



CÁLCULO FRACIONÁRIO APLICADO NUM PROBLEMA DE DINÂMICA TUMORAL

Lucas K. B. Kuroda

Thomas N. Vilches

lucaskuroda@ibb.unesp.br

thomas.vilches@ibb.unesp.br

Programa de Pós-Graduação em Biometria, Unesp

Instituto de Biociências de Botucatu, 18618–689, Botucatu, São Paulo, Brasil

Paulo F. A. Mancera

pmancera@ibb.unesp.br

Departamento de Bioestatística, Unesp

Instituto de Biociências de Botucatu, 18618–689, Botucatu, São Paulo, Brasil

Rubens F. Camargo

rubens@fc.unesp.br

Departamento de Matemática, Unesp

Faculdade de Ciências, 17033–360, Bauru, São Paulo, Brasil

Resumo. *Este trabalho utiliza o Cálculo Fracionário para descrever o comportamento do número de células tumorais sob a ação do sistema imunológico e do tratamento quimioterápico. É observado que uma mudança na ordem da derivada fracionária resulta numa mudança no comportamento da dinâmica tumoral quando comparado com o modelo com derivada de ordem inteira.*

Keywords: *Cálculo Fracionário, Câncer, Dinâmica Tumoral, Modelagem Fracionária*

1 INTRODUÇÃO

Cálculo Fracionário, é o ramo da matemática que estuda integrais e derivadas de ordem não-inteira, teve como marco de sua origem em uma troca de correspondências entre L'Hopital e Leibniz no dia 30/09/1695. A derivada fracionária é uma generalização da derivada de ordem inteira. Existem várias definições para a derivada fracionária, mas neste trabalho utilizamos a derivada de Caputo (Kuroda *et al.* (in press)).

A palavra câncer vem do grego *karkínos*, que significa “caranguejo”. O número de casos de câncer tem aumentado de maneira considerável em todo o mundo. A Organização Mundial da Saúde 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. 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 (Guiraldello *et al.*, 2016).

Neste trabalho estudamos a modelagem fracionária aplicada em dinâmica tumoral em que tratamento quimioterápico é considerado em conjunto como o sistema imunológico.

2 DERIVADA DE CAPUTO E MÉTODOS NUMÉRICOS

Para encontrar soluções fracionárias para sistemas de equações diferenciais não-lineares que descrevem a dinâmica tumoral, utilizamos a derivada fracionária de Caputo e o método da transformada diferencial generalizada com multi-passos (*Multi-Step Generalized Differential Transform Method*) (MSGDTM) (Arshad *et al.*, 2015).

2.1 Derivada fracionária de Caputo

O operador integral de ordem n é definido como

$$I^n f(t) = \int_0^t \int_0^{t_1} \cdots \int_0^{t_{n-1}} f(t_n) dt_n dt_{n-1} \cdots dt_2 dt_1.$$

A integral de ordem $n \in \mathbb{N}$ é definida por

$$I^n f(t) = \int_0^t \phi_n(t - \tau) f(\tau) d\tau = \int_0^t \frac{(t - \tau)^{n-1}}{(n-1)!} f(\tau) d\tau.$$

Temos que a integral fracionária de Riemann–Liouville de ordem ν de uma função f é dada por

$$I^\nu f(t) = \frac{1}{\Gamma(\nu)} \int_0^t (t - \tau)^{\nu-1} f(\tau) d\tau,$$

em que $Re(\nu) > 0$, $t > 0$ e $\Gamma(\cdot)$ é a função gama.

A derivada fracionária de Caputo é definida por

$$D_{t_0}^\beta f(t) = \frac{1}{\Gamma(m - \beta)} \int_{t_0}^t (t - s)^{m-\beta-1} \frac{d^m}{ds^m} f(s) ds,$$

em que β a ordem da derivada fracionária com $0 < \beta < 1$ e m é o menor inteiro tal que $m > \beta$.

2.2 Métodos Numéricos

Segundo Odibat *et al.* (2010), o método da transformada diferencial (DTM) é um dos métodos numérico-analíticos para equações diferenciais ordinárias e parciais que utiliza a forma de polinômios como aproximações das soluções exatas que são suficientemente diferenciáveis. A transformada diferencial, $F(k)$, da k -ésima derivada da função $f(t)$ é definida como

$$F(k) = \frac{1}{k!} \left[\frac{d^k f(t)}{dt^k} \right]_{t=t_0}. \quad (1)$$

A transformada inversa de $F(t)$ é dada por

$$f(t) = \sum_{k=0}^{\infty} F(k)(t - t_0)^k. \quad (2)$$

De acordo com as equações (1) e (2), temos que

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

A transformada diferencial fornece os coeficientes da expansão em série de Taylor. No entanto, as correspondentes derivadas são calculadas iterativamente pelas equações transformadas da função original. Para fins de implementação, a função f é expressa por uma série finita. Assim, a equação (2) pode ser escrita como

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

em que S é suficientemente grande. Para resolver os problemas não-lineares utilizando o DTM, precisamos primeiramente aplicar a transformação diferencial (1) na equação de estudo, resultando em uma relação de recorrência, depois resolvendo esta equação utilizando a transformada diferencial inversa (2), obtemos a solução do problema.

Para o método da transformada diferencial generalizada (GDTM), seja uma função denotada por $f(t, u_1, u_2, \dots, u_n)$, sendo sua transformada diferencial da forma $F(k, U_1, U_2, \dots, U_n)$. Para encontrar uma solução de um sistema de equações diferenciais fracionárias, com derivada de Caputo de ordem $\beta_i \in (0, 1]$, vamos utilizar o método GDTM. Para isso, consideremos o sistema de equações diferenciais fracionárias sujeito às condições iniciais $u_i(t_0) = \lambda_i$ para $i = 1, 2, \dots, n$,

$$\begin{cases} D^{\beta_1} u_1(t) = f_1(t, u_1, u_2, \dots, u_n), \\ D^{\beta_2} u_2(t) = f_2(t, u_1, u_2, \dots, u_n), \\ \vdots \\ D^{\beta_n} u_n(t) = f_n(t, u_1, u_2, \dots, u_n). \end{cases} \quad (5)$$

Sendo $[t_0, T]$ o intervalo de busca de solução do problema de valor inicial, a solução aproximada para a S -ésima ordem é

$$u_i(t) = \sum_{k=0}^S U_i(k)(t - t_0)^{k\beta_i}, \quad t \in [t_0, T], \quad (6)$$

em que cada U_i satisfaz a seguinte relação,

$$\frac{\Gamma[(k+1)\beta_i + 1]}{\Gamma(k\beta_i + 1)} U_i(k+1) = F_i(k, U_1, U_2, \dots, U_n), \quad (7)$$

sendo $U_i(0) = \lambda_i$.

O método da transformada diferencial generalizada com multi-passos (MSGDTM) consiste em dividir o intervalo $[t_0, T]$ em M subintervalos $[t_{m-1}, t_m]$, $m = 1, 2, \dots, M$, de tamanho $h = \frac{T-t_0}{M}$. Assim, obtemos como solução

$$u_i(t) = \begin{cases} u_{i,1}(t) & \text{se } t \in [t_0, t_1], \\ u_{i,2}(t) & \text{se } t \in [t_1, t_2], \\ \vdots & \\ u_{i,M}(t) & \text{se } t \in [t_{M-1}, t_M], \end{cases} \quad (8)$$

sendo $u_{(i,1)}(t)$ a solução aproximada do problema de valor inicial (5) aplicando o GDTM no intervalo $[t_0, t_1]$ com a condição inicial $u_i(t_0) = \lambda_i$. Para $m \geq 2$, aplicamos o método no intervalo de $[t_{m-1}, t_m]$ usando a condição inicial $u_{i,m}(t_{m-1}) = u_{i,m-1}(t_{m-1})$.

3 MODELO

Apresentamos um modelo de dinâmica tumoral baseado em de Pillis & Radunskaya (2001) e Rodrigues & Mancera (2013). Denotamos N como o número de células tumorais, I o de células do sistema imunológico e Q a quantidade do quimioterápico.

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{k}\right) - c_1 IN - \frac{\mu N Q}{a + Q}, \\ \frac{dI}{dt} = s - d_1 I + \frac{\rho IN}{\gamma + N} - c_2 IN - \frac{\delta I Q}{d + Q}, \\ \frac{dQ}{dt} = q(t) - \lambda Q, \end{cases} \quad (9)$$

em que r é a taxa de crescimento para a população tumoral, k a capacidade de suporte desta população, γ é o limite máximo de células imunológicas, ρ é a taxa de resposta imunológica à presença das células tumorais, s fonte de células imunológicas no sistema, d_1 taxa de mortalidade de I , $-c_1 IN$ e $-c_2 IN$, estão, respectivamente, relacionadas a morte tumoral devido à ação do sistema imunológico, e a inativação das células imunológicas quando agindo nas células

tumorais. A função $q(t)$ representa a infusão da droga, λQ é o decaimento da droga, com λ a taxa de decaimento de um dado agente quimioterápico, μ e δ são as taxas de tratamento das células tumorais e imunológicas, respectivamente e a e d determinam a velocidade de resposta à droga.

Utilizando a derivada fracionária de Caputo temos que

$$\begin{cases} \frac{d^{\beta_1} N}{dt^{\beta_1}} = rN \left(1 - \frac{N}{k}\right) - c_1 IN - \frac{\mu N Q}{a + Q}, \\ \frac{d^{\beta_2} I}{dt^{\beta_2}} = s - d_1 I + \frac{\rho IN}{\gamma + N} - c_2 IN - \frac{\delta I Q}{d + Q}, \\ \frac{d^{\beta_3} Q}{dt^{\beta_3}} = q(t) - \lambda Q. \end{cases} \quad (10)$$

4 RESULTADOS

Na Tabela 1 apresentamos os parâmetros (ver de Pillis & Radunskaya (2001) e Rodrigues & Mancera (2013)) usados nas simulações com infusão contínua, $q = 10,5$ mg/dia.

Tabela 1: Parâmetros para o modelo de câncer.

Parâmetro	Valor	Unidade
r	10^{-2}	dia ⁻¹
k_1	10^8	célula
c_1	10^{-11}	célula dia ⁻¹
μ	1,5	dia ⁻¹
a	2×10^3	mg
s	10^6	-
d_1	2×10^{-1}	dia ⁻¹
ρ	18×10^{-2}	dia ⁻¹
γ	10^2	célula
c_2	10^{-12}	célula dia ⁻¹
δ	8×10^{-2}	dia ⁻¹
d	5×10^6	mg
λ	4,16	dia ⁻¹

Nas Figuras 1 e 2, exibimos o comportamento das células tumorais e do sistema imunológico, respectivamente, quando variamos a ordem da derivada fracionária referente ao sistema imunológico, β_2 .

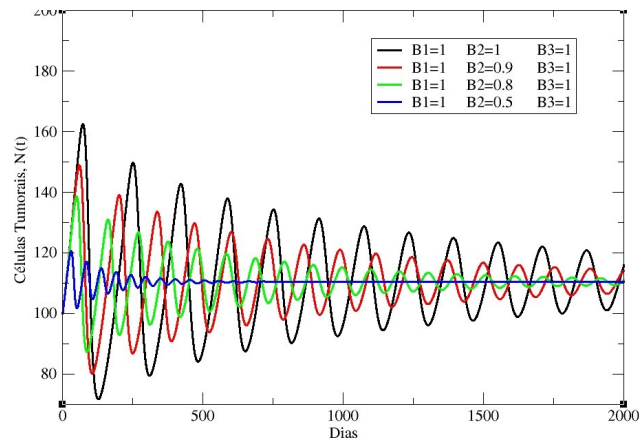


Figura 1: Comportamento das células tumorais em relação ao tempo (dias), quando variamos a ordem da derivada fracionária do sistema imunológico β_2 . Condições iniciais: $N(0) = 10^2$, $I(0) = 10^3$ e $Q(0) = 0$.

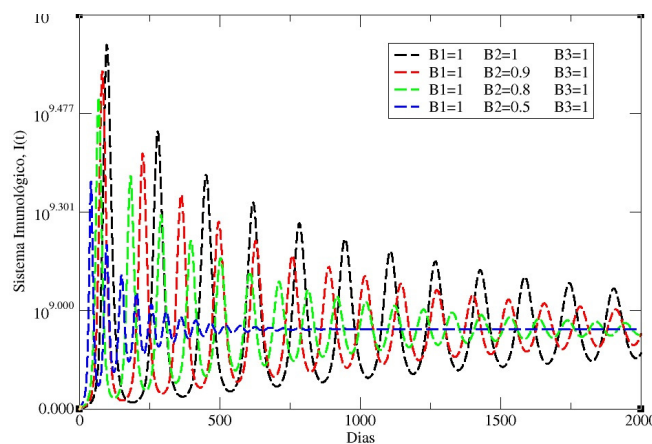


Figura 2: Comportamento do sistema imunológico em relação ao tempo (dias), quando variamos a ordem da derivada fracionária do sistema imunológico β_2 . Condições iniciais: $N(0) = 10^2$, $I(0) = 10^3$ e $Q(0) = 0$.

Em relação à Figura 1, quando diminuimos a ordem da derivada fracionária do sistema imunológico, as células tumorais oscilam com maior frequência, no entanto, tendem a se estabilizar mais rapidamente, como podemos ver em $\beta_2 = 0,5$, ou seja, o sistema imunológico fica mais “agressivo” no combate às células malignas. O crescimento tumoral se torna constante a 110 células, o que representaria uma massa tumoral inofensiva ao ser humano caso continuasse neste tamanho. Tal situação nos remete a ideia de que, em alguns casos, a busca pela contenção e pelo controle do crescimento tumoral é tão importante quanto a busca pela erradicação total do mesmo.

5 CONCLUSÃO

Quanto ao sistema de equações referente a células tumorais, sistema imunológico e tratamento quimioterápico, utilizamos o método MSGDTM e fizemos uma análise de acordo com a

mudança da ordem da derivada fracionária das diferentes equações. Quando diminuimos a ordem da derivada fracionária do sistema imunológico, as células tumorais oscilam aparentemente com maior frequência, no entanto, tendem a se estabilizar mais rápido. Podemos dizer que a diminuição da ordem da derivada do sistema imunológico implica em sua “agressividade” no combate as células malignas, tornando-as estáveis.

AGRADECIMENTOS

LKBBK & TNV: CAPES; PFAM: FAPESP (2013/08133-0); RFC: CNPq (455920/2014-1).

REFERÊNCIAS

- Arshad, S., Sohail, A., & Javed, S., 2015. Dynamical study of fractional order tumor model. *Int. J. Comp. Meth.*, v.12, n.5, p.1550032-1–1550032-12.
- de Pillis, L. G., Radunskaya, A., 2001. A Mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach. *J. Theo. Med.*, v.3, p.79–100.
- Guiraldello, R. T., Martins, M. L., & Mancera, P. F. A., 2016. Evaluating the efficacies of maximum tolerated dose and metronomic chemotherapies: a mathematical approach. *Physica A*, 456, p.145–156.
- Kuroda, L. K. B., Gomes, A. V., Tavoni, R., Mancera, P. F. A., Varalta, N., & Camargo, R. F. (in press) Unexpected behavior of Caputo fractional derivative, *Comp. Appl. Math.* DOI 10.1007/s40314-015-0301-9.
- Odibat, Z., Bertelle, C., Aziz-Alaoui, M., & Duchamp, G. H. E., 2010. A multi- step differential transform method and application to non-chaotic or chaotic systems. *Comp. Math. Appl.*, v.12, p.1462–1472.
- Rodrigues, D. S. & Mancera, P. F. A., 2013. Mathematical analysis and simulations involving chemotherapy and surgery on large human tumours under a suitable cell-kill functional response. *Math. Biosc. Eng.*, v.10, n.1, p.221–234.