

## INTRODUÇÃO

O câncer é uma patologia que tem como característica principal o crescimento anormal e descontrolado de células que invadem os órgãos e tecidos, podendo evoluir de forma rápida e invasiva. Um diagnóstico precoce permite a detecção e acompanhamento da atividade tumoral, possibilitando, assim, um tratamento mais eficiente e possivelmente uma maior taxa de sobrevivência dos pacientes.

## OBJETIVO

Estudo de equações diferenciais para análise do desenvolvimento de tumores e resposta dos mesmos à estimulação angiogênica e fator inibitório intrínseco do tumor.

## ANÁLISE DA MODELAGEM

Para a presente investigação, com o intuito de modelar o desenvolvimento tumoral no tempo, fez-se uso da Equação de Gompertz. A curva de Gompertz provê um ajuste suficiente para os dados experimentais de crescimento de tumores sólidos, permitindo previsões biomatemáticas satisfatórias relacionadas à patologia. A Eq. de Gompertz é dada por:

$$\frac{dN}{dt} = rN \ln\left(\frac{K}{N}\right), \quad (1)$$

sendo que  $r$  é a constante inerente de crescimento celular,  $N$  é a população de células tumorais em um tempo  $t$  e  $K$  é o valor finito que representa o tamanho máximo que um tumor pode atingir.

Para o presente estudo, fez-se uso do modelo de Hahnfeldt [1], o qual foi construído a partir de uma investigação acerca do desenvolvimento de células tumorais pulmonares injetadas em ratos. Tal investigação, levou ao desenvolvimento de uma teoria quantitativa sobre o crescimento tumoral e da resposta do mesmo à estimulação angiogênica e controle inibitório. Nesse contexto, diferentemente de demais estudos baseados na Equação de Gompertz, o modelo considerou que o fator de capacidade tumoral  $K$  não era constante, sendo fornecido por:

$$\frac{dK}{dt} = -\omega K + \alpha N - \beta K N^{\frac{2}{3}} - \varphi K g(t), \quad (2)$$

onde o primeiro termo ( $-\omega K$ ) reflete a perda espontânea de vasculatura funcional, o segundo termo ( $+\alpha N$ ) evidencia a capacidade estimulatória do tumor em promover a angiogênese, o terceiro ( $-\beta K N^{\frac{2}{3}}$ ) representa a inibição endógena da angiogênese por parte da vasculatura já presente no tumor, e o último ( $-\varphi K g(t)$ ) corresponde à inibição angiogênica consequente de um fator de tratamento. Com relação ao último termo, a constante  $\varphi$  equivale à eficácia do fármaco, além de que a função  $g(t)$  descreve a efetiva concentração da droga.

Na ausência de um fator quimioterápico, isto é  $-\varphi K g(t) = 0$ , a combinação das equações acima fornece um modelo mais realista do comportamento tumoral quando comparadas aos demais modelos de crescimento populacional [2].

As equações (1) e (2) evidenciam que na saída de um estágio de pré-vascularização, não modelado na presente investigação, um pequeno tumor busca neovascularização via estimulação endotelial para seu crescimento. Além disso, na medida que o tumor se desenvolve mais expressivamente, o termo referente à inibição intrínseca angiogênica ( $-\beta K N^{\frac{2}{3}}$ ) torna-se mais eficiente em promover a inibição da neovascularização, o que leva a um retardo da mesma, em que na ausência de tratamento leva a um valor limite da capacidade de carga tumoral, o que tem como consequência um valor máximo que o tumor pode atingir.

Neste trabalho, para fins de simplificação e de análise do comportamento tumoral e da capacidade angiogênica, ponderou-se que não haveria perda espontânea vascular funcional no indivíduo, o que acarreta em  $\omega = 0$  na Eq. (2), além de que o tumor não estaria sujeito à tratamento farmacológico. Sendo assim, como (1) e (2) estão correlacionadas tem-se o seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\begin{cases} \dot{N} = rN(t) \ln\left(\frac{K(t)}{N(t)}\right) \\ \dot{K} = \alpha N(t) - \beta K(t)N(t)^{\frac{2}{3}} \end{cases} \quad (3)$$

Tal sistema permite a obtenção do comportamento tumoral relacionando seu desenvolvimento com a capacidade angiogênica do mesmo.

## SIMULAÇÃO NUMÉRICA

Para simular o comportamento da Eq. (3) utilizou-se do software MATLAB, além de que as curvas foram construídas fazendo-se uso do método de Euler, no qual os parâmetros de construção das curvas são dados por:

$N(0)$	$K(0)$	$r$	$\alpha$	$\beta$	$t$	$\Delta t$
$\text{mm}^3$	$\text{mm}^3$	$\text{dia}^{-1}$	$\text{dia}^{-1}$	$\text{dia}^{-1}\text{mm}^{-\frac{2}{3}}$	dias	dias
$n_0$	$k_0$	0,192	5,85	0,00873	[0,80]	$8 * 10^{-4}$

Fig. 1 – Parâmetros para a simulação do sistema de equações diferenciais.

Variando-se a população inicial de células  $n_0$  e assumindo  $k_0 = 625$ , tem-se as seguintes curvas de crescimento tumoral:

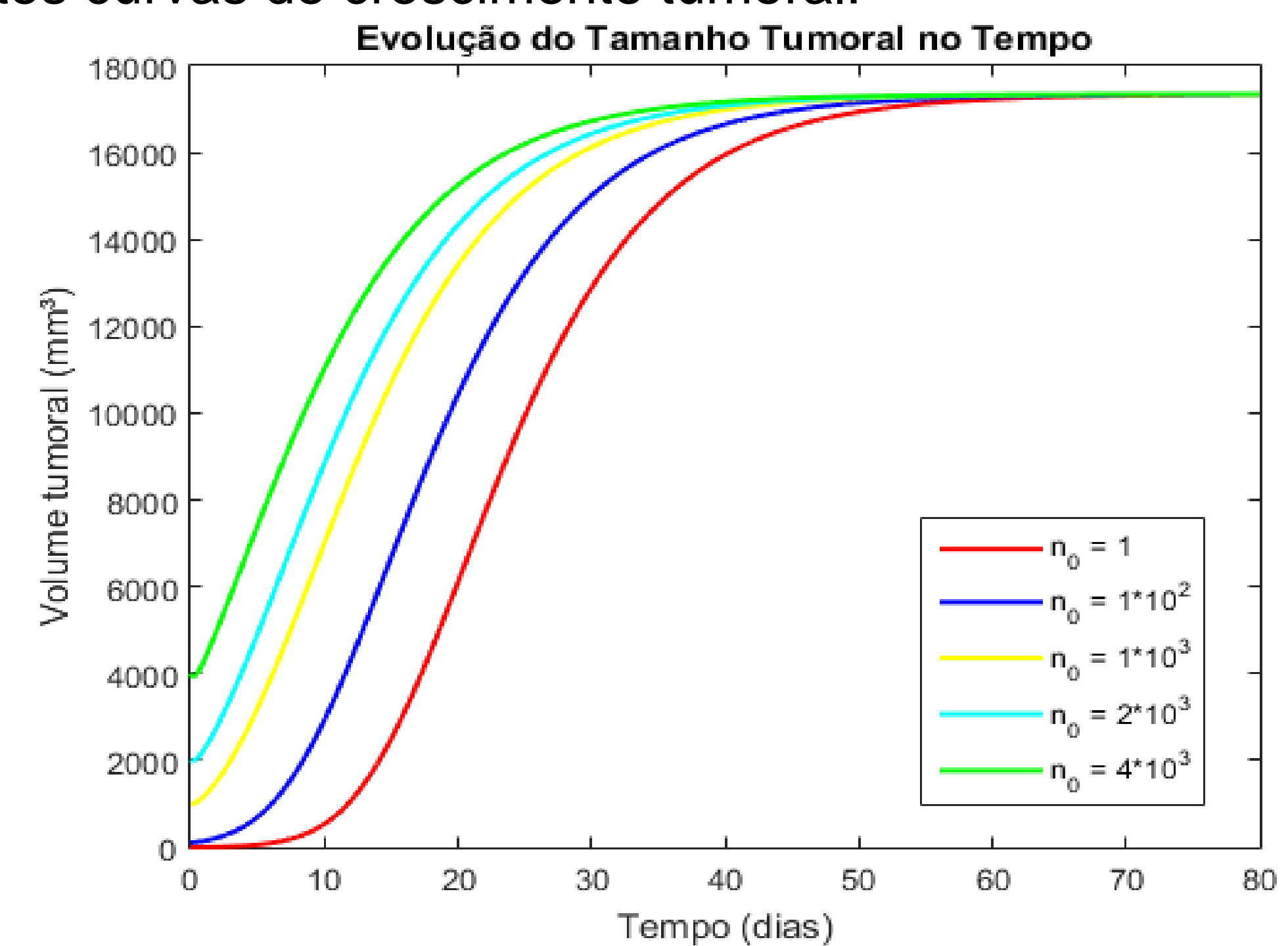


Fig. 2 – Evolução tumoral no tempo para diferentes populações tumorais iniciais.

Considerando-se  $k_0 = n_0$ , e variando-se os valores de  $n_0$  em  $t = [0,20]$ , obtém-se o seguinte comportamento da capacidade angiogênica:

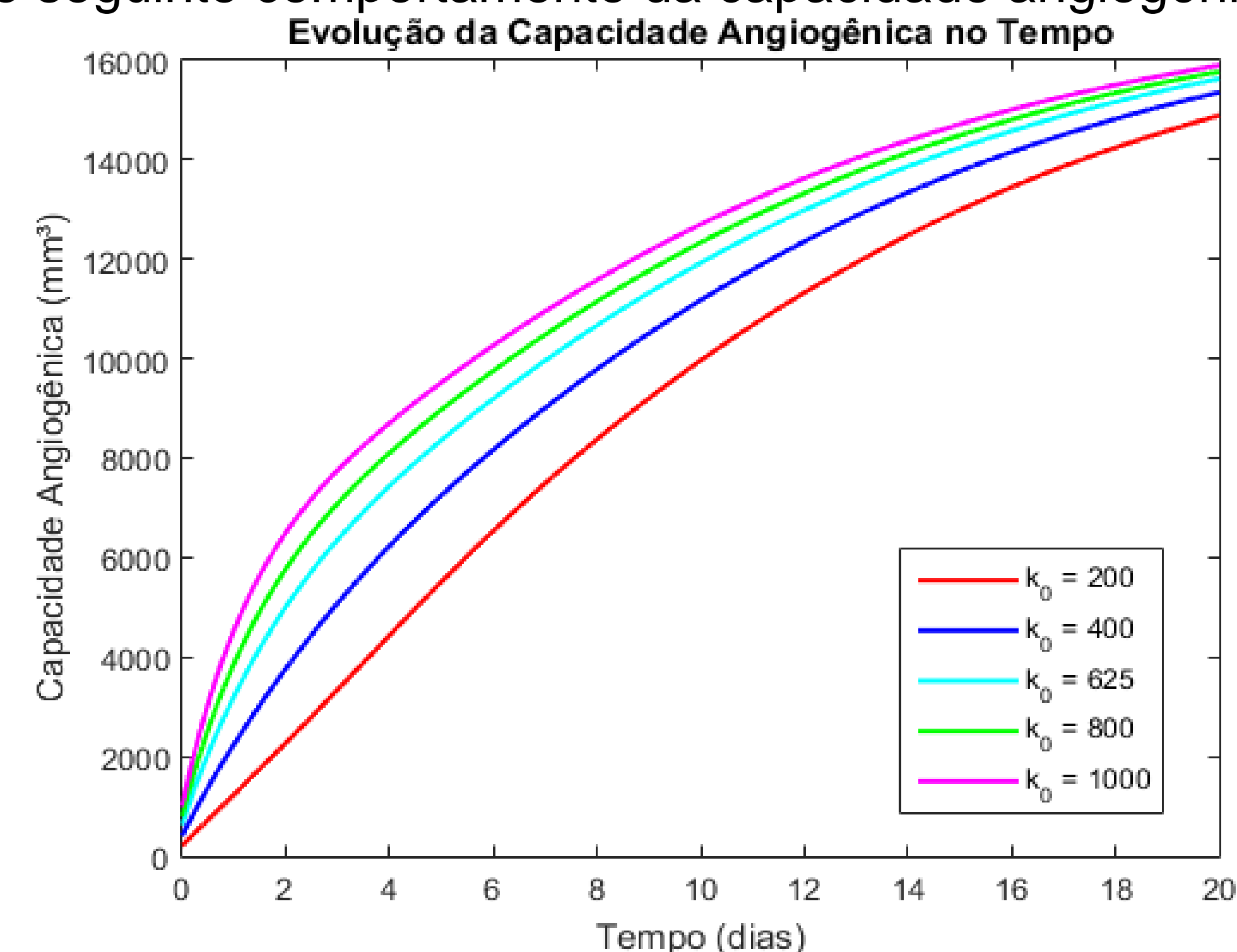


Fig. 3 – Comparação da evolução da capacidade angiogênica no tempo para diferentes condições iniciais.

Comparando-se o tamanho do tumor ( $n_0 = 200$ ) com a capacidade tumoral ( $k_0 = 625$ ) em dois intervalos de tempo,  $t = [0,20]$  e  $t = [0,80]$ , tem-se:

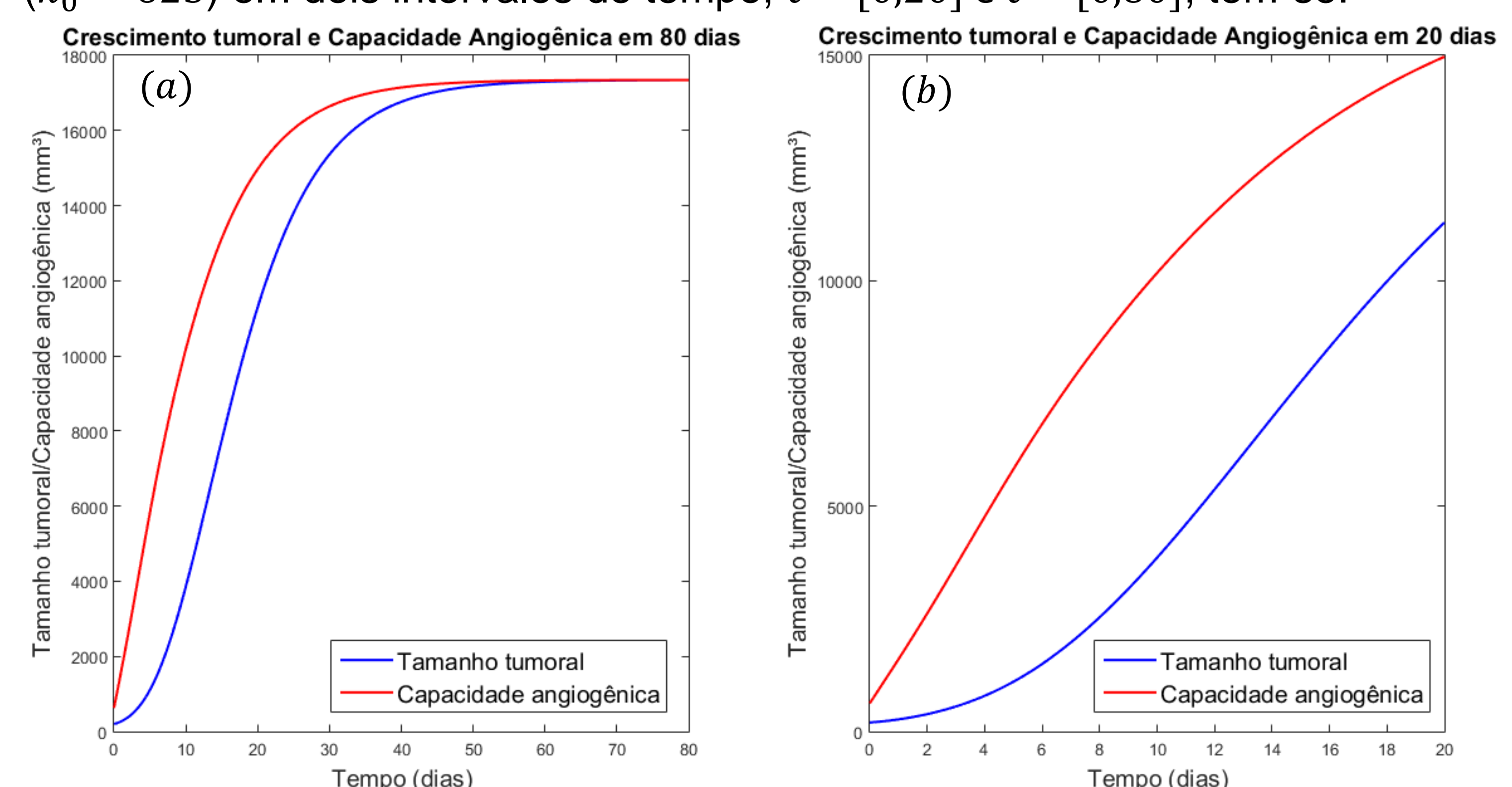


Fig. 4 – Comparação entre o tamanho do tumor e a capacidade angiogênica em: (a) intervalo de 80 dias, (b) intervalo de 20 dias.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Equação de Gompertz, aliada ao modelo de Hahnfeldt, oferece arcabouço sólido para a modelagem de sistemas tumorais sujeitos à estimulação angiogênica e controle inibitório endógeno tumoral, além de que a mesma pode ser empregada em modelagens tumorais mais complexas, buscando a aproximação entre a teoria e o contexto biológico real.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Hahnfeldt *et al.* Tumor Development under Angiogenic Signaling: A Dynamical Theory of Tumor Growth, Treatment Response, and Postvascular Dormancy. *Cancer Research*, 59, 4770–4775, October 1, 1999.
- [2] Sachs, R. K; Hlatky L. R; Hahnfeldt, P. Simple ODE Models of Tumor Growth and Anti-Angiogenic or Radiation Treatment. *Mathematical and Computer Modelling* 33 (2001) 1297-1305.