

MODELOS MATEMÁTICOS PARA TUMORES SÓLIDOS. Vanessa Rocha,
Paulo Fernando de Arruda Mancera. – Matemática – Física Médica - Departamento de
Bioestatística – Instituto de Biociências – Campus de Botucatu.

Há algumas gerações atrás, modelagem matemática em câncer era uma área muito pouco estudada e nebulosa, embora matemática tenha se mostrado muito importante em genética e biologia populacional. Entretanto, uma teoria matemática do câncer era pura imaginação. Atualmente modelos matemáticos estão em todas as áreas da pesquisa em câncer.

Vários modelos matemáticos fazem previsões quantitativas e testáveis (em animais de laboratório), algo muito diferente dos antigos modelos (importantes modelos) que apresentavam conclusões qualitativas um pouco vagas em termos biológicos.

Modelos matemáticos para crescimento de tumores e tratamento de tumores baseados em equações diferenciais ordinárias têm uma longa história e são baseados em equações do tipo

$$\frac{dN}{dt} = AN, \quad (1)$$

em que A é taxa de variação do tamanho da população e N é população inicial de células. Equações deste tipo ou sistemas de equações diferenciais ordinárias são não-realísticas e simples quando comparadas com modelos que usam equações diferenciais parciais do tipo reação-difusão. Entretanto quando procuramos na literatura os modelos usados por biomédicos, especialmente os experimentais, observamos que tais equações simples formam a base da modelagem biológica aplicada. Por isso, o objetivo desse trabalho é estudar alguns modelos matemáticos aplicados no estudo de crescimento e tratamento de tumores sólidos, e compreender os mais importantes fenômenos biológicos de tumores sólidos.

A mais básica lei de crescimento para células tumorais é dada por (1), em que o aumento do volume é proporcional ao volume das células que se dividem em cada momento.

Podemos modelar o crescimento de um tumor sólido, supondo que ele irá se estabilizar, da seguinte forma

$$\begin{cases} \frac{dm}{dt} = \gamma m \left(1 + \frac{\ln p}{\ln a} \right), \\ \frac{dn}{dt} = \gamma (1 - y)(m + n) - \gamma m \left(1 + \frac{\ln p}{\ln a} \right), \\ m(0) = m_0, \\ n(0) = 0, \end{cases} \quad (2)$$

em que $n(t)$ é a população presente de células diferenciadas a cada instante, m é a população presente de células mesenquimais (viáveis), m_0 é a massa inicial do tumor, γ é a taxa de duplicação de células viáveis, y é a taxa de inibição para células diferenciadas, p é a probabilidade de divisão de células diferenciadas, a é uma constante de proporcionalidade.

Usando este modelo comparamos os resultados obtidos no início do desenvolvimento do tumor. Assim, notamos que crescimento exponencial em tumores sólidos é observado apenas nos estágios iniciais da formação do tumor. Desta forma, podemos ajustar os dados de muitos experimentos com tumores sólidos através da equação logística

$$\frac{dN}{dt} = Ae^{-\alpha t} N, \quad (3)$$

a qual decresce com o tempo, sendo α a constante que inibe o crescimento. A equação (3) pode ser reescrita de uma maneira mais geral, uma equação diferencial ordinária não-linear de primeira ordem,

$$\frac{dN}{dt} = f(N), \quad (4)$$

em que $f(N)$ é uma função apropriada para o problema estudado.

Se considerarmos tratamento de tumores, uma equação usada é dada por

$$\frac{dN}{dt} = -\beta c(t) N + f(N), \quad (5)$$

em que β é uma constante positiva, a intensidade do agente quimioterapêutico, por exemplo; $c(t)$ é o agente de concentração na localização do tumor, governado pelos horários de tratamento e efeitos dos fármacos ministrados.

Analizamos através do programa Maple algumas curvas, dos modelos estudados, de crescimento tumoral e observamos seu comportamento. Por exemplo, na Figura 1, usando o modelo proposto por Bassanezi et al. [1], mostramos o comportamento de células viáveis (curva vermelha) e diferenciadas (curva azul) relacionados com o crescimento total do tumor (curva em preto), os pontos são os dados obtidos experimentalmente por Bassanezi et al. [1]. Observamos assim, que com o aumento de células diferenciadas e posterior estabilização, mais rápido o crescimento das células viáveis atingirá uma taxa constante, e consequentemente, o crescimento do tumor ficará estabilizado.

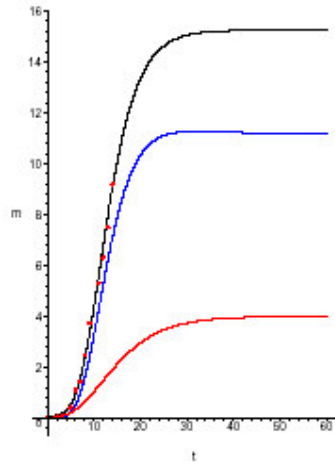


Figura 1: Crescimento celular

Nas figuras 2-4 temos simulações de tratamentos. Através desses gráficos pudemos observar que a taxa de crescimento específico decai mais lentamente no caso em que a função usada envolve $\ln(N/K)$, enquanto na função que envolve apenas $r N$, esse decaimento é mais rápido, isso para $\alpha = 0,05$. Porém, quando $\alpha = 0,5$, ou seja, o valor de α é maior, o decaimento, mesmo envolvendo $\ln(N/K)$, é bem mais rápido. Então observamos que a força ou intensidade do agente de quimioterapia, mais do que a forma da função considerada, exerce grande influência no decaimento do crescimento tumoral.

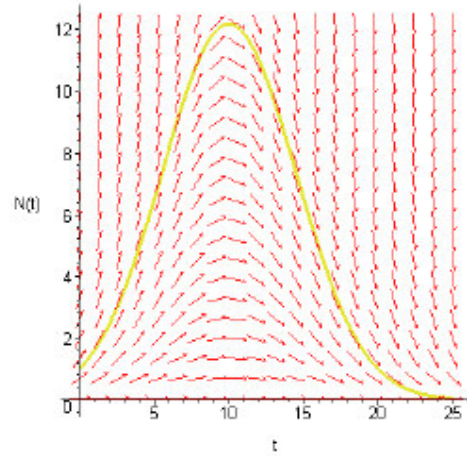


Figura 2: Simulação de tratamento: $c(t)=t$, $f(N)=r N$ e $\alpha=0,05$.

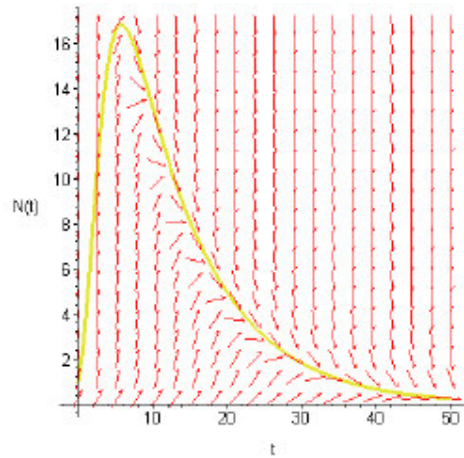


Figura 3: Simulação de tratamento: $c(t)=t$, $f(N)= - r N \ln(N/K)$ e $\alpha=0,05$.

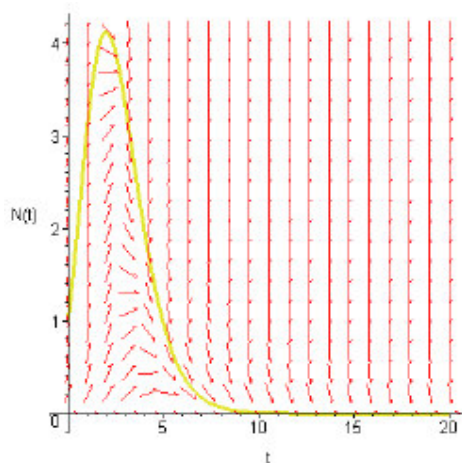


Figura 4: Simulação de tratamento: $c(t)=t$, $f(N)= - r N \ln(N/K)$ e $\alpha=0,5$.

Então, como muitos tumores sólidos não exibem crescimento exponencial, mas sim seguem o comportamento da curva logística, em que há um termo que decresce medida que o tumor cresce, temos que uma interpretação para tal comportamento é que há um fator de retardamento que representa ou maturidade ou envelhecimento ou diferenciação e que a razão mitótica de todas as

células está decrescendo com o tempo. Outra interpretação que temos é que em tumores que desenvolvem núcleo necrosado, a proporção do tumor contendo células que se dividem diminui, enquanto a razão mitótica de células viáveis permanece constante. A equação logística pode ser colocada numa forma mais genérica e então adicionando termos extras teremos equações que modelam tratamento de tumores ou morte de células por agentes externos.

Referências Bibliográficas

- [1] BASSANEZI, R.C.; LEITE, M.F.B.; RETTORI, O.; VIEIRA-MATOS, A.N.; Um estudo evolutivo de tumores sólidos. **Biomatemática IV**, p.1-7; 1994.
- [2] BURTON, A.C.; Rate of growth of solid tumors as a problem of diffusion. **Growth**, v.30, p.157-176; 1966.
- [3] SACHS, R.K.; HLATKY, L.R.; HAHNFELDT, P.; Simple ODE models of tumor growth and antiangiogenic or radiation treatment. **Mathematical and Computer Modelling**, v.33, p.1297-1305; 2001.
- [4] SWANSON, K.R.; ALORD E.C., MURRAY, J.D.; Quantifying efficacy of chemotherapy of brain tumors with homogeneous and heterogeneous drug delivery. **Acta Biotheoretica**, v.50, p.223-237; 2002.

Bolsa: FAPESP – processo nº 04/13620-8