

## Modelo matemático para tratamento do carcinoma papilífero da tireoide metastático usando efeito Allee

Jairo G. Silva<sup>1</sup>

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

Paulo F. A. Mancera<sup>2</sup>

UNESP, Botucatu, SP

Maria E. Antunes<sup>3</sup>

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

O Instituto Nacional do Câncer estima que em 2020, aproximadamente 13.780 pessoas morreram em decorrência do câncer de tireoide, sendo o mais frequente na região da cabeça e pescoço. O carcinoma diferenciado da tireoide (DTC) é o tipo histológico com maior incidência, sendo seu subtipo mais comum o câncer papilífero da tireoide (PTC). Como tratamento, recomenda-se a tireoidectomia, que consiste na remoção cirúrgica de parte ou de toda a glândula. Nos casos de metástase e captação de iodo pelo tumor, o mais indicado é o uso da terapia com Iodo Radioativo <sup>131</sup>I (RAI). O sistema imunológico é essencial na regulação e evolução de tumores. No caso do PTC, a citocina interleucina 6 (IL-6), reguladora de processos inflamatórios e imunes, desempenha um papel importante na progressão da doença, e geralmente se encontra associada a uma menor taxa de sobrevida nos pacientes [2, 4].

Neste trabalho, utilizamos o modelo matemático proposto em [3] com o objetivo de estudar o uso do RAI no tratamento ao PTC metastático, levando em consideração a proliferação de células tumorais impulsionada pelo efeito Allee do tipo forte. Enquanto em [3] o modelo leva em conta a administração de uma única dose do RAI para tratamento do PTC, aqui abordamos o uso de mais de uma aplicação para tratamento do PTC metastático.

O modelo matemático possui quatro variáveis, todas dependendo do tempo  $t$ . Denotando por  $A$  a dose usada de radioiodo <sup>131</sup>I, por  $N$  o número de células tumorais, por  $I$  a concentração sérica de IL-6 e por  $T_g$  a concentração sérica de tireoglobulina, o modelo é proposto:

$$\begin{cases} \frac{dA}{dt} = -a \log(2)A, \\ \frac{dN}{dt} = \alpha(1 - k \exp(-\beta I))N \left(\frac{N}{Q} - 1\right) \left(1 - \frac{N}{K}\right) - \rho AN, \\ \frac{dI}{dt} = \sigma + \frac{cN}{\gamma + N} + bA - mI, \\ \frac{dT_g}{dt} = pN - dT_g \end{cases} \quad (1)$$

Os parâmetros utilizados no modelo são considerados não negativos e seguem descritos na Tabela 1. Considerando apenas casos de metástases, realizamos simulações numéricas com uso de diferentes números de aplicações e doses em tratamentos utilizando RAI, além de diferentes valores

<sup>1</sup>jairo.gomes@unesp.br

<sup>2</sup>paulo.mancera@unesp.br

<sup>3</sup>maria.antunes@unesp.br

Tabela 1: Parâmetros e seus significados

Parâmetro	Descrição
$a$	Meia vida efetiva do $^{131}\text{I}$
$\alpha$	Proliferação de células tumorais sob a influência da IL-6
$k$	Coefficiente para valor mínimo na taxa de proliferação
$\beta$	Influência da IL-6 na proliferação tumoral
$Q$	Limite associado ao efeito Allee
$K$	Capacidade de suporte da população tumoral
$\rho$	Eficiência do RAI nas células tumorais
$\sigma$	Produção natural de IL-6
$c$	Taxa de produção da interleucina pela massa tumoral
$\gamma$	Número de células tumorais que regulam a produção de IL-6 pela massa tumoral
$b$	Aumento da IL-6 devido ao tratamento com RAI
$m$	Eliminação natural da IL-6
$p$	Produção da tiroglobulina pelas células tumorais
$d$	Eliminação da tiroglobulina na corrente sanguínea

para a eficiência do radioiodo em eliminar as células tumorais ( $\rho$ ). Discutimos o uso do efeito Allee para modelar a eficiência requerida para o sucesso do tratamento e como este pode estar associado ao tempo de sobrevivência livre de progressão da doença. Desta maneira, o modelo proposto é capaz de modelar rotinas de tratamentos ao câncer de tireoide, de modo a revelar condições necessárias para o controle da doença ou a necessidade de tratamentos complementares. Assim, o modelo matemático proposto em [3] também pode contribuir para a discussão do tratamento de metástases no PTC, visando o sucesso do mesmo.

## 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. J. *et al.* Modeling therapeutic response to radioiodine in metastatic thyroid cancer: a proof-of-concept study for individualized medicine, *Oncotarget*, 8:39167-39176, 2017.
- [2] Dunn, G. P., Old, L.J., Sheireber R.D. The three Es of cancer immunoediting, *Annual Review of Immunology*, 22:329-360, 2004.
- [3] Silva, J. G., Morais, R., Silva, I. C. R., Adimy, M., Mancera, P. F. A. A mathematical model for treatment of papillary thyroid cancer using the Allee effect *Journal of Biological Systems*, 28:701-718, 2020.
- [4] Yu, H. *et al.* Immune status in patients with thyroid carcinoma and its correlation with clinicopathologic characteristics, *Annual Review of Immunology*, 28(16):7286-7294, 2017.