

Modelagem matemática de tratamento ao câncer diferenciado da tireoide refratário ao iodo radioativo com terapia-alvo

Jairo G. Silva¹

Programa de Pós-Graduação em Biometria, UNESP, Botucatu, SP

Rafael M. Morais²

Imagens Médicas de Brasília, IMEB, DF

Izabel C. R. Silva³

Universidade de Brasília, UNB, Ceilândia, DF

Mostafa Adimy⁴

Inria, Univ Lyon, Université de Lyon 1, Institute Camille Jordan, France

Paulo F. A. Mancera⁵

Instituto de Biociências, UNESP, Botucatu, SP

O carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) tem como tratamento inicial a tireoidectomia, seguida de terapia com iodo radioativo ^{131}I (RAI), quando necessário. Contudo, devido o acúmulo de alterações moleculares, em alguns casos nota-se a evolução do câncer para um estado progressivo de perda de sensibilidade ao RAI, fazendo-se necessário o uso tratamentos alternativos, como as terapias-alvo [3]. Dois exemplos terapêuticos correspondem ao Sorafenibe e Lenvatinibe, classificados como inibidores de tirosina quinase, que visam dentre outros, reduzir a proliferação celular tumoral com o bloqueio das atividades de crescimento endotelial vascular (VEGF) [2]. Ambos os medicamentos são apresentados por meio de cápsulas, com ingestão a ocorrer diariamente. Quanto à eficácia dessas drogas, estudos apontam melhorias significativas na sobrevida livre de progressão do câncer. A partir de um modelo matemático, propomos estudar a eficácia do Lenvatinib no tratamento ao CDT refratário ao ^{131}I , no qual a ação do medicamento ocorre via alteração da capacidade suporte do tumor e inibição do crescimento tumoral.

Denotando por E o efeito antineoplásico do Lenvatinibe, por A a concentração do medicamento, por N o número de células malignas e por Tg a concentração sérica de tireoglobulina, o seguinte modelo é proposto

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} &= -c \log(2)E, \\ \frac{dA}{dt} &= A_0 - \delta A, \\ \frac{dN}{dt} &= rN \left(1 - \frac{N}{K(E, A)}\right) - \rho AN, \\ \frac{dTg}{dt} &= pN - dTg, \end{cases} \quad (1)$$

em que a função $K : \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^+$ é definida por

$$K(E, A) = K_0 e^{-E(t)A(t)}.$$

¹jairo.gomes@unesp.br

²rafaelmartins.unb@gmail.com

³belbiomedica@gmail.com

⁴mostafa.adimy@inria.fr

⁵paulo.mancera@unesp.br

Os parâmetros, considerados não negativos, são descritos na Tabela 1.

Tabela 1: Parâmetros, significados e referências.

| Parâmetro | Descrição | Referência |
|-----------|---|----------------|
| c | decaimento do efeito da droga antineoplásica em K_0 | valor assumido |
| A_0 | dose diária considerada do medicamento | [2] |
| δ | taxa de eliminação do medicamento | [2] |
| r | taxa de proliferação celular tumoral | [1] |
| K_0 | capacidade inicial de suporte do tumor | [4] |
| ρ | taxa de eficiência da droga sobre as células tumorais | valor estimado |
| p | taxa de produção da Tg sérica pelo tumor | [1] |
| d | taxa de eliminação da Tg sérica | [1] |

O modelo (1) possui os seguintes pontos de equilíbrio:

$$P_1 = (0, \frac{A_0}{\delta}, 0, 0) \text{ e } P_2 = (0, \frac{A_0}{\delta}, K_0 (1 - \frac{A_0 \rho}{\delta r}), K_0 \frac{p}{d} (1 - \frac{A_0 \rho}{\delta r})).$$

A condição sobre a eficácia da droga $\rho < r (A_0/r)^{-1}$, é necessária para sentido físico do ponto P_2 e suficiente para que este seja localmente assintoticamente estável. Caso contrário, apenas P_1 existe, como atrator estável. A partir de simulações numéricas e estudo dos cenários quanto à resposta ao medicamento, discutimos a capacidade do Lenvatinibe em reduzir e manter a população tumoral de modo a garantir maior tempo de sobrevida livre da progressão da doença. Também abordamos o efeito do medicamento em bloquear o desenvolvimento de angiogênese via função K . Desse modo, o modelo proposto contribui para a discussão de tratamentos alternativos ao CDT em estágio refratário, propondo condições terapêuticas necessárias ao sucesso do tratamento.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Referências

- [1] Barbolosi, D., Summer, I., Meille, C., Serre, R., Kelly, A., Zerdoud, S., Bournaud, C., Schwartz, C., Toubreau, M., Toubert, M. E., Keller, I. and Taieb, D. Modeling therapeutic response to radioiodine in metastatic thyroid cancer: a proof-of-concept study for individualized medicine, *Oncotarget*, 8(24):39167–39176, 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.16637.
- [2] Schlumberger, M., Tahara, M., Wirth, L. J., Robinson, B., Brose, M. S., Elisei, R., Habra, M. A., Newbold, K., Shah, M. H., Hoff, A. O., Gianoukakis, A. G., Kiyota, N., Taylor, M. H., Kim, S.-B., Krzynowska, M. K., Ductus, C. E., las Heras, B., Zhu, J. and Sherman, S. I. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer, *N. Engl. J. Med.*, 372:621–630, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470.
- [3] Tirrò, E., Martorana, F., Romano, C., Vitale, S. R., Motta, G., Di Gregorio, S., Massimino, M., Pennisi, M. S., Stella, S., Puma, A., Gianì, F., Russo, M., Manzella, L. and Vigneri, P. Molecular alterations in thyroid cancer: from bench to clinical practice, *Genes*, 10(9):1–33, 2019. DOI: 10.3390/genes10090709.
- [4] Wilkie, K. P. and Hahnfeldt, P. Mathematical models of immune-induced cancer dormancy and the emergence of immune evasion, *Interface Focus*, 3(4):20130010, 2013. DOI: 10.1098/rsfs.2013.0010