

Modelagem Matemática de Câncer com Combinação de Radioterapia e Viroterapia

Wanderley S. Ferreira Júnior¹

PPG Biometria/UNESP, Botucatu, SP

Paulo Fernando A. Mancera²

IBB/UNESP, Botucatu, SP

Rubens F. Camargo³

FC/UNESP, Bauru, SP

O câncer é um dos principais problemas mundiais do século XXI, sendo responsável por uma em cada seis mortes e três em cada dez mortes entre os indivíduos com idades de 30 a 69 anos, estando entre as três principais causas de morte nessa faixa etária em 177 de 183 países [2]. Conforme [7], o câncer foi responsável por quase 10 milhões de mortes em 2020. O termo “câncer” é utilizado de forma genérica e não representa uma única doença, mas sim um conjunto de mais de 200 doenças que compartilham características comuns, como por exemplo o crescimento celular descontrolado e a capacidade de se espalhar pelo corpo [5]. As formas de tratamento mais usuais são cirurgia, quimioterapia, radioterapia e imunoterapia. No entanto, por conta das especificidades de cada tipo de câncer e pelos avanços tecnológicos, novos tratamentos têm surgido, como a viroterapia, tratamento que utiliza vírus modificados para combater as células do câncer.

Os avanços na engenharia genética, especificamente envolvendo o trabalho com vírus, proporcionam conhecimentos biológicos para a manipulação do genoma dos mesmos, desenvolvendo modificações que os tornam não patogênicos e agentes ativos do tratamento, podendo eliminar as células do câncer sem causar danos às células saudáveis [1, 4, 6]. A combinação com a radioterapia, um dos tratamentos mais tradicionais contra o câncer, tem potencial para aprimorar e desenvolver sinergia com a viroterapia. Neste trabalho é proposto o estudo do tratamento do câncer usando vírus oncolíticos em combinação com a radioterapia, por meio da descrição de modelos matemáticos de equações diferenciais ordinárias de ordem inteira e não inteira e do estudo do seu comportamento, visando compreender a efetividade dos modelos em relação aos dados clínicos e, conseqüentemente, dos tratamentos utilizados.

Modelos matemáticos radioviroterápicos são apresentados na literatura, por exemplo, em [1], que considera o caso em que o crescimento tumoral é agressivo. O modelo em questão é dado por:

$$\begin{aligned}
 \frac{dx}{dt} &= rx - \beta xv - a_1 R(t)x, \\
 \frac{dy}{dt} &= \beta xv - \delta y - a_2 R(t)y, \\
 \frac{du}{dt} &= a_1 R(t)x + a_2 R(t)y - \gamma u, \\
 \frac{dv}{dt} &= b\delta y - \beta xv - \alpha v,
 \end{aligned} \tag{1}$$

em que $x(t)$ é a densidade de células do câncer não infectadas por vírus, $y(t)$ é a densidade de células do câncer infectadas por vírus, $u(t)$ é a densidade de células tumorais irreparavelmente

¹wanderley.ferreira@unesp.br

²paulo.mancera@unesp.br

³rubens.camargo@unesp.br

danificadas pela radiação, $v(t)$ é a densidade de vírus livres e $R(t)$ é a dose de radiação que afeta as células tumorais, sendo r a taxa de crescimento exponencial das células tumorais, β a taxa de infecção das células por vírus devido aos encontros das populações, a_1 e a_2 a taxa com que as células tumorais se tornam irreparáveis por conta dos danos da radiação, δ a taxa com que ocorre a lise celular das células infectadas por vírus, γ a taxa com que as células danificadas por radiação são removidas do corpo, b a taxa referente a produção de novos vírus livres e α a taxa com que os vírus são removidos do corpo.

O modelo pode ser aprimorado para considerar os efeitos da combinação dos tratamentos na população de células saudáveis, bem como a utilização de diferentes modelagens para a dosagem da radiação $R(t)$. Neste processo a utilização do Cálculo Fracionário para trabalhar as equações diferenciais é uma ferramenta de grande valor, uma vez que será possível agregar efeitos de memória no processo, gerando impactos diretos nos resultados da modelagem [3]. Espera-se, inicialmente, que, por se tratar do estudo de um fenômeno biológico, os efeitos de memória proporcionados pela utilização da derivada de ordem não inteira possam agregar com o histórico de evolução do crescimento tumoral, abrindo campo para novas conclusões acerca da efetividade dos tratamentos estudados e do comportamento das populações.

Almeja-se, com este trabalho, obter resultados que aprimorem o entendimento da radioterapia e contribuam para um combate mais eficaz ao câncer.

Agradecimentos

Wanderley S. Ferreira Júnior agradece ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro via processo 141103/2024-8.

Referências

- [1] S. M. Al-Tuwairqi, N. O. Al-Johani e E. A. Simbawa. “Modeling dynamics of cancer radiotherapy”. Em: **Journal of Theoretical Biology** 506 (2020), p. 110405. DOI: 10.1016/j.jtbi.2020.110405. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2020.110405>.
- [2] F. Bray et al. “Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries”. Em: **CA: A Cancer Journal for Clinicians** 74.3 (2024), pp. 229–263. DOI: 10.3322/caac.21834. URL: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
- [3] R. F. Camargo e E. C. Oliveira. **Cálculo fracionário**. 1^a ed. São Paulo: Livraria da Física, 2015. ISBN: 978-85-7861-329-7.
- [4] H. Fukuhara, Y. Ino e T. Todo. “Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn”. Em: **Cancer Science** 107.10 (2016), pp. 1373–1379. DOI: 10.1111/cas.13027. URL: <https://doi.org/10.1111/cas.13027>.
- [5] D. Hanahan. “Hallmarks of Cancer: New Dimensions”. Em: **Cancer Discovery** 12.1 (2022), pp. 31–46. ISSN: 2159-8274. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059. URL: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>.
- [6] S. R. Volovat et al. “Oncolytic virotherapy: a new paradigm in cancer immunotherapy”. Em: **International Journal of Molecular Sciences** 25.2 (2024), p. 1180. DOI: 10.3390/ijms25021180. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms25021180>.
- [7] WHO. **Cancer**. 2025. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.