

Modelagem matemática de câncer de tireoide via marcadores tumorais

Escola Latino Americana de Matemática 2018

Paulo F. A. Mancera, **Jairo G. Silva** e Izabel C. R. Silva

UNESP – UNB

Agosto/2018



Conteúdo

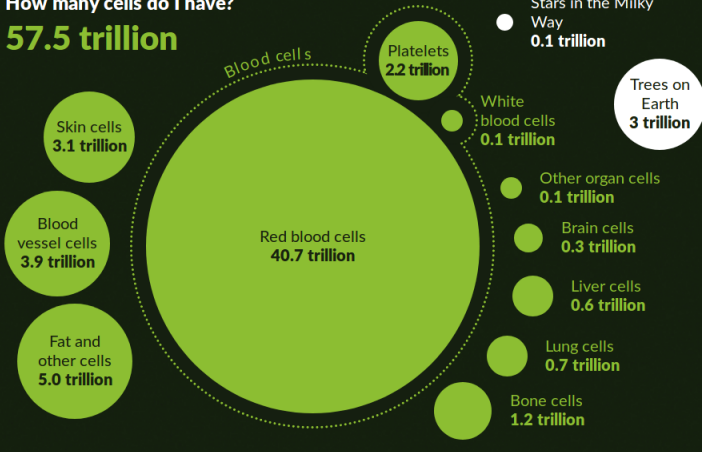
1. Introdução
2. Tireoide e câncer
3. Modelos matemáticos
4. Desafios: trabalho em andamento
5. Referências

Introdução

MINI ME

How many cells do I have?

57.5 trillion



71% of my cells are red blood cells. Laid end to end, they'd stretch **325,220km**

EARTH •

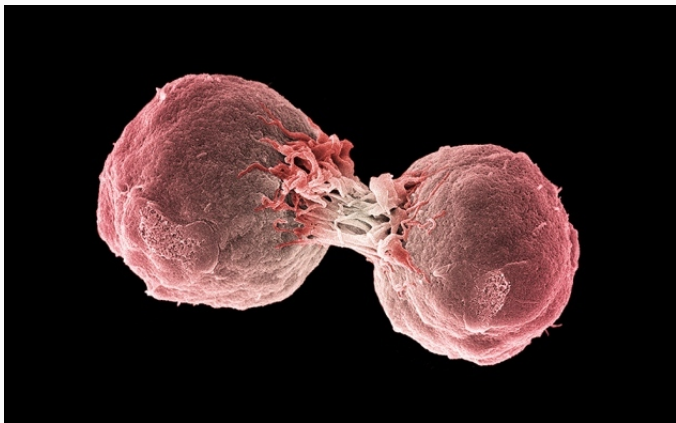


• MOON

That's **85%** of the distance between the Earth and the Moon

Câncer

Câncer é um grupo de mais de 100 doenças que se desenvolvem com o passar dos anos e envolvem divisão incontrolada de células do corpo.



Divisão de células de um linfoma. Credit: Steve Gschmeissner/SLP.

Câncer: um problema de saúde pública mundial

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS):

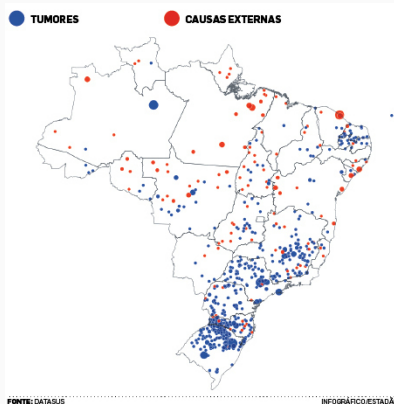
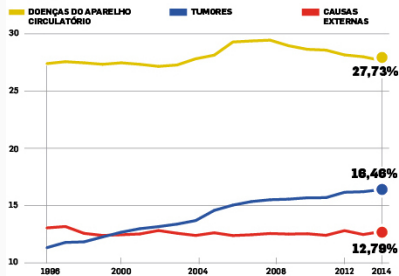
- O câncer é a segunda causa de morbi-mortalidade mundial, com, aproximadamente, 14 milhões de novos casos e 8,2 milhões de mortes em 2012.
- Nas duas próximas décadas, estima-se que a incidência global do câncer aumentará em média 70%, sobretudo nos países em desenvolvimento.
- O tabagismo é o principal fator de risco carcinógeno, sendo responsável por aproximadamente 20% das mortes por câncer e 70% das mortes por câncer de pulmão.
- Um terço das mortes por câncer se devem à 5 fatores de risco ambientais: obesidade, baixa ingestão de frutas e vegetais, sedentarismo, tabagismo e consumo de álcool.

Câncer no Brasil

● Câncer já é a maior causa de mortalidade em 476 cidades brasileiras

Evolução de óbitos pelas três principais causas

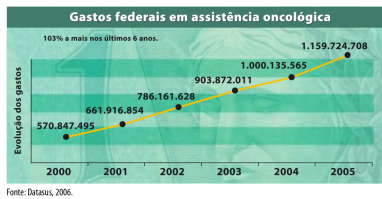
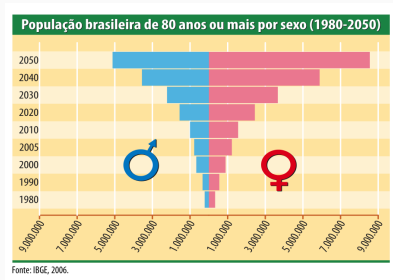
EM PORCENTAGEM



- De 476 entre 5570 cidades brasileiras, os tumores já são a maior causa de mortalidade, 76% ficam no Sul e Sudeste. São Paulo possui 56 municípios na lista.
- O Rio Grande do Sul é o estado com o maior número de municípios nessa condição: 124.

Mais sobre o câncer no Brasil

- Incidência: 600 mil novos casos de câncer em 2018; principalmente, pele, próstata e mama; 31,7% (68000) dos novos casos em homens corresponderão ao câncer de próstata; 29,5% (60000) dos novos casos em mulheres serão de câncer de mama.
- Em 2012, o câncer causou 157 490 mortes – 13,2% de todos os óbitos nacionais.



<http://www.inca.gov.br/situacao>

Tireoide e câncer

tireoide

- A unidade funcional da tireoide é um folículo esférico consistindo de células foliculares (tireócitos) que circundam a coloide.

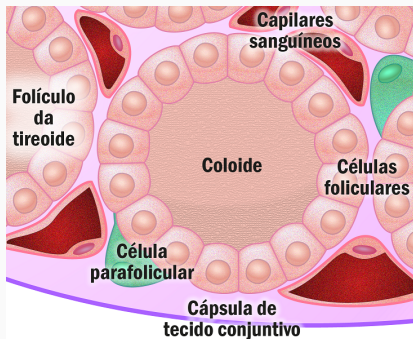


Figura 1: Esquema de um corte histológico da tireoide com algumas estruturas identificadas.

Reações bioquímicas

- Entrada de iodo nas células foliculares e, então, na coloide.
- Na coloide, o iodo liga-se às moléculas de tireoglobulina (Tg) e há a formação dos hormônios tireoidianos.
- De toda a produção hormonal citada acima, 95% corresponde à tiroxina (T4).
- A carga hormonal produzida fica alojada na coloide até seu lançamento, via células foliculares, na rede sanguínea.

Reações bioquímicas

- A deficiência ou excesso de iodo no corpo causa a deficiência ou excesso nos níveis do hormônio T4.
- Ambos os casos citados acima levam a um acréscimo no tamanho da tireoide, no primeiro caso para aumentar a produção de T4 e no segundo, para reciclar o excesso de iodo.
- O crescimento de um tumor na tireoide é acompanhado por um aumento na quantidade de células “não funcionais”, com insignificante número de folículos ou estes tendo formação incompleta.

- Tireoide: maior glândula endócrina presente no corpo humano.
- Função: principalmente sintetizar os hormônios tireoidianos (T3 e T4), que são extremamente importantes em diversas funções corporais.
 - Secreção tireoidiana: controlada principalmente pelo hormônio estimulante da tireoide (TSH), e também secreta calcitonina, um hormônio essencial para o metabolismo do cálcio.
 - T3 e T4: controlam o metabolismo e a homeostase (equilíbrio entre os sistemas) do corpo.
 - Hipertireoidismo: nervosismo e irritação, bócio, taquicardia.
 - Hipotireoidismo: depressão, atividade cerebral lenta, inchaço duro.

- Câncer de tireoide: $\approx 1\%$ de todos cânceres humanos.
- A mais comum neoplasia endócrina.
- Maioria dos cânceres são de origem clonal.
- Estimativas do INCA no período 2018/2019: 1570 de casos novos para o sexo masculino e 8040 para o sexo feminino.
- Iodo: elemento fundamental para a síntese dos hormônios tireoidianos. O iodo captado na rede sanguínea é dirigido para as células e folículos glandulares da tireoide, a taxa de captação de iodo é influenciado por diversos fatores, dos quais o mais importante é o TSH.

Revisão sistemática

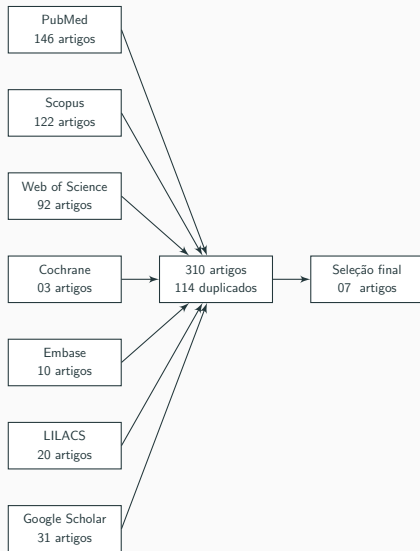


Figura 2: Diagrama da busca e seleção dos artigos. Identificação das bases de dados ou *sites* usados para a busca dos artigos e número de trabalhos encontrados, duplicados e selecionados.

Modelos matemáticos

Modelo Ia

k_I : concentração de iodo na tireoide

k_{T_g} : concentração de tireoglobulina

k_{T_4} : concentração de hormônio T4

ν : taxa de entrada de iodo na tireoide

k_I^0 : concentração de equilíbrio de iodo na ausência de reações

P_{T_4} : taxa de permeabilidade da membrana externa da tireoide

a_1, a_2, α, β : constantes positivas que representam as taxas de reações.

$$\frac{dk_I}{dt} = \nu (k_I^0 - k_I) - a_1 k_I k_{T_g} \quad (1)$$

$$\frac{dk_{T_g}}{dt} = \alpha a_1 k_I k_{T_g} - a_2 k_{T_g} k_{T_4} \quad (2)$$

$$\frac{dk_{T_4}}{dt} = \beta a_2 k_{T_g} k_{T_4} - P_{T_4} k_{T_4} \quad (3)$$

- $P_1(k_I, k_{T_g}, k_{T_4}) = (k_I^0, 0, 0)$: Instável.
- $P_2(k_I, k_{T_g}, k_{T_4}) = (k_I^s, k_{T_g}^s, k_{T_4}^s)$: Assintoticamente estável.

P_2 representa os níveis de equilíbrio das substâncias anteriormente citadas numa pessoa saudável, qualquer *desvio* numa entrada deste ponto é considerado uma desordem no funcionamento da tireoide.

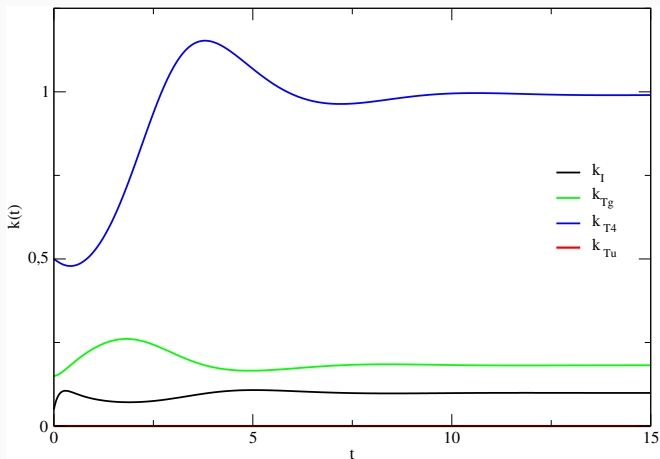


Figura 3: Curvas convergem para o ponto de equilíbrio estável

$P_1^* : k_I^s = 0,1, k_{Tg}^s = 0,1818, k_{T4}^s = 0,991$ e $k_{Tu}^s = 0$. Curvas: Iodo, Tg, T4 e Tu.

Modelo Ib

k_I : concentração de iodo na tireoide

k_{T_g} : concentração de tireoglobulina

k_{T_4} : concentração de hormônio T4

k_{T_u} : concentração de células tumorais

μ_{T_u} : taxa intrínseca de crescimento populacional tumoral

μ_{T_g} e μ_{T_4} : taxas de absorção de Tg e T4 pelas células tumorais.

$$\frac{dk_I}{dt} = v \left(k_I^0 \left(1 - \frac{k_{T_u}}{k_{T_g}^s + k_{T_4}^s} \right) - k_I \right) - a_1 k_I k_{T_g} \quad (4)$$

$$\frac{dk_{T_g}}{dt} = \alpha a_1 k_I k_{T_g} - a_2 k_{T_g} k_{T_4} - \mu_{T_g} k_{T_g} k_{T_u} \quad (5)$$

$$\frac{dk_{T_4}}{dt} = \beta a_2 k_{T_g} k_{T_4} - \mu_{T_4} k_{T_4} k_{T_u} - P_{T_4} k_{T_4} \quad (6)$$

$$\frac{dk_{T_u}}{dt} = \mu_{T_u} k_{T_u} (k_{T_g} + k_{T_4}) \left(1 - \frac{k_{T_u}}{k_{T_g}^s + k_{T_4}^s} \right) \quad (7)$$

$$- \mu_{T_4} k_{T_4} k_{T_u} - P_{T_4} k_{T_4} \quad (8)$$

Pontos de equilíbrio: modelo Ib

$$P_1^* : \begin{cases} k_I = k_I^s \\ k_{T_g} = k_{T_g}^s \\ k_{T_4} = k_{T_4}^s \\ k_{T_u} = 0 \end{cases}, P_2^* : \begin{cases} k_I = k_I, 0 \leq k_I \leq k_I^0 \\ k_{T_g} = 0 \\ k_{T_4} = 0 \\ k_{T_u} = \frac{(k_I^0 - k_I)(k_{T_g}^s + k_{T_4}^s)}{k_I^0} \end{cases} \quad (9)$$

$$\begin{aligned}\lambda_1 &= 0, \\ \lambda_2 &= -v, \\ \lambda_3 &= -k_{T_u}\mu_{T_4} - P_{T_4}, \\ \lambda_4 &= a_1\alpha k_I - k_{T_u}\mu_{T_g},\end{aligned}\tag{10}$$

em que $k_{T_u} = \frac{(k_I^0 - k_I)(k_{T_g}^s + k_{T_4}^s)}{k_I^0}$.

- $\lambda_4 < 0$, desde que $k_I < k_I^0 \frac{\mu_{T_g}(k_{T_g}^s + k_{T_4}^s)}{a_1\alpha k_I^0 + \mu_{T_g}(k_{T_g}^s + k_{T_4}^s)}$.

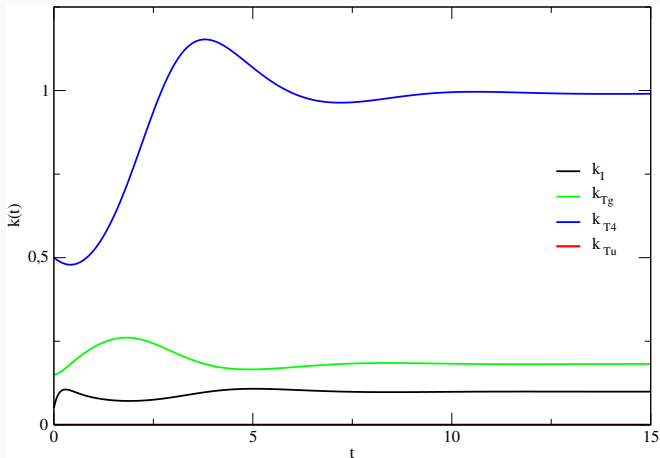


Figura 4: Curvas convergem para o ponto de equilíbrio estável P_1^* : $k_I^s = 0,1$, $k_{T_g}^s = 0,1818$, $k_{T_4}^s = 0,991$ e $k_{T_u}^s = 0$. Neste caso o organismo reage de modo a fazer com o paciente tenha rapidamente seus níveis restaurados ao estado normal, o que representa o funcionamento normal da tireoide.

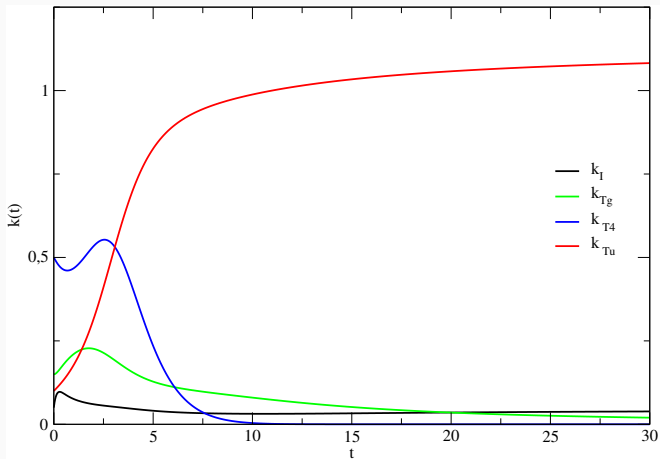


Figura 5: A curva que representa a população de células tumorais converge para o nível $k_{T_u} = 1,095$ do ponto de equilíbrio P_2^* , enquanto que a variável que representa o nível de iodo captado na tireoide tende ao valor 0,04.

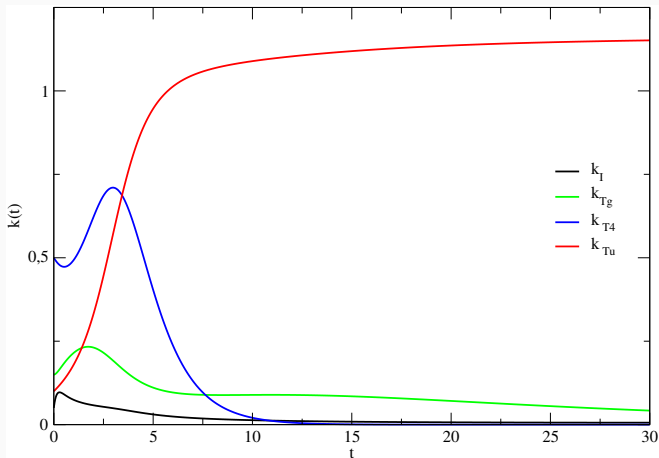


Figura 6: A população de células tumorais atinge uma concentração 6% maior que a vista no caso anterior, enquanto que a variável que representa o nível de iodo assume valores menores.

- O carcinoma anaplásico de tireóide, ou carcinoma indiferenciado de tireoide (CIT): forma mais agressiva das neoplasias tireoidianas, com alto índice de mortalidade e sobrevida média de 6 meses após o diagnóstico.
- Grande redução na captação de iodo pela tireoide é observada em todos os casos de crescimento tumoral.

Modelo II: introdução

- Terapia com radioiodo (RAI): usada no tratamento de câncer de tireoide metastático desde 1940.
- Células cancerosas da tireoide folicular absorvem e concentram iodo.
- Como as células cancerosas podem apresentar expressão reduzida de NIS (*sodium/iodide symporter*) e TPO (*thyroid peroxidase*) comparada às células epiteliais normais, a eficácia da terapia com radioiodo depende dos seguintes fatores adicionais.
 1. Habilidade de auto-regular a expressão de NIS pelo aumento nos níveis de TSH, endógeno ou recombinante.
 2. Seleção adequada de pacientes para o RAI de acordo com a caracterização tumoral acerca do NIS via imagem molecular.
 3. Uso da reposição supra-fisiológica de hormônios tireoidianos para alcançar a supressão do TSH entre os ciclos terapêuticos.

Modelo II: introdução

- Regimes de dosagem de RAI são comumente selecionadas com base em experimentações clínicas e indicam a resposta do tumor com base nos níveis de tireoglobulina.
- Contudo, esquemas de tratamento que se referem à administração de ^{131}I e intervalos de tempo entre ciclos são empíricos.
- Dosimetria individual fornece uma abordagem terapêutica personalizada, maximizando a dose absorvida por radiação para o tumor com a preservação de órgãos em risco.

Modelo II

A: atividade do iodo radioativo

N: células tumorais

T_g: concentração de tiroglobulina

a: efeito do iodo nas células tumorais

T_d: tempo de duplicação do tumor

ρ: eficiência do tratamento

λ: concentração de tiroglobulina por tempo por célula.

k_e: eliminação da tiroglobulina

$$\frac{dA}{dt} = -aA \log 2 \quad (11)$$

$$\frac{dN}{dt} = \frac{\log 2}{T_d} N - \rho AN \quad (12)$$




$$\frac{dT_g}{dt} = \lambda N - k_e T_g \quad (13)$$

- Modelagem foi capaz de separar pacientes que responderam positivamente ao tratamento (RAI) dos que não.
- O tempo de duplicação do tumor (T_d) foi o parâmetro mais informativo

Desafios: trabalho em andamento

- Elaborando um modelo matemático:
 - Evolução do tratamento em pacientes com o câncer papilar da tireoide submetidos à tireoidectomia e aplicação de radiofármaco iodeto de sódio (^{131}I) (RAI).
 - Presença e variação de marcadores biológicos do sistema imune associados ao câncer de tireoide.
- Dados oriundos do FCE/UNB.

Referências

-  D. Barbolosi, I. Summer, C. Meille, R. Serre, A. Kelly, S. Zerdoud, C. Bournaud, C. Schwartz, M. Toubreau, M. E. Toubert, I. Keller and D. Taieb, Modeling therapeutic response to radioiodine in metastatic thyroid cancer: a proof-of-concept study for individualized medicine, *Oncotarget*, 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.16637.
-  J. G. Silva, R. M. Moraes, I. C. R. Silva and P. F. A. Mancera, Mathematical models applied to thyroid cancer: a systematic review. Submitted, 2018.
-  E. P. Kolpak, I. S. Frantsuzova and K. S. Alexandrovich, A mathematical model of thyroid tumor, *GJPAM*, 12:55–66, 2016.

ESSAY



A change of strategy in the war on cancer

Patients and politicians anxiously await and increasingly demand a 'cure' for cancer. But trying to control the disease may prove a better plan than striving to cure it, says **Robert A. Gatenby**.