

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Modelo matemático simples de angiogênese tumoral com protocolos de quimioterapia

Rafael Trevisanuto Guiraldello¹

Programa de Pós-graduação em Biometria, Unesp, Botucatu, SP

Marcelo Lobato Martins²

Departamento de Física, UFV, Viçosa, MG

Paulo Fernando de Arruda Mancera³

Departamento de Bioestatística, Unesp, Botucatu, SP

Resumo. Apresentamos um modelo matemático baseado em equações diferenciais parciais que é aplicado na compreensão do desenvolvimento tumoral e em sua resposta a aplicação de quimioterapia. Administração do quimioterápico é em ciclos segundo dois protocolos, MTD e metronômico, bem como, em dois métodos de entrega da droga, convencional e uniforme. Através de simulações numéricas concluímos que a combinação protocolo metronômico e método de entrega uniforme é mais eficaz em reduzir a densidade do tumor durante o tratamento, mas favorece a recorrência do tumor. A combinação protocolo metronômico e método convencional acarreta em uma sobrevivência maior ao paciente mesmo não sendo tão eficiente em reduzir a densidade do tumor durante o tratamento quanto a combinação anterior.

Palavras-chave. Oncologia Matemática, Câncer, Metronômico, MTD

1 Modelo Matemático

Denotando por N_1 , N_2 , L_1 e Q as densidades de células neoplásicas, células normais, células endoteliais e agente quimioterápico por unidade de área, respectivamente, e baseado em [3], propomos o seguinte modelo,

¹rafaeltrevisanuto@gmail.com

²mmartins@ufv.br

³pmancera@ibb.unesp.br

$$\begin{cases} \frac{\partial N_1}{\partial t} = D_1 \nabla^2 N_1 + r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1 + \alpha_{12} N_2}{k_1 + L_1} \right) - N_1 \mu \frac{Q}{a + Q} \\ \frac{\partial N_2}{\partial t} = D_2 \nabla^2 N_2 + r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2 - \alpha_{21} N_1}{k_2} \right) - N_2 \nu \frac{Q}{b + Q} \\ \frac{\partial L_1}{\partial t} = D_L \nabla^2 L_1 + \xi N_1 \left(1 - \frac{L_1}{k_L} \right) - \frac{\sigma}{k_2} L_1^2 - L_1 \eta \frac{Q}{c + Q} - \nabla \cdot (\chi_{(N_1, L_1)} \nabla N_1) \\ \frac{\partial Q}{\partial t} = D_3 \nabla^2 Q + q - \lambda Q \end{cases}, \quad (1)$$

em que r_i é a taxa constante de crescimento intrínseco, k_i é a capacidade de suporte e D_i é a constante de mobilidade aleatória da população N_i ($i = 1, 2$). A capacidade de suporte de células neoplásicas varia com a densidade de células endoteliais $k_1 + L_1$, descrevendo assim o aporte nutricional que uma neovascularização provê ao tumor. O termo de competição, dado por α_{ij} , descreve a ação que a população N_j exerce sobre a população N_i , em que $i \neq j$ ($i, j = 1, 2$).

O crescimento de células endoteliais é induzido pela população de células neoplásicas, com taxa intrínseca ξ , modelando assim a liberação de TAFs (*Tumor Angiogenesis Factors* [1]) na vizinhança celular e limitado pela capacidade k_L de perfusão do tecido. A competição é dada de maneira intraespecífica, a uma taxa σ , e descreve a competição por nutrientes. D_L é a constante de mobilidade aleatória das células endoteliais. A migração quimiotática é caracterizada pela função $\chi_{(N_1, L_1)} = \chi L_1 / (k_2 + N_1)$, que descreve o declínio da sensibilidade quimiotática em elevadas concentrações de TAFs [1].

Assumimos aqui que o gradiente de concentração de células neoplásicas modela a concentração de TAFs, isto é, onde há uma maior concentração de células neoplásicas, há uma necessidade maior de nutrição, logo, há uma maior concentração de TAFs. A constante intrínseca de mobilidade quimiotática das células endoteliais é dada por χ .

A infusão do agente quimioterápico, definida de acordo com [2], é dado por

$$q = \begin{cases} q, & n < t \leq n + \tau \\ 0, & n + \tau < t \leq n + T \end{cases}, \quad (2)$$

em que T é o tempo entre os ciclos de infusão do agente quimioterápico, τ é o tempo de infusão (com $T \gg \tau$), q é uma função que caracteriza a infusão do agente quimioterápico, λ é a constante de decaimento natural da droga e D_3 é a constante de mobilidade aleatória do agente quimioterápico. A ação do agente quimioterápico nas populações celulares é dado por uma resposta tipo Michaelis-Menten, onde μ, ν e η são taxas intrínsecas de ação da droga em cada população e as densidades a, b e c são as densidades quem ditam a ação da droga em cada população [3]. A função q será dada de duas formas, apresentadas a seguir, que denominaremos de administração convencional e uniforme.

1.1 Administração convencional

Para a administração convencional, definimos a função q como

$$q(x, t) = \bar{q} \left(\int_{\Omega} L_1(x, t) dx \right)^{-1} L_1(x, t), \quad (3)$$

isto é, estamos administrando o agente quimioterápico com uma dose \bar{q} e distribuindo esta de maneira proporcional a densidade de células endoteliais no espaço, entregando assim uma maior dose de quimioterápico onde há uma maior vascularização.

1.2 Administração uniforme

Para a administração uniforme, definimos a função q como

$$q(x, t) = \bar{q}, \quad (4)$$

ou seja, estamos distribuindo o agente quimioterápico, com dose \bar{q} , de uma maneira uniforme no espaço, em uma primeira tentativa em modelar a entrega do quimioterápico com a normalização da vasculatura tumoral.

1.3 Condições iniciais e condições de contorno

O modelo será resolvido em uma dimensão (1D), sobre o domínio $\Omega = (0, L)$, $L = 1$, com a condição inicial dada por

$$\begin{cases} N_1(0, x) &= k_1 e^{-20\|x-0,5\|^2} \\ N_2(0, x) &= 1 - N_1 \\ L_1(0, x) &= 0 \\ Q(0, x) &= 0 \end{cases}, \quad (5)$$

e condição de contorno, em $\partial\Omega$, dada por

$$\frac{\partial N_1}{\partial n} = \frac{\partial N_2}{\partial n} = \frac{\partial Q}{\partial n} = \frac{\partial L_1}{\partial n} = 0, \quad (6)$$

isto é, não há fluxo das populações envolvidas e agente quimioterápico através da fronteira. A condição inicial (5) representa um tumor sólido avascular localizado no centro do tecido saudável muito próximo a sua capacidade de suporte.

2 Simulações Numéricas

Para o protocolo MTD utilizamos a função (2) com $T = 21$, $\bar{q} = 7200$ e $n = 0, T, 2T$ e $3T$, ou seja, são realizadas 4 infusões do agente quimioterápico, cada infusão ocorre a cada 21 dias ([3]).

Já para o protocolo metronômico, utilizamos a função (2) com $T = 6$, $\bar{q} = 3600$ e $n = 0, T, 2T, \dots, 15T$, ou seja, são realizadas 16 infusões do agente quimio-terápico, cada infusão ocorre a cada 6 dias ([3]).

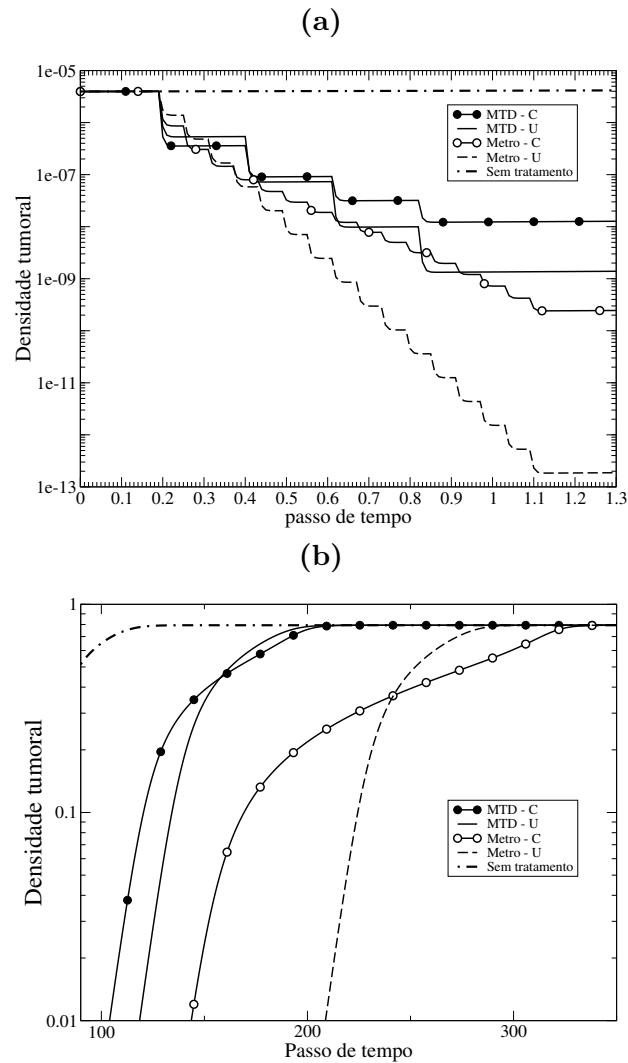


Figura 1: (a) Dinâmica do crescimento tumoral durante o tratamento e (b) até a estabilidade.

Na Figura (1)(a) ilustramos a diferença entre os protocolos de quimioterapia para cada método de entrega durante o período de tratamento junto a curva sem tratamento. Vemos que o protocolo metronômico é mais eficiente em reduzir a densidade de células tumorais durante o tratamento comparado ao tratamento MTD. Ainda, o método de entrega uniforme é mais eficaz em ambos os protocolos de quimioterapia. O método de entrega uniforme junto ao protocolo metronômico é o que mais reduz a densidade de células tumorais. Já na Figura (1)(b), ilustramos os passos de tempo até a estabilidade. O protocolo metronômico é mais eficaz, comparado ao protocolo MTD, em prolongar a estabilidade. Apesar do método uniforme junto a ambos os protocolos ser mais eficiente em reduzir a densidade de células tumorais durante o período de tratamento, este favorece a reincidência de células tumorais, pois em ambos os protocolos o método convencional se

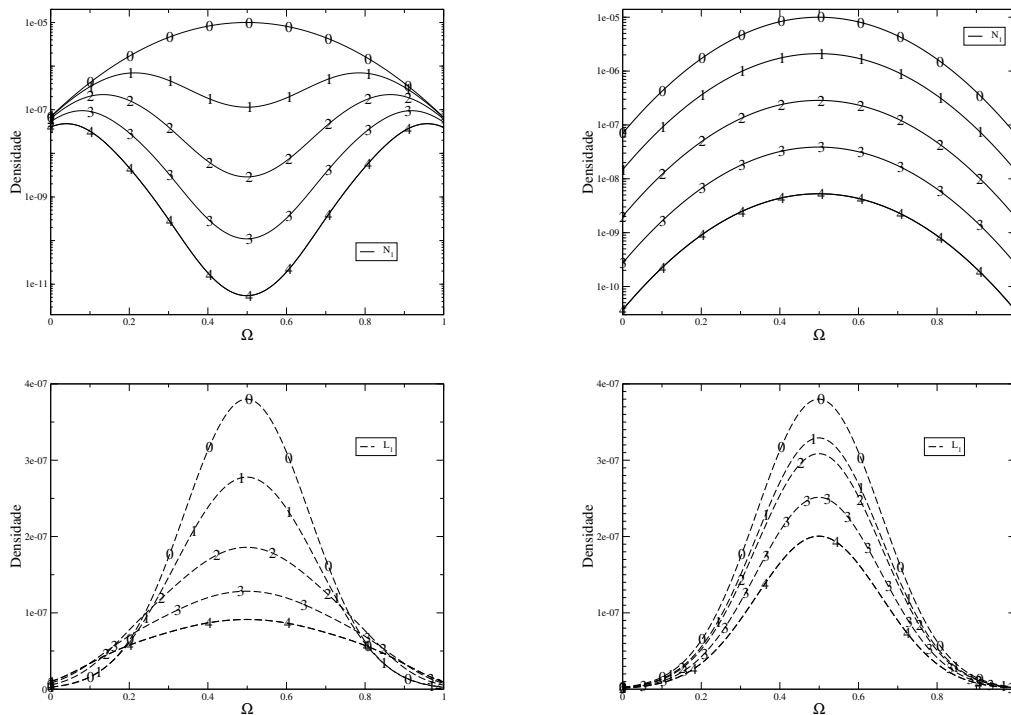


Figura 2: Densidade distribuída espacialmente durante o tratamento segundo o protocolo MTD, à esquerda para o método convencional e à direita, método uniforme.

mostrou melhor em prolongar a estabilidade.

Nas Figuras (2) e (3) exibimos espacialmente como a densidade de células tumorais e endoteliais se comportam durante o tratamento. A distribuição da densidade no espaço logo após o tratamento do método uniforme induz o crescimento mais rápido de células endoteliais, comparado com o método convencional. Assim, a densidade células endoteliais cresce, aumentando o suporte de células tumorais, favorecendo o rápido crescimento do tumor.

3 Conclusões

Apresentamos um modelo matemático de equações diferenciais parciais que descreve o crescimento de um tumor sólido a simulamos numericamente a combinação entre dois protocolos de quimioterapia, MTD e metronômico, e dois métodos de entrega, convencional e uniforme. Inicialmente concluímos que o protocolo metronômico é mais eficiente em reduzir a densidade de células neoplásicas durante o período de tratamento, independente do método de entrega. A combinação protocolo metronômico e método uniforme é a mais eficiente em reduzir a densidade de células neoplásicas, mas esta favorece a reincidência do tumor. Já o protocolo metronômico junto ao método convencional é o eficiente em produzir uma sobrevida, apesar de não ser o mais eficiente durante o período de tratamento.

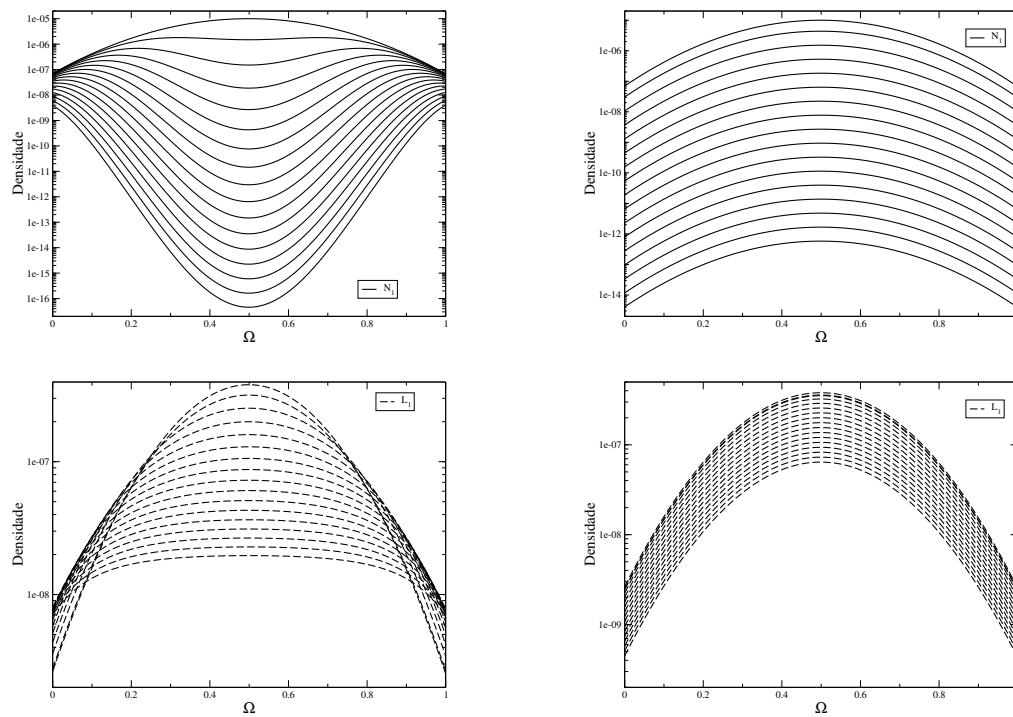


Figura 3: Densidade distribuída espacialmente durante o tratamento segundo o protocolo me-
tronômico, à esquerda para o método convencional e à direita, método uniforme.

Agradecimentos

RTG: CAPES; PFAM: Processo 2013/08133-0, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São paulo (FAPESP).

Referências

- [1] A. R. A. Anderson and M. A. J. Chaplain, Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis, *Bull. Math. Biol.*, vol. 60, 857–899, (1998).
- [2] R. Martin and K. L. Teo, *Optimal control of drug administration in cancer chemotherapy*, World Scientific, Singapore, (1993).
- [3] D. S. Rodrigues and P. F. A. Mancera, Mathematical analysis and simulations involving chemotherapy and surgery on large human tumours under a suitable cell-kill functional response, *Math. Biosc. Eng.*, vol. 10, 221–234, (2013).