c < c_0, \\ 0 & \text{se } c_0 \leq c, \end{cases} \quad (3.64)$$

$$v_0(c, t) = \frac{\tilde{v}_0(c)}{1 + \beta_{v_0}(x_2(t - \tau))^2}. \quad (3.65)$$

Desta forma, o sistema de EDOs a ser resolvido na segunda alternativa proposta é dado por:

$$\begin{cases} \frac{dx_0(t)}{dt} = (\bar{p}_0 - \bar{q}_0) v_0(c, t) x_0(t) - d_0 x_0(t), \\ \frac{dx_1(t)}{dt} = (1 - \bar{p}_0 + \bar{q}_0) v_0(c, t) x_0(t) + (\bar{p}_0 - \bar{q}_0) v_1 x_1(t) - d_1 x_1(t), \\ \frac{dx_2(t)}{dt} = (1 - \bar{p}_1 + \bar{q}_1) v_1 x_1(t) - d_2 x_2(t), \\ \frac{dc(t)}{dt} = -\delta c(t) + u(t). \end{cases} \quad (3.66)$$

Para finalizar este capítulo, a Figura 3.13 apresenta um resumo dos modelos mecanicistas diretamente relacionados à elaboração dos modelos farmacocinéticos.

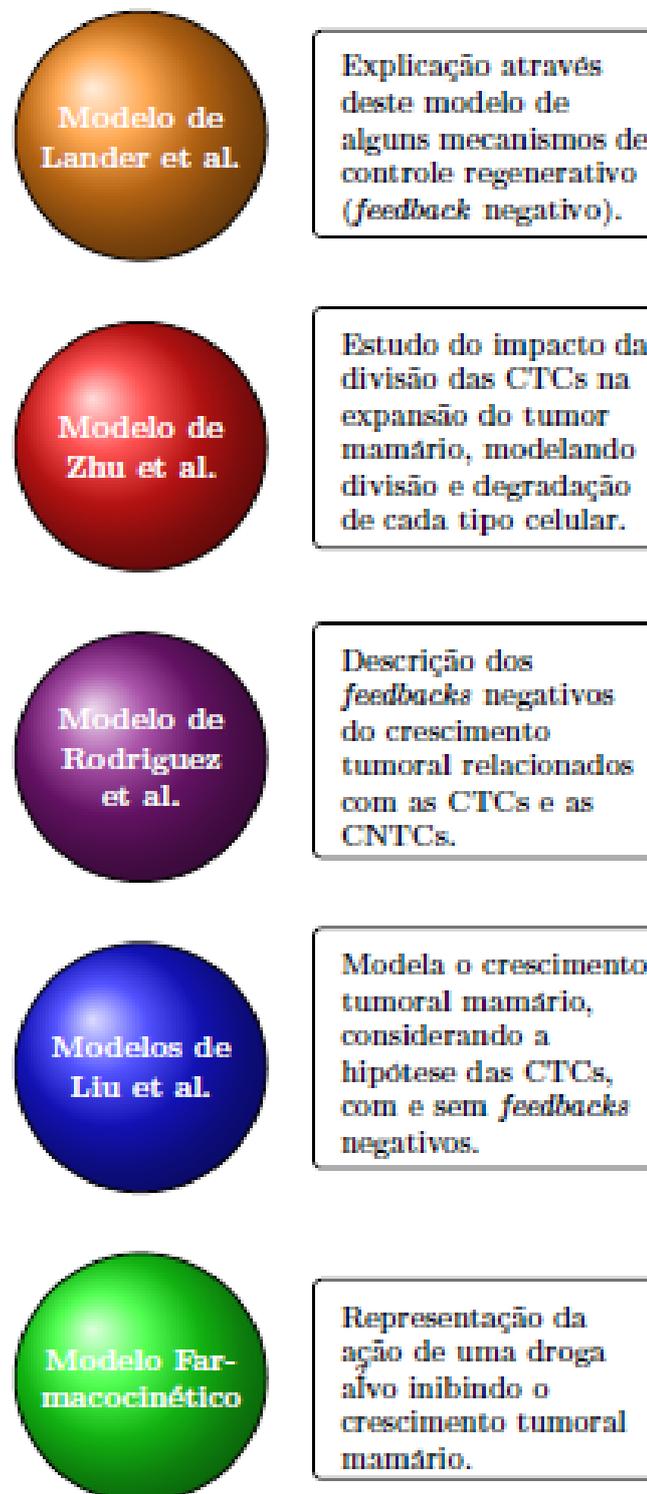


Figura 3.13: Diagrama representando os modelos mecanicistas para população celular heterogênea.

4 RESULTADOS NUMÉRICOS

No intuito de compreender um pouco da complexa dinâmica do crescimento tumoral mamário, selecionamos modelos matemáticos populacionais homogêneos (os modelos de Verhulst, Montroll, Gompertz e Bertalanffy apresentados nas Subseções 3.2.3, 3.2.4, 3.2.5 e 3.2.6) e heterogêneos (os modelos de Liu et al. e farmacocinético descritos nas Subseções 3.3.2 e 3.3.3), a fim de assimilar as singularidades destes, correlacionando com as características biológicas envolvidas na progressão tumoral ao longo do tempo. Nesta seção vamos apresentar alguns resultados de simulações numéricas destes modelos tumorais selecionados.

4.1 Simulações numéricas

As simulações numéricas dos modelos matemáticos foram obtidas a partir de códigos desenvolvidos e implementados nos ambientes MATLAB 7.5 e Python 2.7, conforme a disponibilidade de ferramentas que possibilitassem a resolução dos diferentes modelos. O modelo proposto da farmacocinética tumoral linear foi simulado inicialmente em MATLAB, tal modelo foi discretizado pelo método de Euler explícito [111].

Para se obter resultados de modelos propostos por Liu et al. [25], foi necessária a utilização de uma ferramenta que possibilitasse a solução aproximada de equações diferenciais com atraso de tempo. Tendo em vista a disponibilidade de um pacote para este fim, nesta etapa foi utilizada a linguagem Python. Todos os modelos de Liu et al. [25] (com e sem *feedbacks*) foram implementados em Python, tendo sido utilizados diversos pacotes: Numpy, PyDDE, Scipy e Matplotlib.

A biblioteca Odeint do pacote Scipy executa a aproximação numérica de equações diferenciais através do encapsulamento da rotina LSODA do pacote ODEPACK [112], que utiliza os métodos de Adams e BDF [113]. Os métodos são utilizados com um esquema de ordem e passo de tempo adaptativos, sendo que o BDF é utilizado no caso de problemas *stiff*. Já o pacote PyDDE foi desenvolvido para resolução numérica de sistemas de equações diferenciais com atraso de tempo [26], com o método de aproximação numérica o Runge-Kutta de 2ª ordem [114]. E por fim, o Scipy, a biblioteca Optimize, foi utilizada a

rotina que inclui o método Simplex [115] utilizada para o ajuste de parâmetros. Os gráficos gerados com os dados oriundos das simulações foram plotados utilizando o pacote Matplotlib.

Para comparar e validar os dados simulados foram extraídos os pontos dos resultados numéricos e experimentais de Liu et al. [25] e Hinow et al. [38] usando o programa gratuito G3data. A extração desses dados permitiu uma análise dos modelos simulados comparando-os com dados simulados e experimentais disponíveis nos artigos de Liu et al. [25] e Hinow et al. [38], que foram obtidos da seguinte forma:

- No trabalho de Liu et al. [25] os dados experimentais *in vitro* foram extraídos de experimentos com o meio de cultura DEMEM/F12, onde foram semeadas linhagens celulares de adenocarcinoma mamário (MCF-7) durante o período de 14 dias, para o acompanhamento evolutivo do aumento da massa celular em que foram contados o número de células a cada 2 dias [25], como ilustrado na Figura 4.1.

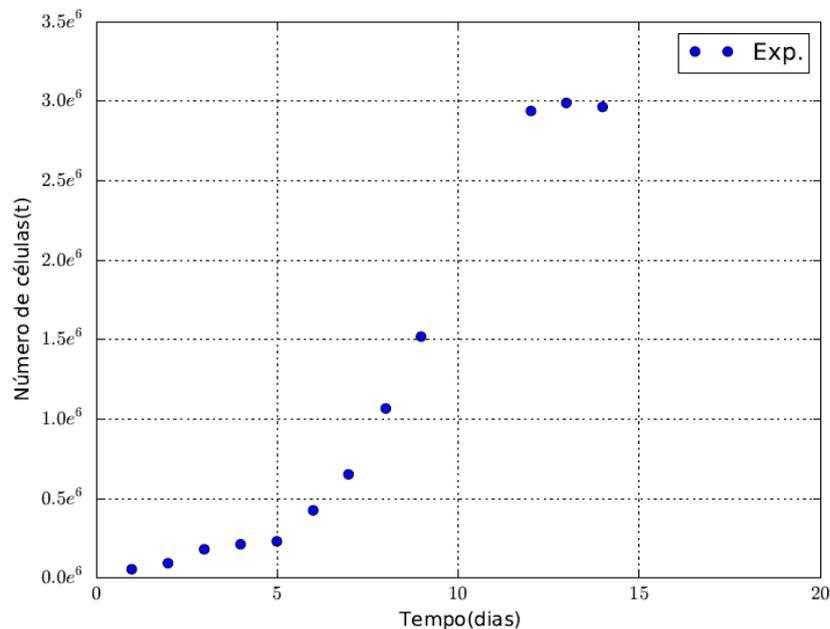


Figura 4.1: Dados experimentais (observados) de Liu et al. [25], medido o número de células diariamente.

- Já no trabalho de Hinow et al. [38] os dados experimentais foram extraídos da contagem do número de células a cada 24 horas após a semeadura de células epiteliais mamárias com amplificação à mutação somática no protooncogene HER2 (MCF10A/HER2), durante 6 dias em cinco experimentos: no primeiro experimento não foi inserido o medicamento Lapatinib no meio de cultura; nos

outros experimentos foram introduzidos as respectivas doses desse fármaco: 0,1 – 0,5 – 1,0 – 2,0 μM a cada 2 dias [38], como mostrado na Figura 4.2.

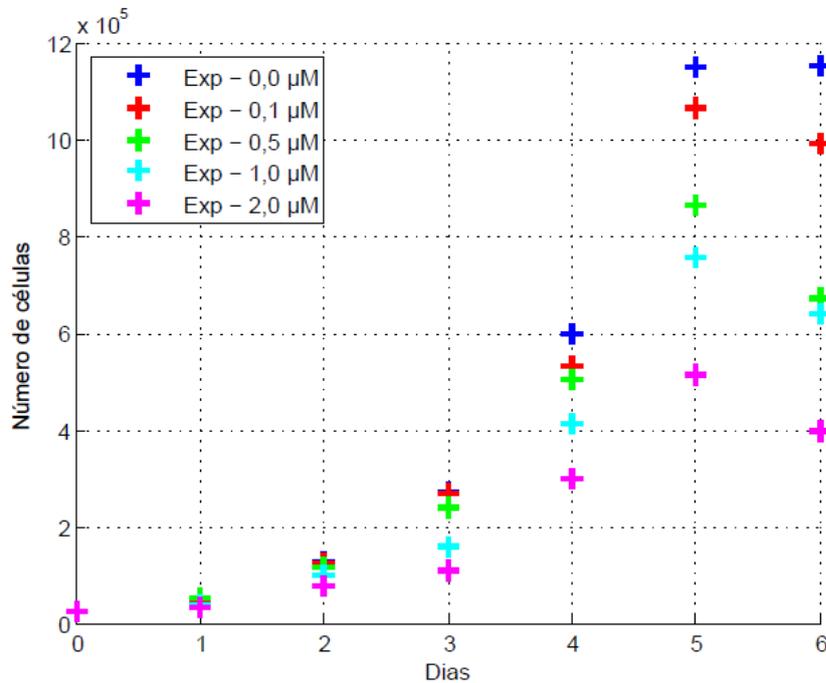


Figura 4.2: Dados experimentais (observados) de Hinow et al. [38], medido o número de células diariamente para as diferentes dosagens do medicamento Lapatinib.

Os ajustes apresentados foram realizados através da minimização da norma L2 do erro dado por:

$$\|E\|_2 = \sqrt{\sum_i (x_i - obs_i)^2}. \quad (4.1)$$

4.2 Resultados dos modelos homogêneos

Os resultados numéricos dos modelos homogêneos foram comparados com os dados experimentais extraídos dos artigos de Liu et al. [25] e Hinow et al. [38]. Estes resultados foram obtidos após simulação no ambiente Python usando método Simplex para facilitar o ajuste dos parâmetros, depois comparados aos dados experimentais dos trabalhos de Liu et al. [25] e Hinow et al. [38]. Para verificação e análise dos modelos selecionados, qual melhor descreveria os comportamento dos dados experimentais, calculou-se o erro em cada teste computacional.

No primeiro teste, fixamos o valor da condição inicial de cada modelo N_0 no valor inicial de cada banco de dados experimentais, obtendo o melhor valor de cada parâmetro

após simulação de otimização usando o método Simplex da biblioteca Optimize do pacote Scipy no ambiente computacional Python.

A Tabela 4.4 descreve o valor ótimo encontrado por este método computacional na tentativa de aproximação dos dados experimentais de Hinow et al. [38]. Já a Tabela 4.5 apresenta o melhor valor de cada parâmetro de cada modelo após simulação por este método computacional com aproximação com os valores dos dados experimentais de Liu et al. [25].

Tabela 4.1: Relação dos melhores valores resultantes para cada parâmetro após as simulações de otimização de cada modelo empírico em aproximação dos dados experimentais de Hinow et al. [38]

Modelos	Valores dos parâmetros						
	N_0	α	β	ζ	ρ	ξ	K
Gompertz	20.000,00	0,30					2.823.822,84
Vehrulst	20.000,00	1,03					1.396.760,63
Montroll	20.000,00	6,50	7,62				1.153.725,45
Bertalanffy	20.000,00			11,50	5,69	0,95	

Tabela 4.2: Relação dos melhores valores resultantes para cada parâmetro após as simulações de otimização de cada modelo empírico em aproximação dos dados experimentais de Liu et al. [25]

Modelos	Valores dos parâmetros						
	N_0	α	β	ζ	ρ	ξ	K
Gompertz	56.514,91	0,08					47.622.198,10
Vehrulst	56.514,91	0,46					4.781.400,13
Montroll	56.514,91	19,65	47,62				2.976.466,96
Bertalanffy	56.514,91			3,14	1,12	0,94	

A Tabela 4.3 mostra o resultado dos cálculos do erro de cada modelo homogêneo simulado neste primeiro teste computacional na tentativa de aproximação com cada banco de dados, no qual verificamos que o modelo de Montroll melhor representa o comportamento dos dados experimentais, como ilustrado nas Figuras 4.3 e 4.4.

No segundo teste computacional, sabendo que os modelos homogêneos selecionados tendem ao valor limite K , além de fixar a condição inicial N_0 , foi fixado o valor de K como o maior valor da população obtido no conjunto de valores observados no experimento considerado de Hinow et al. [38] e Liu et al. [25].

Os resultados dos cálculos do erro de cada modelo homogêneo simulado neste segundo teste computacional são apresentados na Tabela 4.6, onde novamente observamos que o

Tabela 4.3: Relação dos valores dos erros resultantes após cada simulação de otimização de cada modelo em comparação a cada banco de dados experimentais.

Modelo	$\ E\ _2$	
	Liu et al.	Hinow et al.
Gompertz	755,49	494,09
Vehrulst	672,01	411,61
Montroll	323,99	177,18
Bertalanffy	759,61	497,75

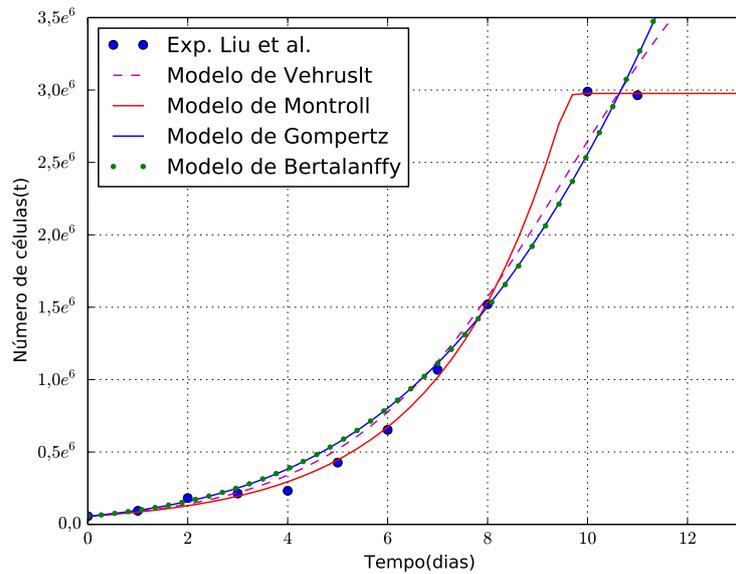


Figura 4.3: Comparação dos resultados numéricos dos modelos homogêneos com os dados experimentais de Liu et al. [25], com a condição inicial N_0 fixa.

Tabela 4.4: Relação dos melhores valores resultantes para cada parâmetro após as simulações de otimização de cada modelo empírico em aproximação dos dados experimentais de Hinow et al. [38]

Modelos	Valores dos parâmetros						
	N_0	α	β	ζ	ρ	ξ	K
Gompertz	20.000,00	0,52					1.153.333,33
Vehrulst	20.000,00	1,11					1.153.333,33
Montroll	20.000,00	6,54	7,66				1.153.333,33
Bertalanffy	20.000,00			82,07	74,58	0,99	1.153.333,33

modelo de Montroll obteve o menor erro em ambos os bancos de dados experimentais dos dois artigos, como mostrado nas Figuras 4.6 e 4.5.

Os resultados obtidos na comparação destes modelos homogêneos, que consideram a população tumoral formada pelo mesmo tipo de células, apontou o modelo de Montroll,

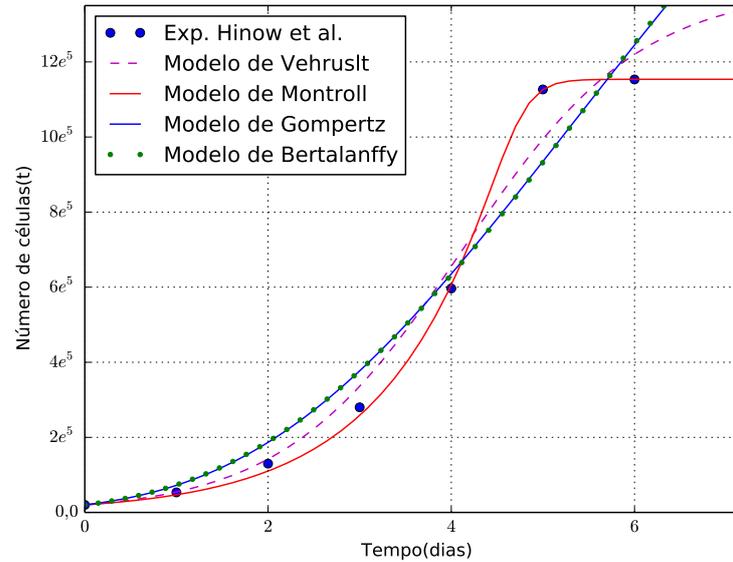


Figura 4.4: Comparação dos resultados numéricos dos modelos homogêneos com os dados experimentais de Hinow et al. [38], com a condição inicial N_0 fixa.

Tabela 4.5: Relação dos melhores valores resultantes para cada parâmetro após as simulações de otimização de cada modelo empírico em aproximação dos dados experimentais de Liu et al. [25]

Modelos	Valores dos parâmetros						
	N_0	α	β	ζ	ρ	ξ	K
Gompertz	56.514,91	0,24					2.963.893,25
Vehrust	56.514,91	0,53					2.963.893,25
Montroll	56.514,91	19,66	47,63				2.963.893,25
Bertalanffy	56.514,91			46,49	42,77	0,99	2.963.893,25

Tabela 4.6: Relação dos valores dos erros resultantes após cada simulação de otimização de cada modelo em comparação a cada banco de dados experimentais.

Modelo	$\ E\ _2$	
	Liu et al.	Hinow et al.
Gompertz	1.221,80	658,96
Vehrust	947,80	493,20
Montroll	326,28	177,19
Bertalanffy	1.223,40	660,18

como o que melhor representa o comportamento do crescimento tumoral mamário.

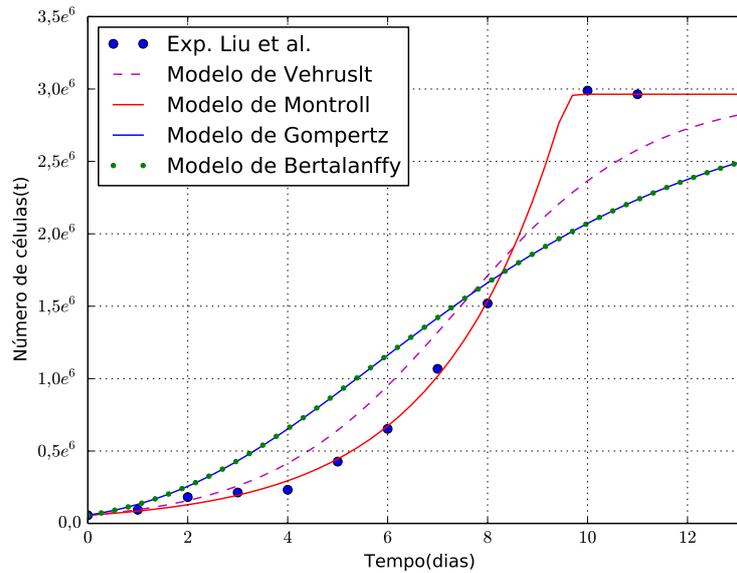


Figura 4.5: Comparação dos resultados numéricos dos modelos homogêneos com os dados experimentais de Hinow et al. [38], para a condição inicial N_0 e capacidade de carga K fixos.

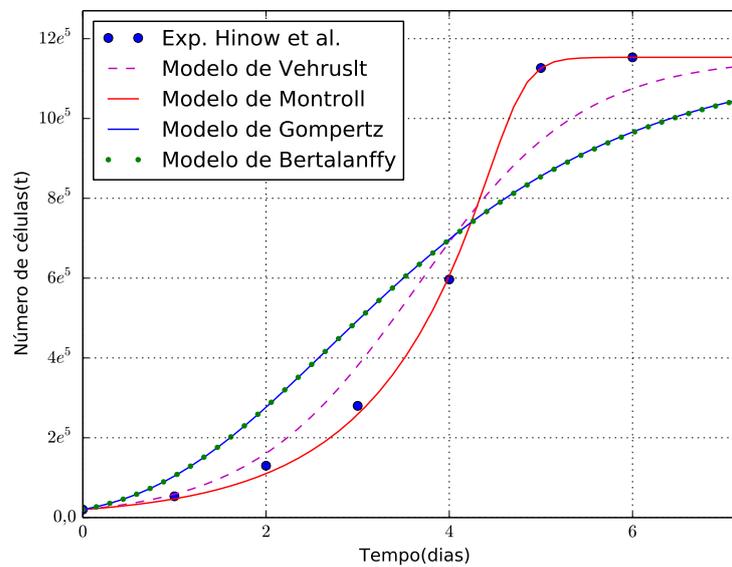


Figura 4.6: Comparação dos resultados numéricos dos modelos homogêneos com os dados experimentais de Liu et al. [25], para a condição inicial N_0 e capacidade de carga K fixos.

4.3 Resultados do modelo de Liu et al.

Nesta seção são apresentados os resultados obtidos a partir da implementação dos modelos propostos em Liu et al. [25]. Tendo em vista que nem todos os parâmetros foram fornecidos pelos autores há novamente a necessidade de se executar um ajuste de

parâmetros.

Devem ser determinados os valores de v_1 , a partir do qual os demais podem ser determinados por relações fornecidas pelos autores do trabalho, e da condição inicial do problema. Na definição da condição inicial inclui-se a distribuição desta população entre as três linhagens de células.

A fim de obter os ajustes, foi utilizada uma estratégia em duas etapas complementares. A primeira tem o objetivo de explorar o espaço de busca, identificar a sensibilidade do modelo às variações impostas e definir o ponto inicial do processo de busca da segunda. Para a segunda etapa o mesmo método Simplex, usado na seção anterior, foi adotado, tomando como ponto inicial o melhor resultado obtido na etapa anterior.

A metodologia em busca de reproduzir os resultados numéricos dos modelos lineares (sem *feedback*) e não lineares (com *feedbacks*) de Liu et al. [25], após serem implementados e simulados em Python, foram separadas em dois experimentos computacionais:

- O primeiro experimento computacional formado por um sistema empírico em forma de grade, buscando as condições iniciais de cada variável do modelo, além do parâmetro livre v_1 , velocidade de síntese das CPs. Neste experimento foram selecionados três condições iniciais para as populações tumorais (10^3 e 10^4 células), e dentro destas populações testadas outras três variações entre as linhagens celulares CTCs, CPs e CTDs, respectivamente x_0 , x_1 e x_2 . O parâmetro v_1 começou em 0,2 e terminou em 4,6 com incremento de 0,2, na tentativa de aproximação dos dados numéricos simulados aos experimentais extraídos do modelo de Liu et al. [25].
- O segundo experimento computacional baseou-se em metodologias de otimização na tentativa de se obter os valores das condições iniciais das variáveis x_0 , x_1 e x_2 e do parâmetro livre v_1 , utilizado por Liu et al. [25] em seus resultados numéricos. Para a obtenção dos valores das variáveis e parâmetros utilizou-se este algoritmo de otimização, testando novas condições iniciais na procura de resultados simulados próximos aos resultados obtidos numéricos do modelo de Liu et al. [25].

No primeiro experimento, a variação dos valores das condições iniciais da população tumoral foi escolhida da seguinte forma:

Caso 1) o valor de 10^3 células tumorais foi estimado empiricamente;

Caso 2) o valor de 10^4 células tumorais extraídos pelo programa G3data a grandeza numérica dos resultados do primeiro dia de simulação e experimentos do artigo de Liu et al. [25];

Em cada caso descrito acima, de condição inicial da população tumoral, considerou-se também a variação da distribuição do número de células entre as linhagens celulares da seguinte forma:

1. na primeira distribuição, apenas as CTCs (x_0) são consideradas com valor igual ao da população tumoral, onde as CPs (x_1) e CTDs (x_2) são consideradas iguais a 0; estas condições iniciais são descritas no artigo suplementar de Liu et al. [109] para obtenção da solução analítica do modelo linear sem *feedback* proposto;
2. na segunda distribuição, divide-se igualmente o valor da população tumoral entre as linhagens CTCs (x_0), CPs (x_1) e CTDs (x_2);
3. na terceira distribuição adota-se um sistema de porcentagens da população inicial, como sugerido no artigo de Liu et al. [25], para representar o comportamento das CTCs, no qual se distribuiu para linhagem das CTCs (x_0) 1,5% da população tumoral, e as linhagens das CPs (x_1) e CTDs (x_2) correspondiam a 49,25% da população tumoral.

Os modelos de Liu et al. foram resolvidos com estes dois experimentos computacionais no ambiente Python, em busca de uma aproximação dos dados simulados aos dados numéricos e experimentais extraídos de seu trabalho. Assim, realizou-se uma comparação das simulações realizadas dos modelos de Liu et al.: o modelo linear sem *feedback* e os modelos não lineares com atraso de tempo com *feedback*, com os resultados extraídos do seu artigo [25].

4.3.1 Resultados do modelo de Liu et al. sem feedback

Inicialmente vamos apresentar as simulações dos resultados encontrados do sistema de EDOs (3.52) do modelo linear de Liu et al. sem *feedback*. Os parâmetros fixos utilizados nas simulações deste modelo são apresentados na Tabela 4.7. Esta tabela também mostra como o valor do parâmetro \bar{v}_1 influencia os valores dos parâmetros de velocidade e de degradação, conforme o artigo suplementar de Liu et al. [109].

Tabela 4.7: Parâmetros fixos e dependentes de v_1 utilizados nas simulações do modelo linear de Liu et al. sem *feedback*, com suas respectivas descrições e valores, extraídos de [25]

Parâmetros	Descrição	Valores
\bar{p}_0	probabilidade de divisão das CTC	0,25
\bar{q}_0	probabilidade de divisão das CTC	0,2
\bar{p}_1	probabilidade de divisão das CP	0,3
\bar{q}_1	probabilidade de divisão das CP	0,1
\bar{v}_0	velocidade de divisão nas CTCs	0,5 \bar{v}_1
d_0	taxa de degradação das CTCs	0,005 \bar{v}_1
d_1	taxa de degradação das CPs	0,025 \bar{v}_1
d_2	taxa de degradação das CTDs	0,05 \bar{v}_1

Para facilitar a apresentação dos resultados obtidos em cada caso do primeiro experimento computacional, dividimos os resultados em três etapas de acordo com o valor total da população tumoral. Os parâmetros e as condições iniciais das linhagens celulares em cada população tumoral são listados nas Tabelas 4.8 e 4.9, com os respectivos valores de cada variável e parâmetro utilizados nas três simulações de cada condição inicial da população tumoral.

A Tabela 4.8 apresenta resumidamente os valores das variáveis e dos parâmetros do modelo sem *feedback*, para o primeiro conjunto de simulações, considerando a condição inicial para a população tumoral de 10^3 , para os casos C_1^1 , C_1^2 e C_1^3 . Além disto, os parâmetros fixos apresentados na Tabela 4.7 serão utilizados também nas simulações deste modelo.

Tabela 4.8: Parâmetros utilizados na simulação do modelo linear sem *feedback* para população tumoral inicial de 10^3

Parâmetros	Valores das simulações		
	C_1^1	C_1^2	C_1^3
x_0	1000	333,33	15
x_1	0	333,33	492,5
x_2	0	333,33	492,5
\bar{v}_1	1,0 – 3,6	1,2 – 4,0	1,6 – 4,6

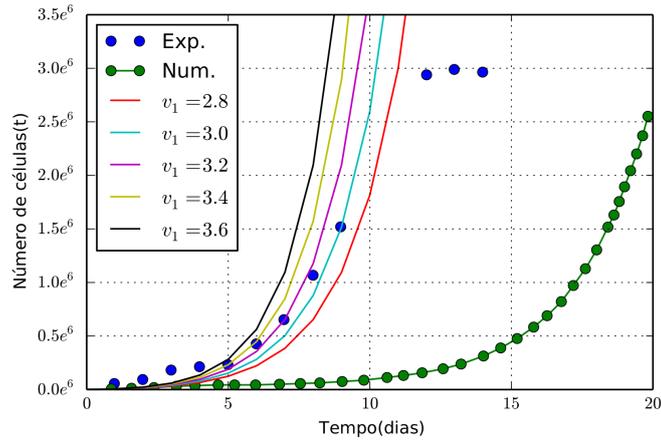
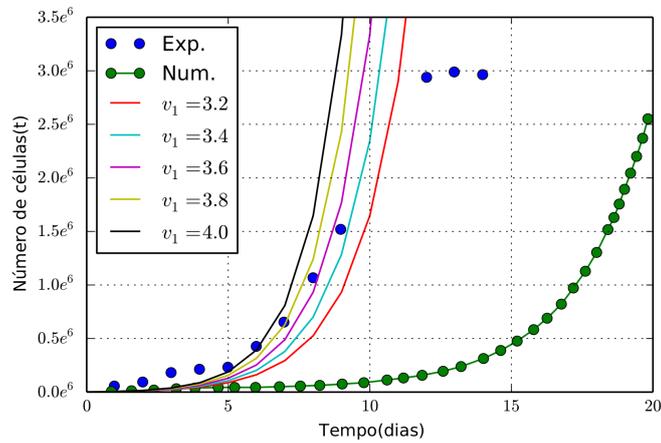
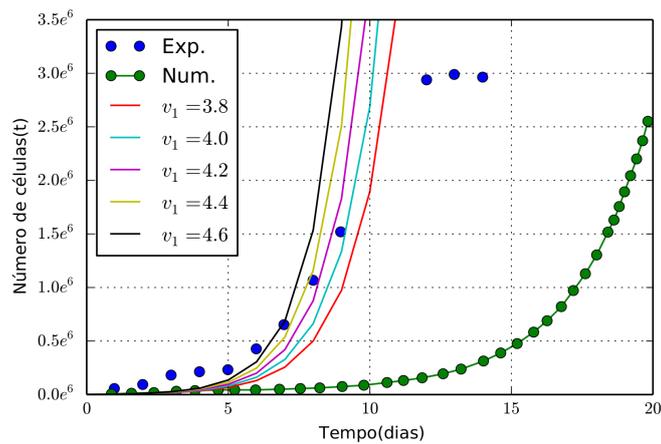
(a) C_1^1 ($x_0 = 1000$, $x_1 = 0$ e $x_2 = 0$).(b) C_1^2 ($x_0 = 333, 33$, $x_1 = 333, 33$ e $x_2 = 333, 33$).(c) C_1^3 ($x_0 = 15$, $x_1 = 492, 5$ e $x_2 = 492, 5$).

Figura 4.7: Comparação entre os resultados obtidos com a simulação numérica do modelo sem *feedback* com os dados experimentais (Exp) e numéricos (Num) de Liu et al. [25], para a população tumoral de 10^3 células dos casos C_1^1 , C_1^2 e C_1^3 , para diversos valores do parâmetro \bar{v}_1 .

Após serem efetuadas as simulações numéricas desta primeira etapa, obtemos os seguintes resultados representados na Figura 4.7. A partir destes resultados podemos observar como a variação do parâmetro \bar{v}_1 em cada conjunto de condições iniciais tende a se tornar invariável. Outra característica importante desta condição inicial da população tumoral se refere ao bom comportamento dos dados simulados que se aproximam aos dados experimentais de Liu et al. [25].

Para o segundo conjunto de simulações do modelo de Liu et al. sem *feedback*, considerando a população inicial de 10^4 , para os casos C_2^1 , C_2^2 e C_2^3 . A Tabela 4.9 apresenta um resumo dos valores das variáveis e dos parâmetros utilizados nas simulações computacionais.

Tabela 4.9: Parâmetros utilizados na simulação do modelo linear sem *feedback* para população tumoral inicial de 10^4

Parâmetros	Valores das simulações		
	C_2^1	C_2^2	C_2^3
x_0	10000	3333,33	150
x_1	0	3333,33	4925
x_2	0	3333,33	4925
\bar{v}_1	0,4 – 2,2	0,4 – 2,6	0,8 – 3,0

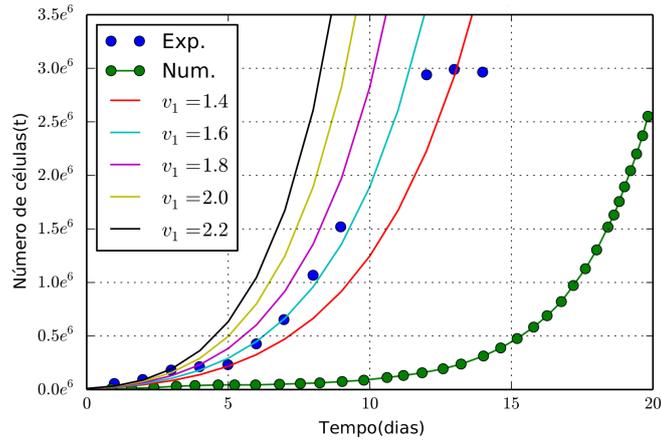
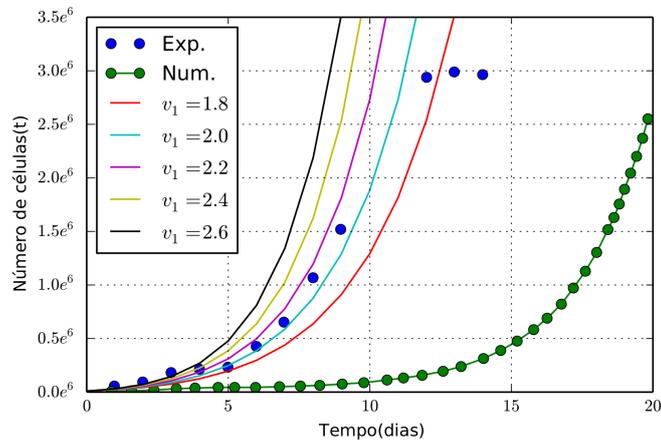
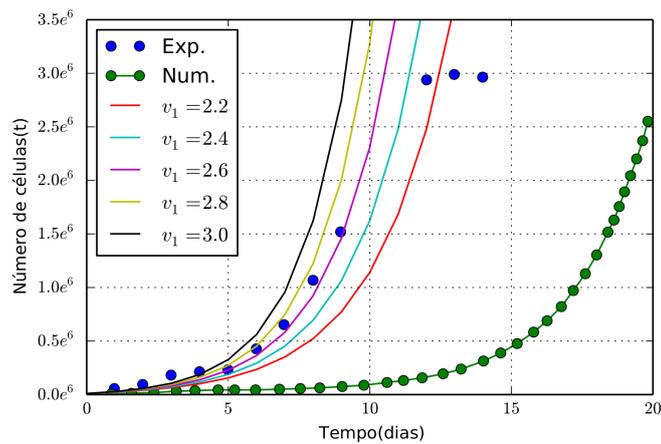
(a) C_2^1 ($x_0 = 10000$, $x_1 = 0$ e $x_2 = 0$).(b) C_2^2 ($x_0 = 3333, 33$, $x_1 = 3333, 33$ e $x_2 = 3333, 33$).(c) C_2^3 ($x_0 = 150$, $x_1 = 4925$ e $x_2 = 4925$).

Figura 4.8: Comparação entre os resultados obtidos com a simulação numérica do modelo sem *feedback* com os dados experimentais (Exp) e numéricos (Num) de Liu et al. [25], para a população tumoral de 10^4 células dos casos C_2^1 , C_2^2 e C_2^3 , para diversos valores do parâmetro \bar{v}_1 .

Os resultados das simulações numéricas desta segunda etapa são representados na Figura 4.8. Nestes gráficos observamos também como ocorre uma invariação da curva para alterações do parâmetro \bar{v}_1 em cada conjunto de condições iniciais. Como a condição inicial da população tumoral se aproxima do valor do primeiro dia de cultura extraído do trabalho de Liu et al. [25] (na grandeza de 10^4) obtemos um bom comportamento qualitativo dos dados simulados comparados aos dados experimentais de Liu et al. [25].

Após serem realizados os testes do primeiro experimento computacional, utilizamos as condições iniciais da população de 10^3 distribuída entre as linhagens celulares da seguinte forma: CTCs 15 células, CPs e CTDs 492,5 células; e com o parâmetro $\bar{v}_1 = 2.0$ no segundo experimento computacional. Estas condições iniciais foram utilizadas e melhoradas no segundo experimento, que buscava os melhores valores para as condições iniciais das linhagens celulares e para o parâmetro livre \bar{v}_1 , quando comparado com os resultados numéricos obtidos por Liu et al. [25], cujo resultado está no gráfico apresentado na Figura 4.9, para a condição inicial: CTCs $x_0 = 15$ células, CPs e CTDs x_1 e $x_2 = 492,5$ células.

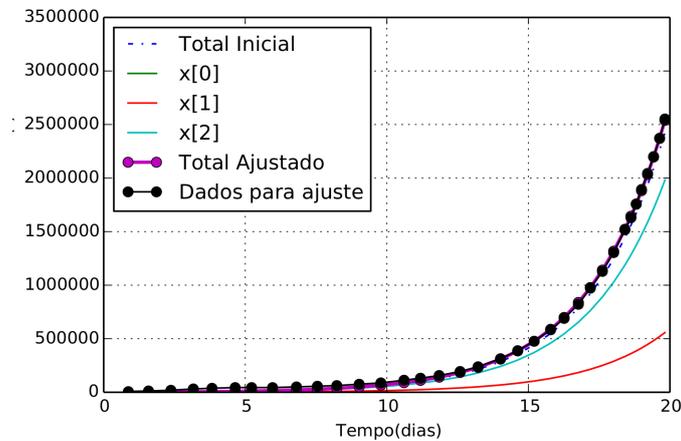


Figura 4.9: Resultados das condições iniciais das variáveis e parâmetro $x_0 = 14$, $x_1 = 460$, $x_2 = 450$ e $v_1 = 2, 1$.

4.3.2 Resultados do modelo de Liu et al. com feedback

Os modelos resolvidos nesta seção referem-se aos de Liu et al. com *feedbacks* não lineares e com atraso de tempo, ou seja, são modelos mais complexos do que os resolvidos na seção anterior. Os resultados apresentados são referentes às simulações do sistema de EDOs

(3.54), (3.56) e (3.59), respectivamente os modelos de Liu et al. com *feedbacks* tipo I, tipo II e tipo I e II.

A Tabela 4.10 apresenta a descrição e os valores fixos de cada parâmetro utilizados nas simulações computacionais dos modelos não lineares de Liu et al. [25], com atraso de tempo. Esta tabela também reproduz como os parâmetros de velocidade e de degradação são descritos no artigo suplementar de Liu et al. [109], e influenciados pelo parâmetro livre \bar{v}_1 .

Tabela 4.10: Parâmetros fixos utilizados nas simulações do modelo não linear de Liu et al. com *feedback* tipo I, tipo II e tipo I e II; com suas respectivas descrições e valores, extraídos de [25]

Parâmetros	Descrição	Valores das simulações		
		Tipo I	Tipo II	Tipo I e II
\bar{p}_0	probabilidade de divisão das CTCs	0,5	0,5	0,5
\bar{q}_0	probabilidade de divisão das CTCs	0,2	0,2	0,2
\bar{p}_1	probabilidade de divisão das CPs	0,5	0,5	0,5
\bar{q}_1	probabilidade de divisão das CPs	0,1	0,1	0,1
β_{v_0}	resistência do <i>feedback</i>	2×10^{-11}		8×10^{-12}
β_{v_1}	resistência do <i>feedback</i>	3×10^{-12}		4×10^{-13}
γ_{p_0}	resistência do <i>feedback</i>		5×10^{-14}	10^{-14}
γ_{q_0}	resistência do <i>feedback</i>		7×10^{-15}	10^{-16}
γ_{p_1}	resistência do <i>feedback</i>		6×10^{-13}	10^{-13}
γ_{q_1}	resistência do <i>feedback</i>		2×10^{-15}	10^{-15}
τ	atraso de tempo	2 dias	2 dias	2 dias
\bar{v}_0	velocidade de divisão nas CTCs	0,5 \bar{v}_1	0,5 \bar{v}_1	0,5 \bar{v}_1
d_0	taxa de degradação das CTCs	0,005 \bar{v}_1	0,005 \bar{v}_1	0,005 \bar{v}_1
d_1	taxa de degradação das CPs	0,025 \bar{v}_1	0,025 \bar{v}_1	0,025 \bar{v}_1
d_2	taxa de degradação das CTDs	0,05 \bar{v}_1	0,05 \bar{v}_1	0,05 \bar{v}_1

Inicialmente vamos discutir os resultados do modelo de Liu et al. com *feedback* tipo I, descritos pelas Equações (3.54). As condições iniciais da população tumoral e de cada linhagens celular CTCs, CPs e CTDs adotadas nas simulações do primeiro experimento computacional seguem os mesmos critérios das testadas para o modelo linear de Liu et al sem *feedback*, discutidas na Seção 4.3.1. Neste caso, adotaremos para cada caso a seguinte nomenclatura: F_1 , e F_2 , respectivamente para os casos onde os valores das condições iniciais da população tumoral considerados 10^3 e 10^4 células tumorais. A variação da velocidade de divisão das CPs (\bar{v}_1) ocorre entre os valores de 0,2 até 2,6, com incrementos de 0,2. E como testado na seção anterior, serão feitas simulações variando empiricamente o valor de \bar{v}_1 , a fim de conseguir resultados próximos aos encontrados por Liu et al. [25] nos

dados experimentais. Após este primeiro experimento computacional serão selecionados os melhores resultados para iniciar o segundo experimento computacional.

Os valores do parâmetro \bar{v}_1 e das condições iniciais das linhagens celulares em cada caso F_1 , e F_2 , são listados nas Tabelas 4.11 e 4.12, com os seus respectivos valores de cada variável e parâmetro não fixo utilizados nas três simulações de cada condição inicial da população tumoral. Além disto os valores fixos dos parâmetros do modelo de Liu et al com *feedback* tipo I são os apresentados na Tabela 4.10.

Tabela 4.11: Parâmetros utilizados na simulação do modelo não linear com *feedback* tipo I para população tumoral inicial de 10^3

Parâmetros	Significado Biológico	Valores das simulações		
		F_1^1	F_1^2	F_1^3
x_0	número inicial de CTCs	1000	333,33	15
x_1	número inicial de CPs	0	333,33	492,5
x_2	número inicial de CTDs	0	333,33	492,5
\bar{v}_1	velocidade de divisão nas CPs	1,0 – 3,6	1,2 – 4,0	1,6 – 4,6

Tabela 4.12: Parâmetros utilizados na simulação do modelo linear com *feedback* tipo I para população tumoral inicial de 10^4

Parâmetros	Significado Biológico	Valores das simulações		
		F_1^1	F_1^2	F_1^3
x_0	número inicial de CTCs	10000	3333,33	150
x_1	número inicial de CPs	0	3333,33	4925
x_2	número inicial de CTDs	0	3333,33	4925
\bar{v}_1	velocidade de divisão nas CPs	1,0 – 3,6	1,2 – 4,0	1,6 – 4,6

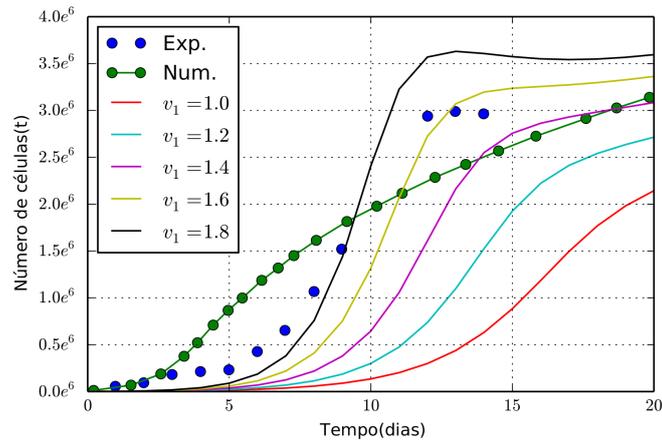
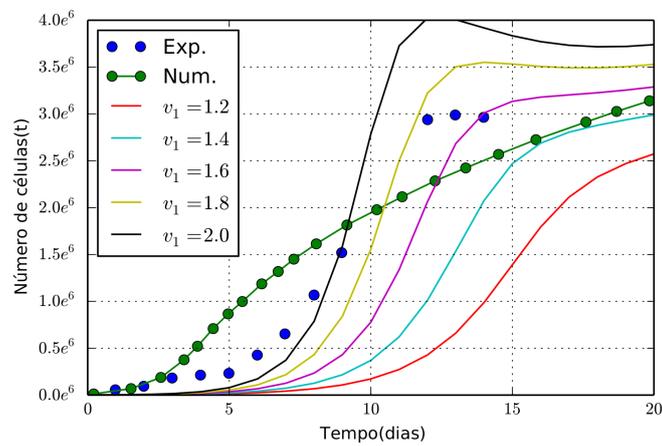
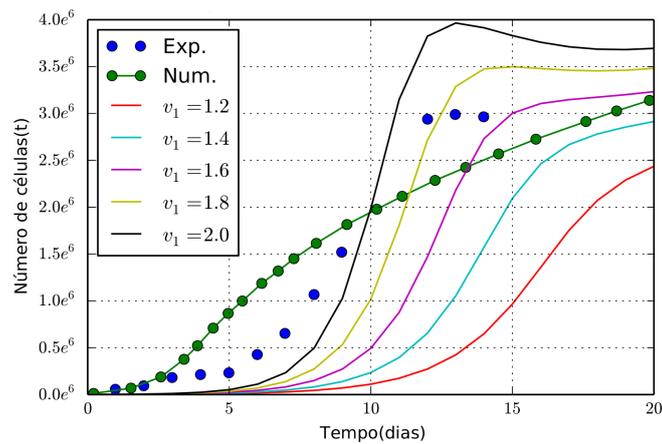
(a) F_1^1 ($x_0 = 1000$, $x_1 = 0$ e $x_2 = 0$).(b) F_1^2 ($x_0 = 333,33$, $x_1 = 333,33$ e $x_2 = 333,33$).(c) F_1^3 ($x_0 = 1,5$, $x_1 = 492,5$ e $x_2 = 492,5$).

Figura 4.10: Comparação entre os resultados obtidos com a simulação numérica do modelo com *feedback* tipo I os dados experimentais (Exp) e numéricos (Num) de Liu et al. [25], para a população tumoral de 10^3 células dos casos F_1^1 , F_1^2 e F_1^3 , para diversos valores do parâmetro \bar{v}_1 .

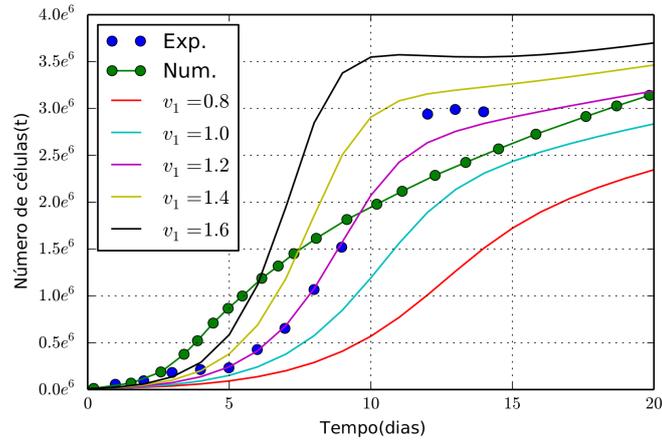
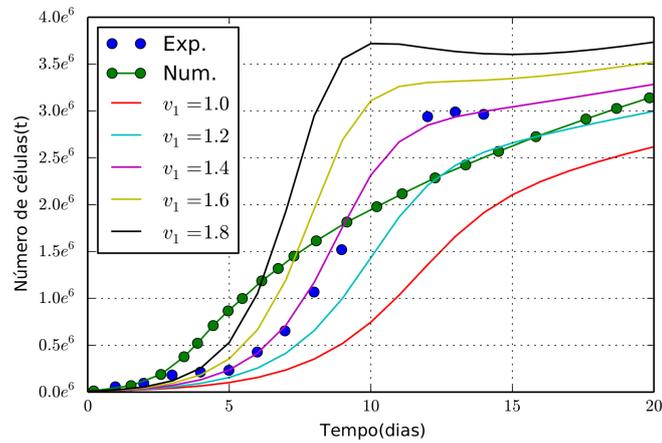
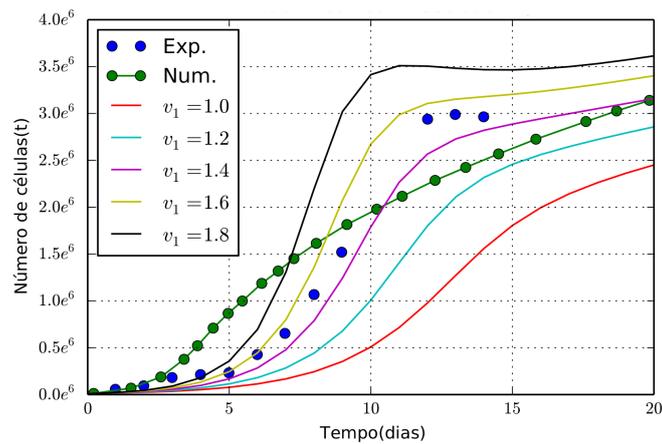
(a) F_2^1 ($x_0 = 10000$, $x_1 = 0$ e $x_2 = 0$)(b) F_2^2 ($x_0 = 3333.33$, $x_1 = 3333.33$ e $x_2 = 3333.33$)(c) F_2^3 ($x_0 = 150$, $x_1 = 4925$ e $x_2 = 4925$).

Figura 4.11: Comparação entre os resultados obtidos com a simulação numérica do modelo com *feedback* tipo I com os dados experimentais (Exp) e numéricos (Num) de Liu et al. [25], para a população tumoral de 10^4 células dos casos F_2^1 , F_2^2 e F_2^3 , para diversos valores do parâmetro \bar{v}_1 .

Em fim, os resultados dos testes do primeiro experimento computacional do modelo não linear de Liu et al. com *feedback* tipo I, observamos que os resultados da Figura 4.11(b) apresentou um melhor ajuste com os dados experimentais de Liu et al. [25], ajuste este melhor até que os resultados numéricos deste modelo encontrados por Liu et al. em seu trabalho[25].

Para este primeiro experimento computacional os modelos de Liu et al. com *feedbacks* tipo II e tipo I e II, não obtiveram bons resultados para nenhum dos casos da simulação da condição inicial F_i^j , para $i = 1, 2, 3$ e $j = 1, 2, 3$. Por este motivo não apresentamos estes resultados não satisfatórios.

O segundo experimento computacional dos modelos não lineares Liu et al. com *feedbacks* tipo I, tipo II e tipo I e II; foram realizados vários testes, na tentativa de se estimar os valores do parâmetro livre v_1 e das variáveis x_0 , x_1 e x_2 quando comparados aos resultados numéricos obtidos por Liu et al. [25] em seu trabalho, como ilustrado na Figura 4.12.

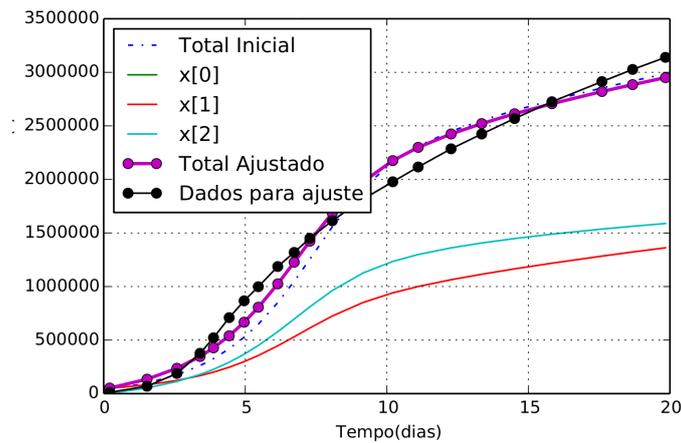
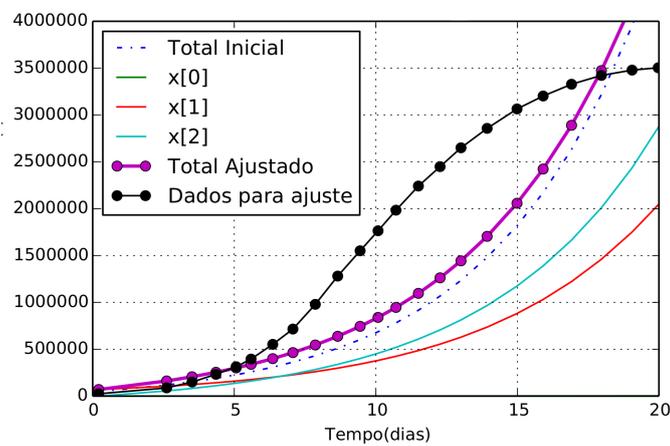
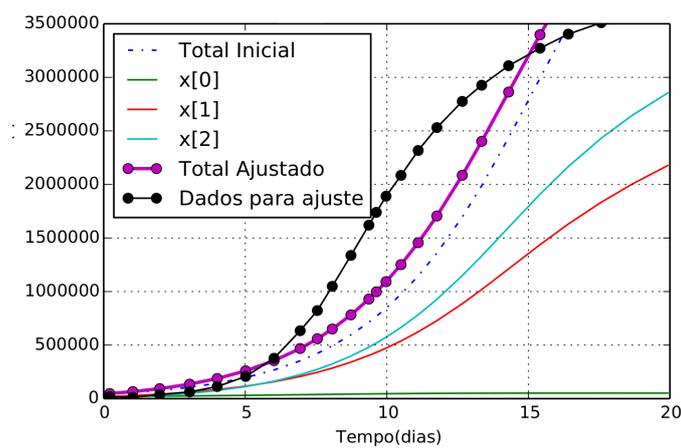
(a) $x_0 = 41$, $x_1 = 33000$, $x_2 = 4700$ e $v_1 = 1, 1$.(b) $x_0 = 1200$, $x_1 = 47000$, $x_2 = 260$ e $v_1 = 0, 5$.(c) $x_0 = 13000$, $x_1 = 13000$, $x_2 = 19000$ e $v_1 = 0, 7$.

Figura 4.12: Comparação entre os resultados obtidos com a simulação numérica dos modelo com *feedbacks* tipo I, tipo II e tipo I e II com dados numéricos de Liu et al. [25].

Neste experimento, o ajuste dos parâmetros do modelo do tipo I refletiram os resultados satisfatórios apresentados no primeiro experimento por tal modelo. Cabe destacar que os modelos do tipo II e tipo I e II são muito sensíveis a parâmetros e serão investigados com mais profundidade em trabalhos futuros.

Como os resultados do primeiro teste computacional do modelo de Liu et al. [25] com *feedback* tipo I foram satisfatórios, realizamos um terceiro teste computacional neste modelo. Para este teste, utilizamos o padrão computacional do segundo experimento, ou seja, consideramos a condição inicial que melhor se aproximava dos resultados experimentais de Liu et al. do modelo com *feedback* tipo I, na tentativa de se obter melhores valores do parâmetro livre v_1 e das variáveis x_0 , x_1 e x_2 , obtendo os resultados ilustrados na Figura 4.13, para a condição inicial: CTCs $x_0 = 4995$ células, CPs $x_1 = 4995$ e CTDs $x_2 = 1665$ células.

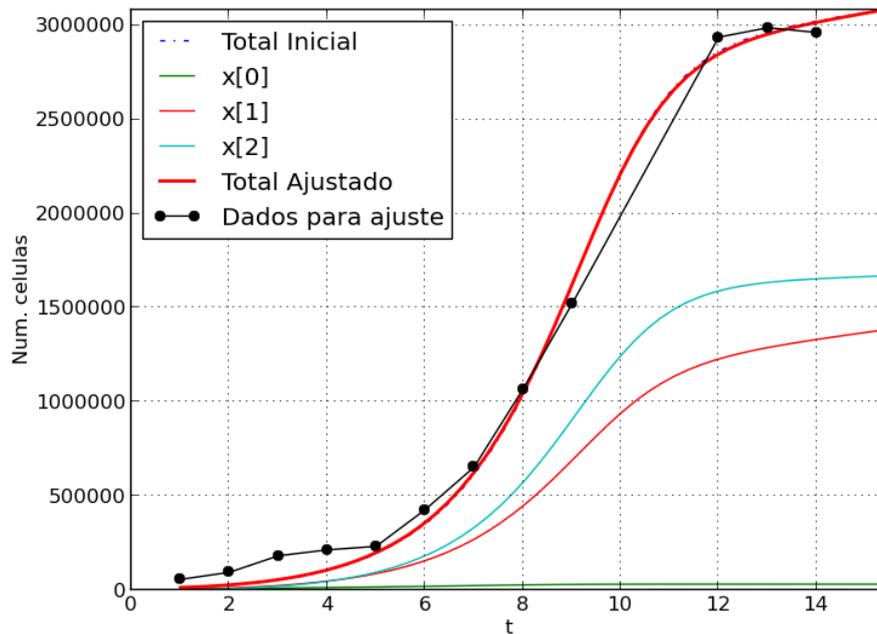


Figura 4.13: Comparação dos resultados obtidos com a simulação numérica do modelo com *feedback* tipo I com os dados experimentais de Liu et al. [25], para $x_0 = 4995$, $x_1 = 4995$, $x_2 = 1665$ e $v_1 = 1,4$.

4.4 Resultados dos modelos farmacocinéticos

Para a verificação da aplicabilidade dos modelos farmacocinéticos propostos na Seção 3.3.3, serão utilizados os dados experimentais publicados por Hinow et al.[38]. Nesta referência são fornecidos dados experimentais relativos ao crescimento tumoral *in vitro* com e sem a aplicação da droga alvo Lapatinib. Nestes experimentos a droga foi aplicada de maneira concentrada a cada dois dias em 4 diferentes dosagens (0, 0; 0, 1; 0, 5; 1, 0 e 2, 0 μ M) sendo contabilizado o número de células vivas diariamente.

As Tabelas 4.13 e 4.14 apresentam a descrição e os valores dos parâmetros fixos e dependentes de v_1 utilizados nos testes computacionais dos modelos farmacocinéticos propostos.

Tabela 4.13: Parâmetros fixos e dependentes de v_1 utilizados nas simulações do I modelo farmacocinético, com suas respectivas descrições e valores.

Parâmetros	Descrição	Valores
\bar{p}_0	probabilidade de divisão das CTC	0, 21
\bar{q}_0	probabilidade de divisão das CTC	0, 2
\bar{p}_1	probabilidade de divisão das CP	0, 3
\bar{q}_1	probabilidade de divisão das CP	0, 1
\bar{v}_1	velocidade de divisão nas CPs	1, 95
$t_{1/2}$	tempo de meia vida da droga	0, 208 dias
$u(t)$	dosagens periódicas da droga	0, 1; 0, 5; 1, 0; 2, 0 μ M
\bar{v}_0	velocidade de divisão nas CTCs	0, 5 \bar{v}_1
d_0	taxa de degradação das CTCs	0, 005 \bar{v}_1
d_1	taxa de degradação das CPs	0, 025 \bar{v}_1
d_2	taxa de degradação das CTDs	0, 05 \bar{v}_1

As Figuras 4.14 e 4.15 apresentam respectivamente os resultados dos modelos farmacocinéticos desenvolvidos, das Equações (3.63) e (3.66), comparados aos dados experimentais da referência. Para obtenção dos resultados numéricos foi considerada nas simulações a droga Lapatinib cujo tempo de meia-vida é superior ou igual há 300 minutos, equivalente a 0,208 dias [116].

Tabela 4.14: Parâmetros fixos e dependentes de v_1 utilizados nas simulações do II modelo farmacocinético, com suas respectivas descrições e valores.

Parâmetros	Descrição	Valores
\bar{p}_0	probabilidade de divisão das CTCs	0,5
\bar{q}_0	probabilidade de divisão das CTCs	0,2
\bar{p}_1	probabilidade de divisão das CPs	0,5
\bar{q}_1	probabilidade de divisão das CPs	0,1
β_{v_0}	resistência do <i>feedback</i>	2×10^{-11}
β_{v_1}	resistência do <i>feedback</i>	3×10^{-12}
τ	atraso de tempo	2 dias
$t_{1/2}$	tempo de meia vida da droga	0,208 dias
$u(t)$	dosagens periódicas da droga	0, 1; 0, 5; 1, 0; 2, 0 μM
\bar{v}_0	velocidade de divisão nas CTCs	0,5 \bar{v}_1
d_0	taxa de degradação das CTCs	0,005 \bar{v}_1
d_1	taxa de degradação das CPs	0,025 \bar{v}_1
d_2	taxa de degradação das CTDs	0,05 \bar{v}_1

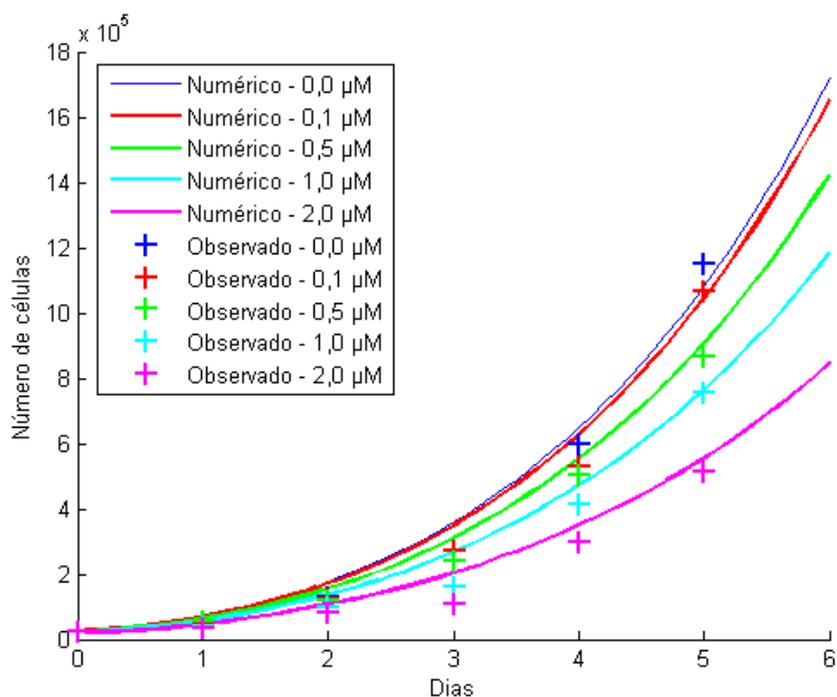


Figura 4.14: Comparação dos resultados numéricos com os dados experimentais (observados) de Hinow et al. [38], para a população inicial de $2,49 \times 10^4$ células e dosagens de 0,0; 0,1; 0,5; 1,0 e 2,0 μM do medicamento Lapatinib.

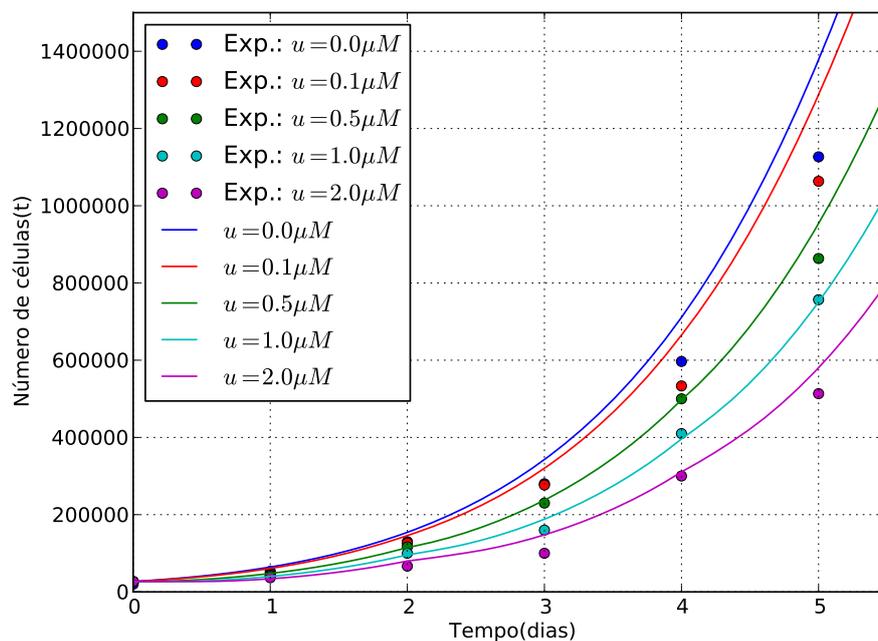


Figura 4.15: Comparação dos resultados numéricos com os dados experimentais (observados) de Hinow et al. [38], para a população inicial de $2,49 \times 10^4$ células e dosagens de 0,0; 0,1; 0,5; 1,0 e $2,0 \mu M$ do medicamento Lapatinib.

Estes resultados mostram a ação farmacocinética nas células tumorais mamárias conforme esperado, ou seja, à medida que aumenta-se a dosagem do medicamento ocorre uma diminuição da taxa de crescimento celular compatível com a redução da proliferação celular *in vitro*, do trabalho de Hinow et al. [38].

Na Figura 4.16 são apresentados os resultados da ação da droga alvo, Lapatinib, inibindo a proliferação das CTCs, representando a efetividade deste medicamento em concordância com o que é esperado em cada diferente dosagem, que é demonstrada na Figura 4.17.

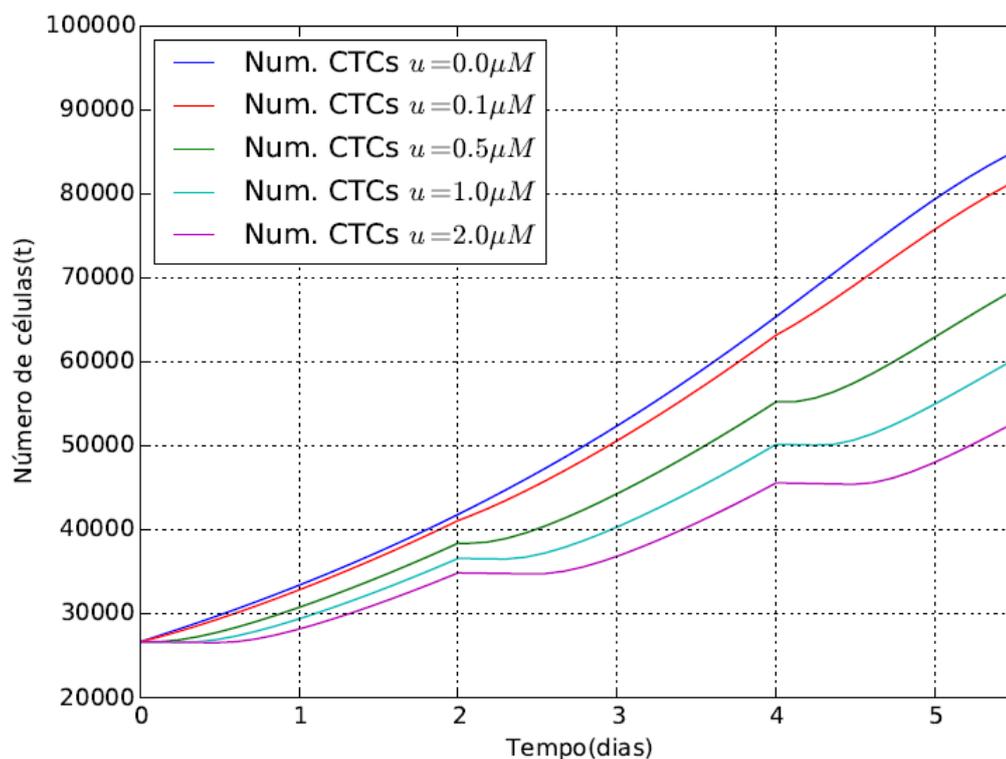


Figura 4.16: Resultados numéricos do comportamento das CTCs submetidas às dosagens de $0, 0$; $0, 1$; $0, 5$; $1, 0$ e $2, 0\mu M$ do medicamento Lapatinib.

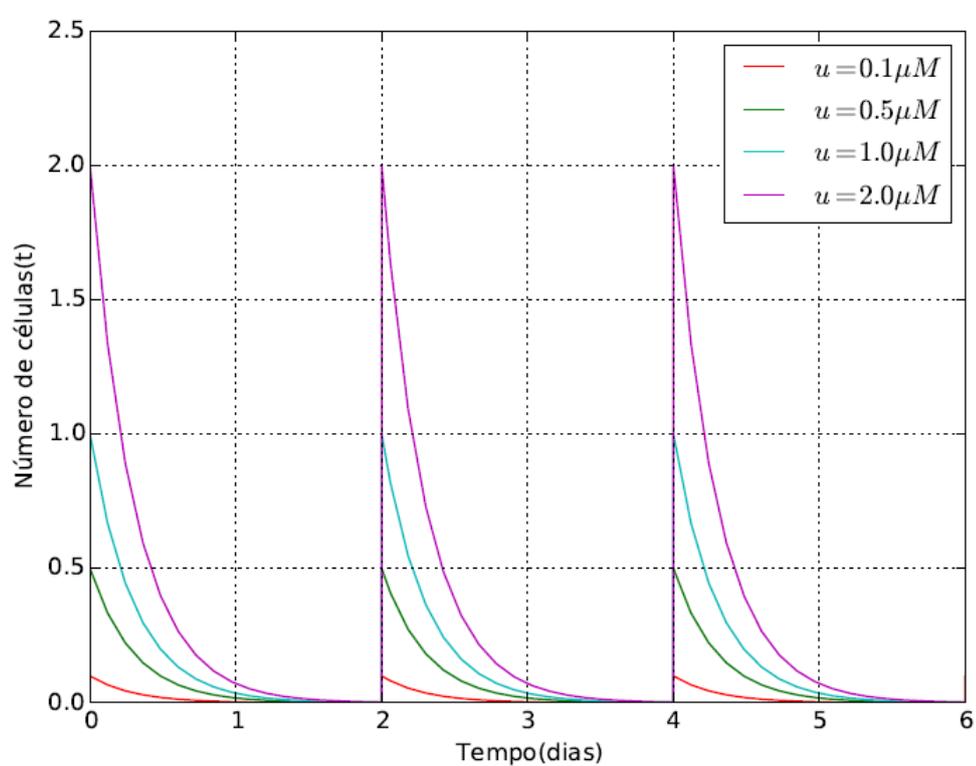


Figura 4.17: Representação do comportamento da concentração da droga (0, 1; 0, 5; 1, 0 e 2, 0 μM) a cada nova dosagem a cada 2 dias do medicamento Lapatinib.

5 CONCLUSÕES

O estudo realizado nesta dissertação trata da modelagem da dinâmica evolutiva tumoral. São resumidamente apresentados os principais conceitos biológicos relativos à formação dos tumores, tratamentos disponíveis e modelos matemáticos que representam o crescimento tumoral mamário.

Neste trabalho é apresentada uma revisão dos principais modelos que representam o crescimento tumoral desconsiderando a sua distribuição espacial. Estes modelos podem ser divididos em duas classes: os empíricos e os mecanicistas.

Inicialmente, buscou-se verificar entre os modelos empíricos (Malthus, Verhulst, Montroll, Gompertz, Bertalanffy) aquele que melhor reproduz o comportamento dos dados experimentais *in vitro*. Neste estudo, o modelo de Montroll forneceu resultados mais satisfatórios quando comparados com os dados experimentais, apresentando ajustes melhores do que os obtidos com o consagrado modelo de Gompertz.

Em relação aos modelos mecanicistas, foram estudados diversos modelos tendo sido implementados os modelos descritos em Liu et al. [25]. Dentre estes, um dos modelos envolvendo mecanismo de *feedback* (Tipo I) e o que não envolve este mecanismo forneceram resultados consistentes com os dados experimentais. Em relação aos modelos que envolvem o *feedback* associado às probabilidades de divisão (Tipo II e Tipo I e II), eles não apresentaram os resultados esperados e mais esforços precisam ser empregados para se determinar as causas deste comportamento.

Salienta-se que os modelos de Liu et al. (tipo I, tipo II, tipos I e II) são descritos por um sistema de EDOs não lineares que levam em conta um atraso, o que faz com que a análise de seu comportamento seja mais complexa. Ainda no tocante aos modelos de Liu et al., comprovou-se que a resposta destes modelos (principalmente, os casos não lineares com *feedbacks*) são muito sensíveis a escolha dos parâmetros. Isto corrobora a afirmação dos autores do trabalho original.

Dentre os modelos de Liu et al. empregados em simulações neste trabalho, a resposta obtida com o modelo linear apresentou resposta consistente com as soluções analítica e numérica. Assim, em função desses resultados, optou-se por acoplá-lo ao modelo matemático farmacocinético descrito no trabalho de Rodrigues [47]. Os resultados obtidos

com este modelo acoplado foram satisfatórios quando comparados com os dados *in vitro* do trabalho de Hinow et al. [38]. Tais resultados foram publicados [53].

Um outro modelo de acoplamento farmacocinético foi também proposto e avaliado, envolvendo o modelo com *feedback* (Tipo I) e a atuação de drogas alvo usadas nos tratamentos quimioterápicos.

Cabe destacar que durante a execução deste trabalho, buscou-se ter acesso a dados reais oriundos de centros clínicos oncológicos para de alguma forma complementar a validação dos modelos aqui apresentados. Logo, foi submetido um projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF, que foi aprovado sob o número de registro 1.052.227. A partir deste procedimento, obteve-se acesso a dados anteriormente coletados (estudo de coorte retrospectivo) que não forneciam de forma padronizada e sistematizada dados referentes ao tamanho do tumor ao longo do tempo. Desta forma, até o momento, não foi possível aproveitá-los para complementar a validação dos modelos aqui apresentados.

Como trabalhos futuros, pretende-se:

- Investigar o comportamento dos modelos não lineares de Liu et al. com *feedback* (tipo II, tipo I e II) através de estratégias de análise de sensibilidade;
- Considerar na modelagem a distribuição espacial do crescimento tumoral, o que implicará na obtenção de soluções numéricas de equações diferenciais parciais;
- Estreitar a colaboração com a comunidade médica da UFJF e cidade de Juiz de Fora no intuito de realizar um projeto visando entender o crescimento tumoral correlacionado com o tratamento dos pacientes. Através desta colaboração, um estudo de coorte prospectivo poderia ser elaborado de modo a orientar a coleta de dados úteis para validações dos modelos matemáticos;
- Elaborar modelos computacionais que sejam aplicados na área médica para auxiliar no monitoramento da evolução do crescimento tumoral antes e após a utilização de quimioterápicos de interesse.

REFERÊNCIAS

- 1 BENZEKRY, S. et al. Classical mathematical models for description and prediction of experimental tumor growth. *PLoS computational biology*, Public Library of Science, v. 10, n. 8, p. e1003800, 2014.
- 2 CLARE, S. E.; NAKHLIS, F.; PANETTA, J. C. Molecular biology of breast metastasis: The use of mathematical models to determine relapse and to predict response to chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Research*, BioMed Central Ltd, v. 2, n. 6, p. 430, 2000.
- 3 ROE-DALE, R.; ISAACSON, D.; KUPFERSCHMID, M. A mathematical model of breast cancer treatment with cmf and doxorubicin. *Bulletin of mathematical biology*, Springer, v. 73, n. 3, p. 585–608, 2011.
- 4 SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2015. *CA: a cancer journal for clinicians*, Wiley Online Library, v. 65, n. 1, p. 5–29, 2015.
- 5 WHO. *Cancer*. 2015. World Health Organization. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.
- 6 FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in globocan 2012. *International Journal of Cancer*, Wiley Online Library, v. 136, n. 5, p. E359–E386, 2015.
- 7 TORRE, L. A. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, Wiley Online Library, v. 65, n. 2, p. 87–108, 2015.
- 8 WHO. *Global health observatory data repository*. 2015. World Health Organization. Disponível em: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.GHECOD?lang=en>.
- 9 WHO. *The top 10 causes of death*. 2014. World Health Organization. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
- 10 GLOBOCAN. *Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. 2012. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - IARC. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
- 11 BRASIL. *MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Tipos de cânceres*. 2015. Rio de Janeiro: INCA. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>.
- 12 BRASIL. *MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Câncer de mama*. 2014. Rio de Janeiro: INCA. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/wcm/outubro-rosa/2014/cancer-de-mama.asp>.
- 13 CINTRA, J. R. D. *Sobrevida e fatores associados em pacientes com câncer de mama, com diagnóstico entre 2003 e 2005 no município de Juiz de Fora – Minas Gerais*. Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, 2012.

- 14 DESANTIS, C. et al. Breast cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians*, Wiley Online Library, v. 64, n. 1, p. 52–62, 2014.
- 15 SHETTY, P. India faces growing breast cancer epidemic. *The Lancet*, Elsevier, v. 379, n. 9820, p. 992–993, 2012.
- 16 GLOBOCAN. *Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - IARC. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
- 17 BARROS, A. et al. Diagnóstico e tratamento do câncer de mama. *São Paulo: Associação Médica Brasileira/Brasília: Conselho Federal de Medicina*, p. 1–15, 2001. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/024.pdf.
- 18 BRASIL. *MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. ABC do câncer: Abordagens básicas para o controle do câncer*. Ministério da Saúde Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/abc_do_cancer_2ed.pdf.
- 19 AL-HAJJ, M. et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 100, n. 7, p. 3983–3988, 2003. Disponível em: <http://www.pnas.org/content/100/7/3983.short>.
- 20 JUNIOR, M. J. A. *Angiogênese, células-tronco neoplásicas CD34+ e sinvastatina em modelo de carcinogênese mamária induzida quimicamente*. Dissertação (Mestrado) — Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, SP, 2012. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?code=000864819>.
- 21 GEYER, C. E. et al. Lapatinib plus capecitabine for her2-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, Mass Medical Soc, v. 355, n. 26, p. 2733–2743, 2006. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa064320>.
- 22 BRASIL. *MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia*. Secretaria de Atenção à Saúde. Brasília - DF: Ministério da Saúde, 2014.
- 23 GOMPERTZ, B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*, JSTOR, p. 513–583, 1825.
- 24 LAIRD, A. K. Dynamics of tumour growth. *British journal of cancer*, Nature Publishing Group, v. 18, n. 3, p. 490, 1964.
- 25 LIU, X. et al. Nonlinear growth kinetics of breast cancer stem cells: Implications for cancer stem cell targeted therapy. *Sci. Rep.*, Macmillan Publishers Limited. All rights reserved, v. 3, p. –, ago. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/srep02473>.
- 26 CAIRNS, B. J. *PyDDE 0.2.2: a cross-platform numerical solver for systems of delay differential equations with switches*. 2014. Disponível em: <https://github.com/hensing/PyDDE/blob/master/PyDDE/doc/pyddemanual.pdf>.
- 27 SHIPITSIN, M. et al. Molecular definition of breast tumor heterogeneity. *Cancer cell*, Elsevier, v. 11, n. 3, p. 259–273, 2007.

- 28 WEINBERG, R. *The biology of cancer*. [S.l.]: Garland Science, 2013.
- 29 LIU, S.; DONTU, G.; WICHA, M. S. Mammary stem cells, self-renewal pathways, and carcinogenesis. *Breast Cancer Research*, BioMed Central Ltd, v. 7, n. 3, p. 86, 2005.
- 30 LOBO, N. A. et al. The biology of cancer stem cells. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, Annual Reviews, v. 23, p. 675–699, 2007. Disponível em: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.cellbio.22.010305.104154>.
- 31 BRASIL. *MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Bases Técnicas da Oncologia–SIA/SUS-Sistema de Informações Ambulatoriais*. [S.l.], 2015.
- 32 DOMINGUES, J. S. *Modelo Matemático e Computacional do Surgimento da Angiogênese em Tumores e sua Conexão com as Células-Tronco*. Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2010.
- 33 JUNIOR, S. d. C. F. *Modelos de reação difusão para o crescimento de tumores*. Tese (Doutorado) — Programa de Pós-graduação de Física da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2003.
- 34 VISVADER, J. E.; LINDEMAN, G. J. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nature Reviews Cancer*, Nature Publishing Group, v. 8, n. 10, p. 755–768, 2008. Disponível em: <http://www.nature.com/nrc/journal/v8/n10/abs/nrc2499.html>.
- 35 ALBERTS, B. et al. *Biologia molecular da célula*. 5ª. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.
- 36 JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. *Biologia celular e molecular*. [S.l.]: Guanabara Koogan, 2005.
- 37 RODRIGUEZ-BRENES, I. A.; KOMAROVA, N. L.; WODARZ, D. Evolutionary dynamics of feedback escape and the development of stem-cell-driven cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 108, n. 47, p. 18983–18988, 2011. Disponível em: <http://www.pnas.org/content/108/47/18983.short>.
- 38 HINOW, P. et al. Theoretical biology and medical modelling. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, v. 4, p. 14, 2007.
- 39 DALERBA, P.; CHO, R. W.; CLARKE, M. F. Cancer stem cells: models and concepts. *Annu. Rev. Med.*, Annual Reviews, v. 58, p. 267–284, 2007. Disponível em: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.med.58.062105.204854@stemcells.2008.1.issue-1>.
- 40 REYA, T. et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*, Nature Publishing Group, v. 414, n. 6859, p. 105–111, 2001. Disponível em: <http://www.nature.com/nature/journal/v414/n6859/abs/414105a0.html>.
- 41 KNOBLICH, J. A. Mechanisms of asymmetric stem cell division. *Cell*, Elsevier, v. 132, n. 4, p. 583–597, 2008.

- 42 TAN, B. T. et al. The cancer stem cell hypothesis: a work in progress. *Laboratory investigation*, Nature Publishing Group, v. 86, n. 12, p. 1203–1207, 2006. Disponível em: <http://www.nature.com/labinvest/journal/vaop/ncurrent/full/3700488a.html>).
- 43 MENEZES, M. da C. *Modelo Matemático para o desenvolvimento de tumor incluindo atraso de tempo e parâmetros dependentes das populações de células*. Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2010.
- 44 CLARKE, M. F. et al. Cancer stem cells—perspectives on current status and future directions: Aacr workshop on cancer stem cells. *Cancer research*, AACR, v. 66, n. 19, p. 9339–9344, 2006. Disponível em: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/66/19/9339.short%E5%AF%86>).
- 45 PECE, S. et al. Biological and molecular heterogeneity of breast cancers correlates with their cancer stem cell content. *Cell*, Elsevier, v. 140, n. 1, p. 62–73, 2010.
- 46 LI, X. et al. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*, Oxford University Press, v. 100, n. 9, p. 672–679, 2008.
- 47 RODRIGUES, D. S. *Modelagem matemática em câncer: Dinâmica angiogênica e quimioterapia anti-neoplásica*. Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-graduação em Biometria, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, 2011.
- 48 PONTI, D. et al. Isolation and in vitro propagation of tumorigenic breast cancer cells with stem/progenitor cell properties. *Cancer research*, AACR, v. 65, n. 13, p. 5506–5511, 2005. Disponível em: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/65/13/5506.short>).
- 49 ANDRADE, M. D. B. *Expressão de fatores relacionados a células tronco cancer e de vasculogênese em cânceres de mama triplo negativos basais e não basais*. Tese (Doutorado) — Programa de Pós-graduação em Patologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2012.
- 50 ENDERLING, H. Cancer stem cells: small subpopulation or evolving fraction? *Integrative Biology*, Royal Society of Chemistry, v. 7, n. 1, p. 14–23, Jan 2015. Disponível em: <http://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2015/ib/c4ib00191e>).
- 51 ZHU, X. et al. Cancer stem cell, niche and egfr decide tumor development and treatment response: A bio-computational simulation study. *Journal of theoretical biology*, Elsevier, v. 269, n. 1, p. 138–149, 2011. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022519310005448>).
- 52 BARREA, A.; HERNÁNDEZ, M. E. Optimal control of a delayed breast cancer stem cells nonlinear model. *Optimal Control Applications and Methods*, Wiley Online Library, v. 37, p. 248–258, 2016.
- 53 CARVALHO, D. S. et al. Pharmacokinetics simulation of breast cancer. In: SPRINGER. *VI Latin American Congress on Biomedical Engineering CLAIB 2014, Paraná, Argentina 29, 30 & 31 October 2014*. 2015. p. 912–915. Disponível em: <http://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-13117-7>).

- 54 ALMEIDA, V. d. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o dna: uma introdução. *Química Nova*, SciELO Brasil, v. 28, n. 1, p. 118–129, 2005.
- 55 BUITRAGO, F.; UEMURA, G.; SENA, M. C. F. Fatores prognósticos em câncer de mama. *Comun. ciênc. saúde*, v. 22, n. sup. esp. 1, p. 69–81, 2011.
- 56 KOIFMAN S E EISENBERG, A. L. A. Câncer de mama: marcadores tumorais. *Rev Bras Cancerol*, v. 47, p. 377–388, 2001.
- 57 SOBIN, L. H. et al. Tnm: classificação de tumores malignos. In: *TNM: classificação de tumores malignos*. [S.l.]: INCA, 2004.
- 58 VIEIRA, S. C. et al. *Oncologia Básica*. [S.l.]: Editora Fundação Quixote, 2012.
- 59 BRASIL. *MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Quimioterapia*. 2015. Rio de Janeiro: INCA. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=101.
- 60 ALMEIDA, J. R. C. de et al. Marcadores tumorais: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 53, n. 3, p. 305–316, 2007.
- 61 RODRIGUES, M. S. *Análise de polimorfismo genéticos de polimorfismos genéticos de TP53 e XRCC1 e sua associação com as características de casos de câncer*. Dissertação (Mestrado) — Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, 2009.
- 62 DINIZ, R. W. *Sobrevida livre e doença e fatores associados em pacientes com câncer de mama não metastático*. Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, 2014.
- 63 FAYER, V. A. *Sobrevida de 10 anos e fatese prognósticos em coorte hospitalar de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais*. Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, 2014.
- 64 ABREU, E. d.; KOIFMAN, S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. *Rev. bras. cancerol*, v. 48, n. 1, p. 113–131, 2002.
- 65 DEAN-COLOMB, W.; ESTEVA, F. J. Treatment of her2-positive breast cancer: What's on the horizon. *Current Breast Cancer Reports*, Springer, v. 2, n. 1, p. 42–52, 2010.
- 66 BASELGA, J. et al. Lapatinib with trastuzumab for her2-positive early breast cancer (neoaltto): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet*, Elsevier, v. 379, n. 9816, p. 633–640, 2012. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673611618473>.
- 67 VELASCO-VELÁZQUEZ, M. A. et al. Breast cancer stem cells. *The international journal of biochemistry & cell biology*, Elsevier, v. 44, n. 4, p. 573–577, 2012.

- 68 LEITE, C. A. V. et al. Receptores tirosina-quinase: implicações terapêuticas no câncer. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, v. 8, n. 29, p. 140–142, 2012.
- 69 BI, X. et al. Evaluating her2 amplification status and acquired drug resistance in breast cancer cells using raman spectroscopy. *Journal of biomedical optics*, International Society for Optics and Photonics, v. 19, n. 2, p. 025001–025001, 2014.
- 70 SEHL, M. E. et al. Differential destruction of stem cells: implications for targeted cancer stem cell therapy. *Cancer research*, AACR, v. 69, n. 24, p. 9481–9489, 2009. Disponível em: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/69/24/9481.short>.
- 71 VELTEN, K. *Mathematical modeling and simulation: introduction for scientists and engineers*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2009.
- 72 SANTO, D. P. M. E. *Simulação de Potencial de Ação Espontâneo em Miócitos Cardíacos do Ventrículo Esquerdo de Camundongos*. Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, 2014.
- 73 CAMPOS, J. de O. *Método de Lattice Boltzmann para Simulação da Eletrofisiologia Cardíaca em Paralelo usando GPU*. Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, 2015.
- 74 RODRIGUES, D. A. *Modelagem e Solução Numérica de Equações Reação-Difusão em Processos Biológicos*. Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, 2013.
- 75 QUINTELA, B. de M. *Acoplamento de Modelos Computacionais de Doenças Infeciosas*. Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, 2015.
- 76 PIGOZZO, A. B. *Modelagem Computacional da Formação de Abscessos*. Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, 2015.
- 77 WODARZ, D.; KOMAROVA, N. *Computational Biology of cancer Lecture notes and mathematical modeling*. [S.l.]: World Scientific, 2005.
- 78 PREZIOSI, L. *Cancer modelling and simulation*. [S.l.]: CRC Press, 2003.
- 79 ROMÁN-ROMÁN, P.; TORRES-RUIZ, F. Inferring the effect of therapies on tumor growth by using diffusion processes. *Journal of theoretical biology*, Elsevier, v. 314, p. 34–56, 2012.
- 80 D'ONOFRIO, A.; FASANO, A.; MONECHI, B. A generalization of gompertz law compatible with the gyllenberg–webb theory for tumour growth. *Mathematical biosciences*, Elsevier, v. 230, n. 1, p. 45–54, 2011.
- 81 HANIN, L.; BUNIMOVICH-MENDRAZITSKY, S. Reconstruction of the natural history of metastatic cancer and assessment of the effects of surgery: Gompertzian growth of the primary tumor. *Mathematical biosciences*, Elsevier, v. 247, p. 47–58, 2014.

- 82 NORTON, L. A gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer research*, AACR, v. 48, n. 24 Part 1, p. 7067–7071, 1988.
- 83 SPEER, J. F. et al. A stochastic numerical model of breast cancer growth that simulates clinical data. *Cancer Research*, AACR, v. 44, n. 9, p. 4124–4130, 1984.
- 84 EDELSTEIN-KESHET, L. *Mathematical models in biology*. [S.l.]: Siam, 1988. v. 46.
- 85 ENDERLING, H.; CHAPLAIN, M. A. Mathematical modeling of tumor growth and treatment. *Current pharmaceutical design*, Bentham Science Publishers, v. 20, n. 30, p. 4934–4940, 2014.
- 86 BRITTON, N. F. *Essential mathematical biology*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2003.
- 87 SOUZA, R. V. M. de. *Modelos de crescimento tumoral espacialmente heterogêneos com aplicação de quimioterapia*. Dissertação (Mestrado) — Laboratório Nacional de Computação Científica Programa de Pós Graduação em Modelagem Computacional, Petrópolis, RJ, 2013.
- 88 SACHS, R.; HLATKY, L.; HAHNFELDT, P. Simple ode models of tumor growth and anti-angiogenic or radiation treatment. *Mathematical and Computer Modelling*, Elsevier, v. 33, n. 12, p. 1297–1305, 2001.
- 89 TEIXEIRA, F. L. *Modelos Descritos por Equações Diferenciais Ordinárias*. Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Matemática, Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, SP, 2012.
- 90 MALTHUS, T. R. *An Essay on the Principle of Population An Essay on the Principle of Population, as it Affects the Future Improvement of Society with Remarks on the Speculations of Mr. Godwin, M. Condorcet, and Other Writers*. [S.l.]: Printed for J. Johnson, in St. Paul’s Church-Yard, 1798.
- 91 VERHULST, P.-F. Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement. correspondance mathématique et physique publiée par a. *Quetelet*, v. 10, p. 113–121, 1838.
- 92 GOEL, N. S.; MAITRA, S. C.; MONTROLL, E. W. On the volterra and other nonlinear models of interacting populations. *Reviews of modern physics*, APS, v. 43, n. 2, p. 231, 1971.
- 93 BERTALANFFY, L. V. A quantitative theory of organic growth (inquiries on growth laws. ii). *Human biology*, JSTOR, v. 10, n. 2, p. 181–213, 1938.
- 94 SOUSA, J. de B. *Modelagem logística generalizada das Populações do estado do Piauí e da cidade de Teresina*. Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Matemática, Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, 2013.
- 95 BODNAR, M.; PIOTROWSKA, M. J.; FORY’S, U. Gompertz model with delays and treatment: mathematical analysis. *Math. Biosci. Eng*, v. 10, n. 3, p. 551–563, 2013.
- 96 FERNANDEZ, L. A.; POLA, C. Catalog og the optimal controls in cancer chemotherapy for the gompertz model depending on pk/pd and the integral constraint. *Discrete & Continuous Dynamical Systems-Series B*, v. 19, n. 6, 2014.

- 97 KENDAL, W. Gompertzian growth as a consequence of tumor heterogeneity. *Mathematical biosciences*, Elsevier, v. 73, n. 1, p. 103–107, 1985.
- 98 RETSKY, M. et al. Is gompertzian or exponential kinetics a valid description of individual human cancer growth? *Medical hypotheses*, Elsevier, v. 33, n. 2, p. 95–106, 1990.
- 99 ALZHRANI, E. et al. Quiescence as an explanation of gompertzian tumor growth revisited. *Mathematical biosciences*, Elsevier, v. 254, p. 76–82, 2014.
- 100 GYLLENBERG, M.; WEBB, G. F. A nonlinear structured population model of tumor growth with quiescence. *Journal of mathematical biology*, Springer, v. 28, n. 6, p. 671–694, 1990.
- 101 KOZUSKO, F.; BAJZER, Ž. Combining gompertzian growth and cell population dynamics. *Mathematical biosciences*, Elsevier, v. 185, n. 2, p. 153–167, 2003.
- 102 CASTORINA, P.; ZAPPALÁ, D. Tumor gompertzian growth by cellular energetic balance. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, Elsevier, v. 365, n. 2, p. 473–480, 2006. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378437105010356>.
- 103 LANKELMA, J. et al. A new mathematical pharmacodynamic model of clonogenic cancer cell death by doxorubicin. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*, Springer, v. 40, n. 4, p. 513–525, 2013.
- 104 KOSCIELNY, S.; TUBIANA, M.; VALLERON, A. A simulation model of the natural history of human breast cancer. *British journal of cancer*, Nature Publishing Group, v. 52, n. 4, p. 515, 1985.
- 105 BERTALANFFY, L. V. Quantitative laws in metabolism and growth. *Quarterly Review of Biology*, JSTOR, v. 32, n. 3, p. 217–231, 1957.
- 106 GUPTA, P. B. et al. Stochastic state transitions give rise to phenotypic equilibrium in populations of cancer cells. *Cell*, Elsevier, v. 146, n. 4, p. 633–644, 2011.
- 107 HEPPNER, G. H.; MILLER, B. E. Tumor heterogeneity: biological implications and therapeutic consequences. *Cancer and Metastasis Reviews*, Springer, v. 2, n. 1, p. 5–23, 1983.
- 108 LANDER, A. D. et al. Cell lineages and the logic of proliferative control. *PLoS biology*, Public Library of Science, v. 7, n. 1, p. e1000015, 2009.
- 109 LIU, X. et al. *Nonlinear growth Kinetics of Breast cancer stem cells: Implications for cancer stem cell Targeted Therapy*. 2013. Sici. Rep. Disponível em: <http://www.nature.com/srep/2013/130820/srep02473/extref/srep02473-s1.pdf>.
- 110 RANG, H. P. et al. *Farmacologia*. [S.l.]: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.
- 111 CHAPRA, S. C.; CANALE, R. P. *Métodos numéricos para engenharia*. [S.l.]: AMGH Editora, 2009.

- 112 HINDMARSH, A. C. Odepack, a systematized collection of ode solvers, rs stepleman et al.(eds.), north-holland, amsterdam,(vol. 1 of), pp. 55-64. *IMACS transactions on scientific computation*, Scientific Computing, v. 1, p. 55–64, 1983.
- 113 HOLMES, M. H. *Introduction to Numerical Methods in Differential Equations*. [S.l.]: Springer-Verlag New York, 2007.
- 114 WOOD, S. Solv95: a numerical solver for systems of delay differential equations with switches. *Saint Andrews, UK*, 1999.
- 115 NELDER, J. A.; MEAD, R. A simplex method for function minimization. *The computer journal*, Br Computer Soc, v. 7, n. 4, p. 308–313, 1965.
- 116 INFARMED. *RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MAIO HOSPITALAR*. 2011. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_HOSPITAL/DL_N_195_2006_3_OUT/RELATORIOS_AVALIACAO_PREVIA/PDF/Parecernet_Tyverb.pdf.
- 117 SMITH, H. *An Introduction to Delay Differential Equations with Applications to the Life Sciences*. [S.l.]: Springer, 2010.

APÊNDICE A - Testes numéricos com a biblioteca PyDDE

Neste apêndice A descrevemos um exemplo simples de uma equação diferencial com atraso de tempo e sua respectiva solução analítica. Com o objetivo de testar o método numérico do pacote PyDDE para solução de equações diferenciais com atraso de tempo, no ambiente computacional Python [26]. Este exemplo de equação diferencial com atraso de tempo foi extraído do Capítulo 2 *Delayed Negative Feedback: A Warm-Up* do livro de Smith [117], dada por:

$$\frac{du(t)}{dt} = -u(t - \tau), \quad (\text{A.1})$$

onde ($\tau > 0$) é chamado de atraso de tempo e o sinal negativo ($-$) indica *feedback* negativo.

Agora podemos recuperar a EDO simples igualando $\tau = 0$, que fornece:

$$\frac{du(t)}{dt} = -u(t), \quad (\text{A.2})$$

cuja solução é dada por:

$$u(t) = u(0)e^{-t}, \quad (\text{A.3})$$

onde a solução analítica $u(t)$ decai para zero (0).

Ao reescrevermos a Equação (A.1) considerando $-\tau \leq t \leq 0$, definimos uma única solução:

$$u(t) = 1, \quad (\text{A.4})$$

onde $-\tau \leq t \leq 0$.

Após definirmos a condição inicial (na Equação (A.4)), e satisfazermos o lado direito da equação, no intervalo $0 \leq t \leq \tau$, temos deste modo:

$$\frac{du(t)}{dt} = -u(t - \tau) = -1, \quad (\text{A.5})$$

cuja solução da Equação (A.5) é dada por:

$$u(t) = 1 - t, \quad (\text{A.6})$$

onde $0 \leq t \leq \tau$.

Agora considerando o intervalo $\tau \leq t \leq 2\tau$, temos:

$$\frac{du(t)}{dt} = -u(t - \tau) = -[1 - (t - \tau)]. \quad (\text{A.7})$$

Assim, a solução analítica da Equação (A.7) é dada por:

$$u(t) = 1 + t + \frac{(t - \tau)^2}{2}, \quad (\text{A.8})$$

onde $\tau \leq t \leq 2\tau$.

Enfim, considerando o intervalo $\tau \leq t \leq n\tau$ a solução é dada por:

$$u(t) = 1 + \sum_{k=1}^n (-1)^k \frac{(t - (k-1)\tau)^k}{k!}, \quad (\text{A.9})$$

onde $(n-1)\tau \leq t \leq n\tau$, para $n \geq 1$.

Deste modo, obtemos a solução analítica para a Equação (A.1) e podemos testar o método numérico para resolver estes problemas de valores iniciais, chamados de métodos dos passos. Para investigar o comportamento desta equação no intervalo de $t \geq 0$ para diferentes valores do atraso de τ (0, 25; 0, 6; 1, 0; 1, 5; 2, 0), comparamos os resultados analíticos e numéricos obtidos em cada simulação, como mostrado nas Figuras A.1, A.2, A.3, A.4 e A.5.

Portanto, após estes testes computacionais observamos que o pacote PyDDE soluciona satisfatoriamente as equações diferenciais com atraso de tempo. Assim, nos certificamos da eficiência do método numérico deste pacote que será usado nas simulações dos modelos com atraso de tempo.

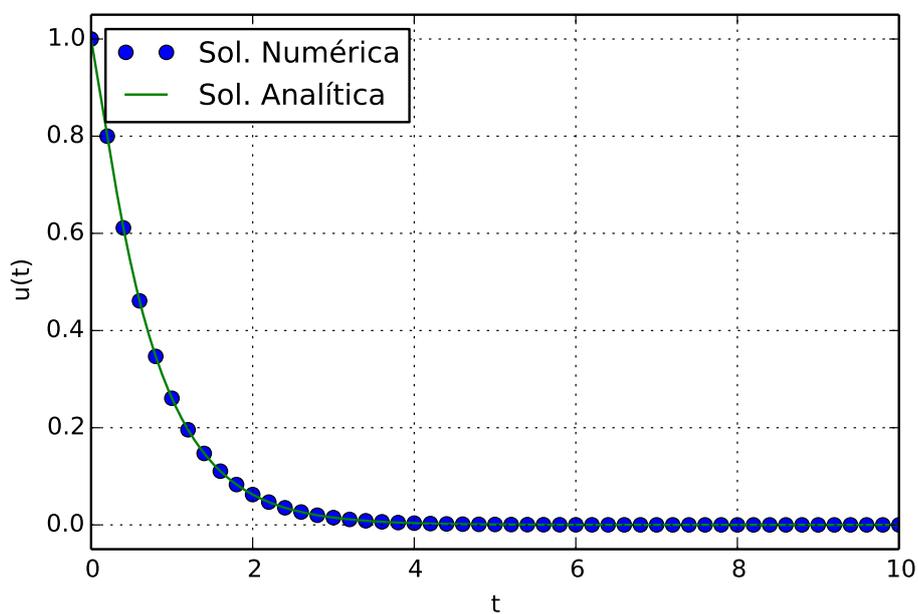


Figura A.1: Comparação dos resultados analíticos e numéricos da equação diferencial com atraso de tempo, com $\tau = 0,25$.

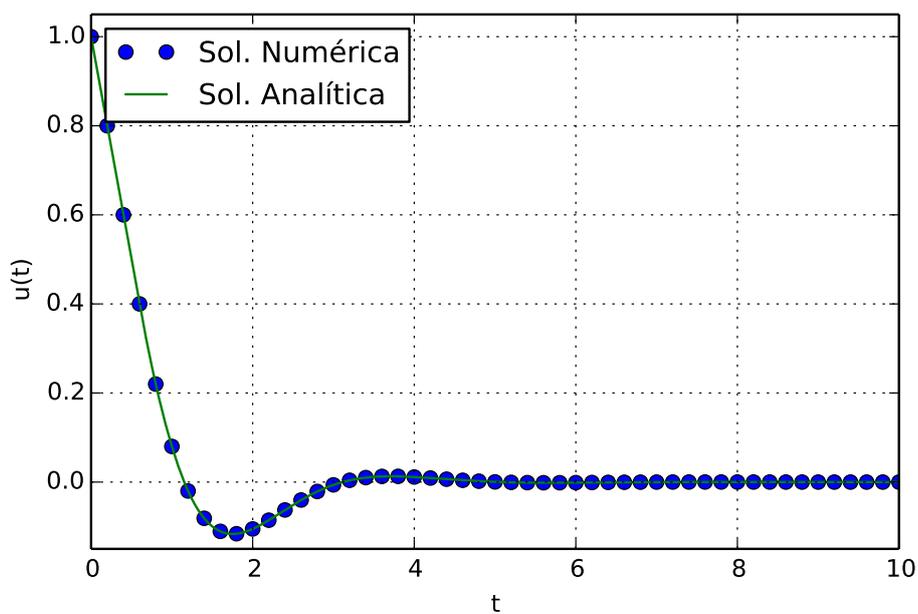


Figura A.2: Comparação dos resultados analíticos e numéricos da equação diferencial com atraso de tempo, com $\tau = 0,6$.

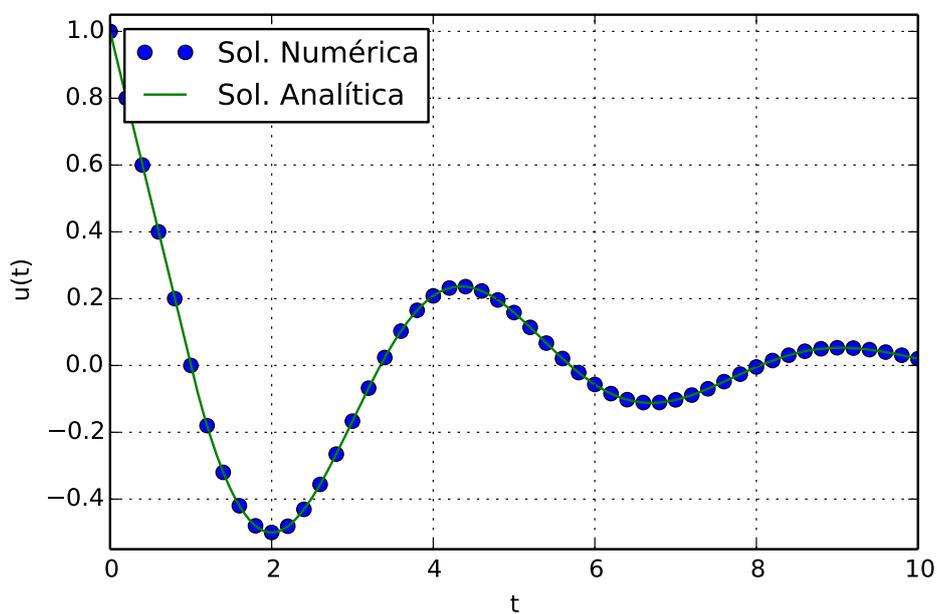


Figura A.3: Comparação dos resultados analíticos e numéricos da equação diferencial com atraso de tempo, com $\tau = 1, 0$.

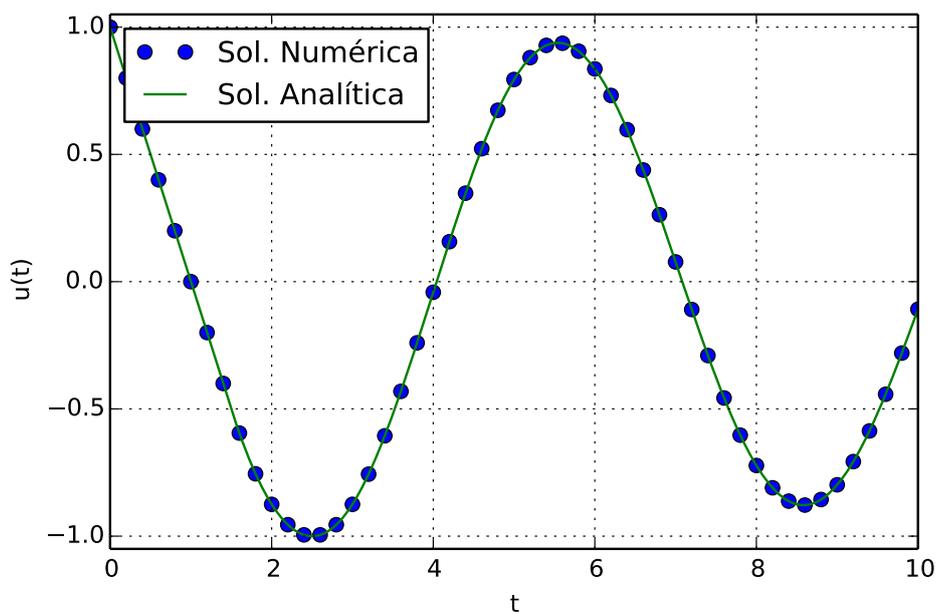


Figura A.4: Comparação dos resultados analíticos e numéricos da equação diferencial com atraso de tempo, com $\tau = 1, 5$.

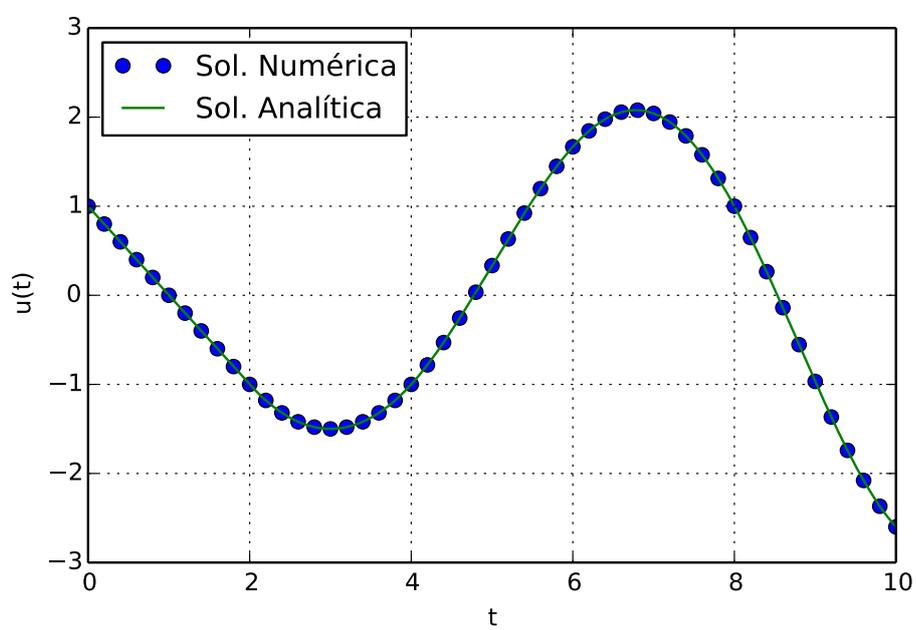


Figura A.5: Comparação dos resultados analíticos e numéricos da equação diferencial com atraso de tempo, com $\tau = 2,0$.

GLOSSÁRIO

Adenocarcinoma	Tumor maligno desenvolvido a partir de células glandulares.
Alterações Epigenéticas	Alterações no padrão de expressão dos genes sem ocorrer alteração na sequência do DNA.
Alterações Genéticas	Alterações na sequência do DNA.
Apoptose	Conhecida como morte celular programada é um tipo de auto-destruição celular que é necessária para manutenção da homeostase do organismo.
Blastoma	Tumor maligno desenvolvido a partir das células precursoras, imaturas e indiferenciadas chamadas (blastocitos), doença comum em crianças.
Câncer	Tumores e neoplasias malignas.
Carcinógenos	Substâncias capazes de aumentar a probabilidade de provocar ou estimular o aparecimento de câncer.
Carcinoma	Tumor maligno desenvolvido a partir de células epiteliais.
Células Tronco Embrionárias	Capazes de originar qualquer tipo celular do nosso organismo.
Células Tronco Adultas	Capazes de originar células de um tecido específico.
Ciclo Celular	Processo de divisão celular.
Cromossomos	Constituídos por uma longa fita de DNA, e são responsáveis em transmitir as características hereditárias.
Diferenciação Celular	Processo de transformação da forma, da função e da composição celular; gerando células maduras ou especializadas.

DNA	Contém as informações genéticas que coordenam o desenvolvimento e o funcionamento dos organismos.
Fatores de risco	Condições que favorecem o crescimento tumoral.
Fenótipos	Conjunto de características (observáveis) físicas, morfológicas e fisiológicas de um organismo.
Fuso Mitótico	Estrutura celular constituída por microtúbulos com a função de separar os cromossomos durante o ciclo celular.
Genes	Unidade fundamental da hereditariedade, contendo as informações de uma determinada característica.
Homeostase	A manutenção das condições internas físico-químicas que levam a uma relativa estabilidade necessária para que o organismo realize suas funções.
Incidência	Número de novos casos de indivíduos com uma determinada doença num intervalo de tempo.
Linfonodos	Pequenas regiões do organismo que ajudam no combate de infecções.
Mitose	Processo de divisão celular.
Morbidade	Número de indivíduos que adquiriram alguma doença num intervalo de tempo.
Mortalidade	Número de indivíduos que morreram em um determinado intervalo de tempo.
Neoplasia	Aumento agressivo do crescimento celular.
Organelas	Pequenas estruturas delimitadas por membranas com funções específicas (pequenos órgãos celulares).
Prevalência	Número de casos existentes de uma determinada doença em uma população, independente do intervalo de tempo.
Prognóstico	Previsão do curso terapêutico relacionado com a recuperação e sobrevida do paciente após o tratamento.
Processo Oncogênico	Processo de formação do câncer, que também é conhecido como Oncogênese ou Carcinogênese.

Sarcoma	Tumor maligno desenvolvido a partir de células mesodérmicas e podem ocorrer em músculos, ossos, tecidos moles, etc.
Taxas de incidência	Mede a velocidade ou a intensidade do processo de adoecimento de uma população.
Taxas de Mortalidade	Mede o número de mortes (em geral ou por uma doença) de uma determinada população.
Taxas de Prevalência	Mede o número de casos existentes de uma determinada doença em uma população.
Telomerase Ativa	Capacidade enzimática de reconstituir os telômeros, que controlam o número de divisões celulares.
Tumor	Aumento do crescimento celular tecidual.