Proceeding Series of the Brazilian Society of Applied and Computational Mathematics, Vol. 5, N. 1, 2017.

Trabalho apresentado no CNMAC, Gramado - RS, 2016.

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Método da Transformada Diferencial na Aplicação do Cálculo Fracionário em Dinâmica Tumoral

Lucas Kenjy Bazaglia Kuroda[1]
Instituto de Biociências, Programa de Pós-Graduação em Biometria, UNESP, Botucatu, SP
Thomas Nogueira Vilches[2]
Instituto de Biociências, Programa de Pós-Graduação, UNESP, Botucatu, SP
Paulo Fernando de Arruda Mancera[3]
Instituto de Biociências, Departamento de Bioestatística, UNESP, Botucatu, SP
Rubens de Figueiredo Camargo[4]
Faculdade de Ciências, Departamento de Matemática, UNESP, Bauru, SP

Resumo. Neste trabalho a dinâmica tumoral foi analisada via um sistema de equações diferenciais envolvendo a interação de células tumorais, sistema imunológico e tratamento de quimioterapia, utilizamos o cálculo fracionário com o intuito de analisar diferentes cenários. Para discutir o sistema de equações de ordem fracionária, utilizamos o método "multi-step generalized differential transform method"(MSGDTM) e concluímos que a diminuição na ordem da derivada fracionária, pode tornar o sistema conveniente para descrever algumas situações reais.

Palavras-chave. Cálculo Fracionário, Modelagem Fracionária, Câncer, Dinâmica Tumoral, MSGDTM, Transformada Diferencial.

1 Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) fez uma projeção de 27 milhões de novos casos de câncer para o ano de 2030 em todo o mundo, e 17 milhões de mortes pela doença. Os países em desenvolvimento serão os mais afetados, entre eles o Brasil. O número de casos de câncer tem aumentado de maneira considerável em todo o mundo, principalmente a partir do século passado, configurando-se, na atualidade, como um dos mais importantes problemas de saúde pública mundial.

Dentre os principais tratamentos desta doença, está o de quimioterapia. No entanto, a quimioterapia não afeta exclusivamente as células tumorais, existe um conjunto de "problemas"que este tratamento pode trazer na vida do paciente como, náusea, diarréia, queda de cabelos, dentre outros.

[1]lucaskuroda@hotmail.com
[2]thomvilches@gmail.com
[3]pmancera@ibb.unesp.br
[4]rubens@fc.unesp.br

DOI: 10.5540/03.2017.005.01.0385

Contudo, a obtenção de uma equação diferencial cuja solução descreva bem a realidade traz consigo enorme dificuldade. Geralmente, quanto mais perto estamos de descrever perfeita ou adequadamente um problema real, maior é o número de variáveis envolvidas, e consequentemente, maior a dificuldade para resolve-las. Com o objetivo de refinar a descrição de equações diferenciais de ordem inteira, o conhecido Cálculo Fracionário ganha um papel de destaque [3].

A maneira usual de se utilizar esta poderosa ferramenta, é substituir a derivada de ordem inteira da equação diferencial que descreve um determinado fenômeno, por uma de ordem não-inteira, geralmente esta derivada tem ordem inferior ou igual à ordem da derivada original [3, 7]. Naturalmente, esse método nos conduz a necessidade de resolver as equações diferenciais de ordem não-inteira. Usualmente, a solução de uma equação diferencial fracionária é dada em termos de um parâmetro (ordem da derivada) e a solução da respectiva equação de ordem inteira é recuperada como caso particular deste parâmetro [3, 15].

Dentre as diferentes formas de se buscar soluções para equações diferenciais, tanto de ordem inteira quanto fracionária, destaca-se a conhecida metodologia das transformadas integrais, em especial mencionamos a transformada de Laplace, que é conveniente para problemas com dependência temporal [3]. Para encontrar soluções aproximadas de um sistema equações diferenciais fracionárias, utilizamos o método conhecido como "Multistep Generalized Differential Transform Method"(MSGDTM) [2, 10].

Atualmente a modelagem matemática em câncer é uma linha de pesquisa em pleno desenvolvimento que permite descrever os mecanismos de surgimento e tratamento da doença [1]. Se o cálculo de ordem não inteira munido com equações diferenciais que descrevam fenômenos físicos úteis já assume grande importância na obtenção de novos resultados, quando ligado a equações referente a crescimento tumoral essa relevância é ainda maior.

Segundo a reportagem publicada na Scientific American - Brasil, de Brendan Borrell titulada "Estabilizar o câncer pode ser mais importante que curá-lo", Robert Gatenby, do Moffitt Cancer Center (MCC), num artigo na revista Nature, diz estar convencido de que altas doses de quimioterapia prejudicam o sistema imunológico do paciente e estimulam o crescimento de novos tipos de câncer resistentes à quimioterapia, sem esperança de cura. Em vez de curar o câncer ele sugere que os médicos tentem estabilizar o tumor num tamanho tolerável. (http://www2.uol.com.br/sciam/noticias/estabilizar_o_cancer_pode_ser_mais _importante_que_cura-lo.html; acessado em 08 out. 2015).

Neste trabalho apresentamos um estudo da modelagem fracionária em dinâmica tumoral, afim de tentar descrever cenários de crescimento de células tumorais no meio ideial, com e sem tratamento de quimioterapia, e está disposto da seguinte maneira: na seção 2 introduzimos a modelagem fracionária para o sistema de equações diferenciais envolvendo células tumorais, sistema imunológico e tratamento de quimioterapia, na seção 3 apresentamos o método MSGDTM e obtemos um resultado em conformidade com o artigo mencionado anteriormente. Por fim, na seção 4 apresentamos nossas conclusões finais.

2 Modelo de Dinâmica Tumoral

Apresentamos a seguir o modelo baseado nos trabalhos [11–13] que desenvolvem modelos que levam em conta a interação do sistema imunológico com o crescimento tumoral, incluindo também tratamento quimioterápico. Os parâmetros obtidos no trabalho [12] foram a partir de experimentos *in vivo* com ratos em [4], além disso, foram também estimados parâmetros a partir de resultados fornecidos em [5]. Em [5] são apresentados experimentos com pacientes utilizando componentes do sistema imunológico reativos à presença de células cancerígenas, selecionados e clonados *in vitro*. A partir das simulações numéricas do modelo, foi observado que, dependendo do tamanho do tumor no momento em que se iniciam os tratamentos, apenas com a combinação dos tratamentos quimio e imunoterápicos o tumor é erradicado.

O modelo matemático é descrito a seguir. Sejam $N_1(t)$ o número de células tumorais, $I(t)$ o número de células do sistema imunológico e $Q(t)$ a quantidade de droga quimioterápica. Então, baseado em [8, 9, 13], temos o seguinte modelo[5] de ordem fracionŕia com $0 < \beta_i \leq 1$ para $i = 1, 2, 3$,

$$\begin{cases} \dfrac{d^{\beta_1} N_1}{dt^{\beta_1}} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1}\right) - c_1 I N_1 - \frac{\mu N_1 Q}{a+Q} \\ \dfrac{d^{\beta_2} I}{dt^{\beta_2}} = s - d_1 I + \frac{\rho I N_1}{\gamma + N_1} - c_2 I N_1 - \frac{\delta I Q}{d+Q} \\ \dfrac{d^{\beta_3} Q}{dt^{\beta_3}} = q(t) - \lambda Q \end{cases}, \tag{1}$$

em que $r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1}\right)$ representa o crescimento logístico de células tumorias, $-c_1 I N_1$ redução do tumor devido a ação do sistema imunológico, $-\frac{\mu N_1 Q}{a+Q}$ representa a eliminação de células tumorais em consequência do tratamento quimioterápico, s fonte de células imunológicas no sistema, $-d_1 I$ representa a mortalidade natural de células imunológicas, $\frac{\rho I N_1}{\gamma + N_1}$ crescimento de células imunológicas devido a existência do tumor no organismo, $-c_2 I N_1$ inativação das células imunológicas quando agindo nas células tumorais, $-\frac{\delta I Q}{d+Q}$ decaimento de células imunológicas devido ao tratamento de quimioterapia, $q(t)$ representa a infusão da droga e $-\lambda Q$ é o decaimento natural do tratamento. Todas as constantes são positivas.

3 Multi-step Generalized Differential Transform Method

Segundo [10], a técnica da transformada diferencial (DTM) é um dos métodos analíticos semi numéricos para equações diferenciais ordinárias e parciais que utiliza a forma de

[5]No modelo foi aplicado a modelagem fracionária, ou seja, foi substituido a derivada de ordem inteira por uma não-inteira

DOI: 10.5540/03.2017.005.01.0385

polinômios como aproximações das soluções exatas que são suficientemente diferenciáveis. A seguir definimos a transformada diferencial, $F(k)$, da k-ésima derivada da função $f(t)$ e sua transformada inversa [2],

$$F(k) = \frac{1}{k!}\left[\frac{d^k f(t)}{dt^k}\right]_{t=t_0}, \qquad f(t) = \sum_{k=0}^{\infty} F(k)(t-t_0)^k. \tag{2}$$

De acordo com as equações em (2), temos

$$f(t) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(t-t_0)^k}{k!}\left[\frac{d^k f(t)}{dt^k}\right]_{t=t_0}, \tag{3}$$

Assim, o conceito da transformada diferencial é derivado da expansão em série de Taylor. Para fins de implementação, a função $f(t)$ é expressa por uma série finita, a equação (2) pode ser escrita como [10],

$$f(t) \approx \sum_{k=0}^{N} F(k)(t-t_0)^k, \tag{4}$$

sendo N suficientemente grande. Na Tabela 1, mostramos algumas operações da transformada diferencial.

Tabela 1: Operações da Transformada Diferencial.

Função Original	Função Transformada
$f(t) = x(t) \pm v(t)$	$F(k) = X(k) \pm V(k)$
$f(t) = \alpha x(t)$	$F(k) = \alpha X(k)$
$f(t) = x(t)y(t)$	$F(t) = \sum_{l=0}^{k} X(l)Y(k-l)$
$f(t) = \frac{d^m x(t)}{dt^m}$	$F(t) = (k+1)(k+2)...(k+m)X(k+m)$

Já o método MSGDTM, divide o intervalo de busca de solução $[t_0, T]$ em M subintervalos $[t_{m-1}, t_m]$, $m = 1, 2, ..., M$, de tamanho $h = (\frac{T-t_0}{M})$ [2].

Assim, aplicando o método MSGDTM a série de solução para o sistema (1) é:

$$N_1(t) = \begin{cases} \sum_0^k \mathcal{N}_{11}(n)t^{\beta_1 n}, & t \in [t_0, t_1] \\ \sum_0^k \mathcal{N}_{12}(n)(t-t_1)^{\beta_1 n}, & t \in [t_1, t_2] \\ \vdots & \\ \sum_0^k \mathcal{N}_{1M}(n)(t-t_{M-1})^{\beta_1 n}, & t \in [t_{M-1}, t_M] \end{cases},$$

$$I(t)=\begin{cases}\displaystyle\sum_{0}^{k}\mathcal{I}_1(n)t^{\beta_2 n}, & t\in[t_0,t_1]\\ \displaystyle\sum_{0}^{k}\mathcal{I}_2(n)(t-t_1)^{\beta_2 n}, & t\in[t_1,t_2]\\ \vdots & \\ \displaystyle\sum_{0}^{k}\mathcal{I}_M(n)(t-t_{M-1})^{\beta_2 n}, & t\in[t_{M-1},t_M]\end{cases},$$

$$Q(t)=\begin{cases}\displaystyle\sum_{0}^{k}\mathcal{Q}_1(n)t^{\beta_3 n}, & t\in[t_0,t_1]\\ \displaystyle\sum_{0}^{k}\mathcal{Q}_2(n)(t-t_1)^{\beta_3 n}, & t\in[t_1,t_2]\\ \vdots & \\ \displaystyle\sum_{0}^{k}\mathcal{Q}_M(n)(t-t_{M-1})^{\beta_3 n}, & t\in[t_{M-1},t_M]\end{cases},$$

sendo que cada $\mathcal{N}_{1j}(n)$, $\mathcal{I}_j(n)$ e $\mathcal{Q}_j(n)$ para $j=1,2,...,M$ satisfaz a seguinte relação:

$$\begin{cases}\mathcal{N}_{1j}(k+1)=G_1\left[r_1\mathcal{N}_{1j}(k)-\dfrac{r_1}{k_1}\displaystyle\sum_{l=0}^{k}\mathcal{N}_{1j}(l)\mathcal{N}_{1j}(k-l)-c_1\sum_{l=0}^{k}\mathcal{I}_j(l)\mathcal{N}_{1j}(k-l)-\frac{\mu}{a}\sum_{l=0}^{k}\mathcal{N}_{1j}(l)\mathcal{Q}_j(k-l)\right]\\ \mathcal{I}_j(k+1)=G_2\left[s\phi(k)-d_1\mathcal{I}_j(k)-\dfrac{\rho}{\gamma}\displaystyle\sum_{l=0}^{k}\mathcal{I}_j(l)\mathcal{N}_{1j}(k-l)-c_2\sum_{l=0}^{k}\mathcal{I}_j(l)\mathcal{N}_{1j}(k-l)-\frac{\delta}{d}\sum_{l=0}^{k}\mathcal{I}_j(l)\mathcal{Q}_j(k-l)\right],\\ \mathcal{Q}_j(k+1)=G_3\left[q\phi(k)-\lambda\mathcal{Q}_j(k)\right]\end{cases}$$

sendo $G_i=\dfrac{\Gamma(\beta_i k+1)}{\Gamma(\beta_i(k+1)+1)}$ para $i=1,2,3$, e $\phi(k)=\begin{cases}1 & \text{se } k=0,\\ 0 & \text{se } k\neq 0.\end{cases}$

Na Figura 1, retrataremos o comportamento das células tumorais quando variamos a ordem da derivada fracionária referente ao sistema imunológico β_2, os valores assumidos para os parâmetros foram baseados nos trabalhos [8, 9, 13],

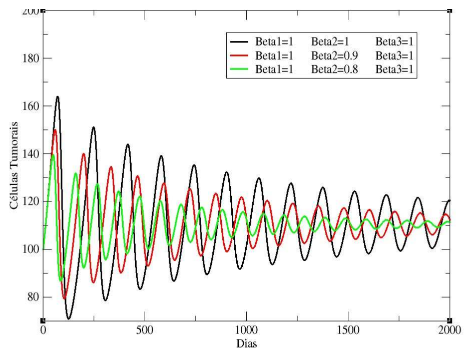

Figura 1: Gráfico das células tumorais em relação ao tempo (dias), quando variamos a derivada de ordem não inteira do sistema imunológico β_2.

Em relação a Figura 1, note que quando diminuimos a ordem da derivada fracionária do sistema imunológico, as células tumorais oscilam com maior frequência, no entanto, tendem a se estabilizar mais rápido, ou seja, o sistema imunológico fica mais "agressivo"no combate as células malígnas. O crescimento tumoral se estabiliza, cerca de 110 células, o que representaria uma massa tumoral inofensiva ao ser humano. Tal situação nos remete a ideia de que, em alguns casos, a busca pelo controle do crescimento tumoral é tão importante quanto a busca pela erradicação total do mesmo [9].

4 Conclusões

Utilizamos o método MSGDTM no nosso sistema de equações envolvendo células tumorais, sistema imunológico e tratamento de quimioterapia e fizemos uma análise detalhada de acordo com a mudança da ordem da derivada fracionária referente ao sistema imunológico. Concluimos que quanto menor a ordem da derivada não inteira referente ao sistema imunológico, menor será o crescimento tumoral, assim, tendem a se estabilizar mais rápido [9], fato condizente ao trabalho de [6]. A mudança na ordem da derivada fracionária para células tumorais, sistema imunológico e tratamento de quimioterapia, nos possibilita retratar o comportamento das células tumorais em diversos estágios (crescimento ou controle) da doença.

Agradecimentos

LKBK, PFAM e RFC agradecem, respectivamente, à CAPES, à FAPESP (Processo: 2013/08133-0) e ao CNPq (Projeto Universal - Processo:455920/2014 $-$ 1) por terem financiado esta pesquisa.

Referências

[1] N. André, D. Barbolosi, F. Billy, G. Chapuisat, F. Hubert, E. Grenier and A. Rovini, Mathematical model of cancer growth controled by metronomic chemotherapies, *ESAIM: Proceedings*, pages. 1-10, 2012.

[2] S. Arshad, A. Sohail and S. Javed, Dynamical study of fractional order tumor model, *International Journal of Computational Methods*, volume 12(5), pages 12, 2015.

[3] R. F. Camargo e E. C. de Oliveira, *Cálculo Fracionário*, Editora Livraria da Física, São Paulo, Brasil, 2015.

[4] A. Diefenbach, E. Jensen, A. Jamieson and D. Raulet, Rae1 and H60 ligands of the NKG2D receptor stimulate tumor immunity, *Nature*, volume 413, pages 165-171, 2001.

[5] M. E. Dudley, J. R. Wunderlich, P. F. Robbins, J. C. Yang, P. Hwu, D. J. Schwartzentruber, S. L. Topalian, R. Sherry, N. P. Restifo, A. M. Hubicki, M. R. Robinson, M.

DOI: 10.5540/03.2017.005.01.0385

Raffeld, P. Duray, C. A. Seipp, L. Rogers-Freezer, K. E. Morton, S. A. Mavroukakis, D. E. White and S. A. Rosenberg, Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science*, volume 298, pages 850-854, 2002.

[6] J. Gunther, R. Gatenby and C. Athena Aktipis. Opinion: Control vs. eradication: Applying infectious disease treatment strategies to cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, volume 112(4), pages 937-938, 2015.

[7] L. K. B. Kuroda, A. V. Gomes, R. Tavoni, P. F. A. Mancera, N. Varalta and R. F. Camargo, Unexpected Behavior of Caputo Fractional Derivative, *Computational and Applied Mathematics*, Submitted, 2016.

[8] V. A. Kuznetsov and I. A. Makalkin, Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis, *Bulletin of Mathematical Biology*, volume 56(2), pages 295-321, 1994.

[9] N. A. Martin, G. C. Pacheco e P. F. A. Mancera, Um modelo matemático de câncer com quimioterapia e imunoterapia. In:1, 2015. *Proceeding Series of the Brazilian Society of Applied and Computational Mathematics*, Natal-RN:XXXV CNMAC, page 6, 2015.

[10] Z. Odibat, C. Bertelle, M. Aziz-Alaoui and G. H. E. Duchamp, A multi-step differential transform method and application to non-chaotic or chaotic systems, *Computer and Mathematics With Applications*, volume 12, page 15, 2010.

[11] L. G. de Pillis, W. Gu, K. R. Fister, T. Head, K. Maples, A. Murugan and T. Neal, K. Yoshida, Chemotherapy for tumors: an analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls, *Mathematical Biosciences*, volume 209, pages 292-315, 2007.

[12] L. G. de Pillis and A. Radunskaya, A mathematical model of immune response to tumor invasion. *Mathematical and Computer Modelling*, volume 37, pages 1221-1244, 2003.

[13] L. G. de Pillis and A. Radunskaya, A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach, *Journal of Theoretical Medicine*, volume 3, pages 79-100, 2001.

[14] D. S. Rodrigues e P. F. A. Mancera, Mathematical analysis and simulations involving chemotherapy and surgery on large human tumours under a suitable cell-kill functional response, *Mathematical Biosciences and Engineering*, volume 10(1), pages 221-234, 2013.

[15] A. L. Soubhia, R. F. Camargo, E. C. de Oliveira and J. Vaz, Theorem for series in three-Parameter Mittag-Leffler function, *Fractional Calculus and Applied Analysis*, volume 13, pages 9-20, 2010.

DOI: 10.5540/03.2017.005.01.0385