

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta tese  
será disponibilizado somente a  
partir de 15/06/2021.

**MODELOS MATEMÁTICOS DE DINÂMICA TUMORAL COM EDO  
DE ORDEM INTEIRA E NÃO INTEIRA**

**JAIRO GOMES DA SILVA**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Biometria.

BOTUCATU  
São Paulo - Brasil  
Junho – 2020

**MODELOS MATEMÁTICOS DE DINÂMICA TUMORAL COM EDO  
DE ORDEM INTEIRA E NÃO INTEIRA**

**JAIRO GOMES DA SILVA**

Orientador: Prof. Dr. **Paulo Fernando de Arruda Mancera**

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. **Izabel Cristina Rodrigues da Silva**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Biometria.

BOTUCATU  
São Paulo - Brasil  
Junho – 2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Silva, Jairo Gomes da.

Modelos matemáticos de dinâmica tumoral com EDO de ordem inteira e não inteira / Jairo Gomes da Silva. - Botucatu, 2020

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Paulo Fernando de Arruda Mancera  
Coorientador: Izabel Cristina Rodrigues da Silva  
Capes: 90100000

1. Tireoide - Câncer. 2. Tumores - Crescimento.  
3. Modelos matemáticos. 4. Radiofármacos.

Palavras-chave: Câncer de tireoide; Crescimento tumoral; Dormência tumoral; Efeito Allee; Radiofármaco I-131.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



**ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE JAIRO GOMES DA SILVA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA, DO INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.**

Aos 15 dias do mês de junho do ano de 2020, às 09:00 horas, no(a) Sala de Videoconferência, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA - Orientador(a) do(a) Departamento de Bioestatística, Biologia Vegetal, Parasitologia e Zoologia / Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP (por meio de videoconferência), Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO do(a) Departamento de Matemática / Faculdade de Ciências de Bauru - UNESP (por meio de videoconferência), Profa. Dra. CALLIANDRA MARIA DE SOUZA SILVA do(a) Departamento de Biologia Celular / Instituto de Biociências - UnB (Por meio de videoconferência), Prof. Dr. REGINA CÉLIA CERQUEIRA DE ALMEIDA do(a) Laboratório Nacional de Computação Científica / LNCC (Por meio de videoconferência), Prof. Dr. DIEGO SAMUEL RODRIGUES do(a) Faculdade de Tecnologia / Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP (por meio de parecer circunstanciado), sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da TESE DE DOUTORADO de JAIRO GOMES DA SILVA, intitulada **MODELOS MATEMÁTICOS DE DINÂMICA TUMORAL COM EDO DE ORDEM INTEIRA E NÃO INTEIRA**. Após a exposição, o discente foi arguido oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: Aprovado . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA

Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO

Profa. Dra. CALLIANDRA MARIA DE SOUZA SILVA

Prof. Dr. REGINA CÉLIA CERQUEIRA DE ALMEIDA

Prof. Dr. DIEGO SAMUEL RODRIGUES

## Dedicatória

Para meus pais Cinézio e Adelizia, vocês provam que a simplicidade é o máximo da sofisticação humana.

## Agradecimentos

A Deus, o Caminho, a Verdade e a Vida.

Aos meus pais Cinézio e Adelizia, pelo incentivo, exemplo e orações que nunca faltaram! Assim como a toda família, meus queridos irmãos e irmãs, tios, vovó, sobrinhos, afilhados... que sempre me foram base de apoio e exemplos de humanidade e resiliência!

À minha querida mana Jucélia, por sua presença sempre afável e forte, por me fazer acreditar que o infinito pode estar logo ali, e que o impossível não deve ser levado tão a sério!

À minha amada noiva Nágilla Orleanne, é incrível como a sua presença foi essencial para a realização deste trabalho, desde o início, com a escolha da pós-graduação, até os últimos feitos, como o período de estudos na França, por exemplo. Obrigado amor, estamos juntos para o que der e vier! Também agradeço à sua família, e agora, nossa, graças a Deus. Meu muito obrigado!

Ao Professor Dr. Paulo Mancera (Unesp/Botucatu), a princípio, um excelente orientador, e talvez por isso, um pesquisador apaixonado, destemido e notável no que faz, além de um amigo sincero, simples e abnegado. Na arte de ensinar vejo o seu maior dom, mas a matemática seria pouco, você vai além, ensina com a vida o amor pela ciência, a paixão pelo desafio, a inquietação diante da dúvida, o prazer e o bom humor em cultivar amigos. Aprendi muito contigo, obrigado pela oportunidade, e que venham mais artigos, assim como, bons vinhos. Obrigado Professor!

Aos Professores Dra. Izabel Cristina (UnB/DF) e Dr. Mostafa Adimy (INRIA/França), pela co-orientação e supervisão realizadas com esmero e inolvidável

disposição. Nesse período vocês foram para mim excelentes professores, mas também amigos pacientes e dispostos a me fazer ir além do que algum dia sonhei, em vários sentidos. Aprendi muito e espero continuar crescendo com vocês. Sempre grato!

Aos meus amigos da pós-graduação, em especial Aiara, Eduardo, Luiz Lyra, Marta e Vinícius, pela demonstração de uma amizade verdadeira, forte e frutífera. Também agradeço aos amigos Alexey Koshkin, Aurélien Canet e Claire Sauer, do INRIA/FR. Deles posso dizer: Há pessoas que nos inspiram! Pelos momentos inesquecíveis dentro e fora da Universidade, vocês fizeram toda a diferença! A vida com vocês ganhou mais cor, desafios e sabor. Muito obrigado!

Ao Grupo de Patologia Molecular-LAC/FCE/UnB, em especial à Prof.<sup>a</sup> Dra. Jamila R. Oliveira e ao Farm. Rafael M. Morais, pelos seminários e parcerias, que sempre culminaram em grandes trabalhos. Também agradeço à estudante de IC Luciana A. Ribeiro, sua ajuda nas figuras foi simplesmente, essencial. Estar em Brasília com vocês me proporcionou momentos de muito aprendizado, inesquecíveis. Muito obrigado!

Aos meus amigos vicentinos de longe e de perto, pelo trabalho continuado em favor daqueles que mais precisam. Que as palavras de Ozanam: “Gostaria de abraçar o mundo inteiro numa rede de caridade” sejam como brasas perenes a aquecer nossos corações.

Aos colegas e amigos do IFMT, pelo apoio e incentivo. Saber que após o doutorado um ambiente de amizade e profissionalismo me espera, me ajuda a ver sentido e ampliar meu esforço em tudo o que faço. Logo atuando juntos!

A todos os funcionários da Seção Técnica de Pós-Graduação do Instituto de Biociências de Botucatu, pelo acolhimento e auxílios prestados.

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

# Sumário

	Página
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>x</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b>	<b>xvi</b>
<b>RESUMO</b>	<b>xvii</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>xix</b>
<b>LISTA DE SIGLAS</b>	<b>xxi</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2 CONCEITOS PRELIMINARES</b>	<b>6</b>
2.1 A glândula tireoide . . . . .	6
2.1.1 O câncer na tireoide . . . . .	7
2.1.2 Epidemiologia do câncer de tireoide . . . . .	10
2.2 O sistema imune . . . . .	12
2.2.1 A interleucina 6 (IL-6) . . . . .	15
2.3 Dormência tumoral . . . . .	17
2.3.1 Modelos matemáticos sobre dormência tumoral . . . . .	18
2.4 Efeito Allee e crescimento tumoral . . . . .	20
2.5 Modelos matemáticos com cálculo fracionário . . . . .	22
<b>3 MODELOS MATEMÁTICOS DE DORMÊNCIA TUMORAL VIA CÁLCULO FRACIONÁRIO</b>	<b>25</b>

3.1	Operadores e Estabilidade em Modelos Fracionários . . . . .	26
3.2	Modelo de dormência tumoral com dinâmica de competição . . . . .	30
3.2.1	Análise de estabilidade fracionária . . . . .	31
3.2.2	Simulações numéricas . . . . .	33
3.3	Modelo de dormência do câncer induzida pelo sistema imune . . . . .	39
3.3.1	Análise de estabilidade fracionária . . . . .	41
3.3.2	Simulações numéricas . . . . .	43
3.4	Conclusões do capítulo . . . . .	51
<b>4</b>	<b>MODELOS MATEMÁTICOS DE CÂNCER DE TIREOIDE: UMA REVISÃO</b>	<b>53</b>
4.1	Materiais e Métodos . . . . .	54
4.1.1	Metodologia de busca . . . . .	54
4.1.2	Critérios de seleção . . . . .	55
4.1.3	Seleção final e coleta de dados . . . . .	56
4.2	Resultados . . . . .	56
4.3	Discussão . . . . .	61
4.4	Conclusões do capítulo . . . . .	65
<b>5</b>	<b>MODELAGEM DO CÂNCER PAPILÍFERO DA TIREOIDE USANDO EFEITO ALLEE</b>	<b>67</b>
5.1	Modelo de referência . . . . .	67
5.2	Modelo proposto . . . . .	69
5.3	Análise local de estabilidade linear . . . . .	73
5.4	Inclusão do tratamento com RAI . . . . .	76
5.4.1	Resultados e discussão . . . . .	78
5.5	Conclusões do capítulo . . . . .	86
<b>6</b>	<b>TRATAMENTO AO CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE REFRACTÁRIO AO RAI</b>	<b>88</b>

	ix
6.1 Modelo com terapia-alvo . . . . .	91
6.1.1 Análise de estabilidade local e parâmetros . . . . .	93
6.2 Modelo com terapia alvo e imunoterapia . . . . .	97
6.2.1 Análise de estabilidade local e parâmetros . . . . .	98
6.3 Resultados e discussão . . . . .	100
6.4 Conclusões do capítulo . . . . .	107
<b>7 CONCLUSÃO GERAL</b>	<b>109</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>112</b>
<b>GLOSSÁRIO</b>	<b>136</b>

## Lista de Figuras

	Página	
1	Detalhes ilustrativos da tireoide mostrando coloide, folículos, células parafoliculares, cápsula do tecido conjuntivo e capilares sanguíneos. Fonte: Adaptado de Edilson Jacob. . . . .	6
2	Classificação de tumores malignos conforme o tipo celular de origem. Fonte: Adaptado de medicinanet.com.br . . . . .	8
3	Tratamentos administrados aos principais tipos de câncer de tireoide. Fonte: Adaptado de Vilar (2006). . . . .	9
4	Dinâmica da evolução tumoral para a metástase. Fonte: Adaptado de Popolin (2016). . . . .	17
5	Mecanismos biológicos de dormência do câncer. Fonte: Adaptado de Yeh & Ramaswamy (2015). . . . .	19
6	A faixa de cor cinza ilustra novos pontos no espaço de parâmetros em que $P_2$ pode ser estável, caso esteja associado a autovalores complexos de parte real positiva. . . . .	33
7	Evolução populacional de linfócitos (a) e células malignas (b) ao longo do tempo $t \geq 0$ . Parâmetros: $r = 2$ , $d = 0,2$ , e $\sigma = 0,05$ ; condição inicial: $N(0) = 2,1$ , $I(0) = 2,7$ ; tamanho do passo: $h = 0,01$ . Autovalores: $\lambda_{1,2} \approx 0,0138 \pm 0,9745i$ ; ordens fracionárias usadas: $\alpha = 0,999$ , $0,990$ , $0,970$ e $0,950$ . Adaptado de Silva et al. (2019). . . . .	36

- 8 Retrato de fase (populações de linfócitos e células malignas) com o nó estável ou instável próximo ao ponto de equilíbrio  $P_2 = (0,53, 2)$ . Parâmetros:  $r = 2$ ,  $d = 0,2$  e  $\sigma = 0,05$ ; condição inicial:  $N(0) = 2,1$  e  $I(0) = 2,7$ ; ordens fracionárias consideradas:  $\alpha = 0,999, 0,990, 0,970, 0,950$  e solução inteira (SI). Adaptado de Silva et al. (2019). . . . . 37
- 9 Número de células malignas e linfócitos ao longo do tempo  $t \geq 0$ . Parâmetros:  $r = 2$ ,  $d = 0,2$ , e  $\sigma = 0,25$ ; condição inicial:  $N(0) = 5,3$ , e  $I(0) = 6,7$ ; tamanho do passo:  $h = 0,1$ ; tempo total de simulação:  $T = 180$  dias; ordens fracionárias consideradas:  $\alpha = 0,999, 0,990, 0,970$  e  $0,950$ . Adaptado de Silva et al. (2019). . . . . 38
- 10 (a) Evolução das populações de células malignas e imunes ao longo do tempo  $t$ , com  $\mu = 10^{-3}$ ,  $a = 7,25 \times 10^{-5} e^{-\frac{t}{227,9}}$ ,  $\Psi = 0,02$ ,  $h = 0,1$ ,  $T = 1000$  dias,  $I(0) = 100$  e  $N(0) = 1$ . (b) A dinâmica de  $I$  e  $N$  mostra que enquanto o número de células tumorais convergem, aproximadamente, para  $10^3$  células, a população de células imunes tende a crescer de modo ilimitado. Ordens consideradas:  $\alpha = 0,99, 0,95$  e  $0,90$ , com parâmetros,  $r = 0,2$ ,  $K = 10^{10}$ ,  $\gamma = 0,2$  e  $I_e = 100$ . Adaptado de Silva et al. (2019). . . . . 46
- 11 Evolução das populações em número de células ao longo do tempo com  $\mu = 10^{-3}$ ,  $a = 7,25 \times 10^{-5} e^{-\frac{t}{227,9}}$ ,  $\Psi = 0,02$ ,  $h = 0,1$ ,  $I(0) = 100$ ,  $N(0) = 1$  e  $T = 1000$  dias, com um limite para a capacidade suporte das células do sistema imune de  $I = 10^9$  células. Ordens fracionárias consideradas:  $\alpha = 0,99, 0,95$  e  $0,90$ , com parâmetros,  $r = 0,2$ ,  $K = 10^{10}$ ,  $\gamma = 0,2$  e  $I_e = 100$ . Adaptado de Silva et al. (2019). . . . . 47
- 12 (a) Evolução das populações em número de células ao longo do tempo  $t$ . Parâmetros:  $\mu = 0,001 e^{-\frac{t}{227,9}}$ ,  $a = 7,25 \times 10^{-5}$ ,  $\Psi = 0,02$ ,  $h = 0,1$ ,  $T = 1000$  dias,  $I(0) = 100$  e  $N(0) = 1$ . Ordens usadas:  $\alpha = 0,99, 0,95$  e  $0,90$ ; parâmetros:  $r = 0,2$ ,  $K = 10^{10}$ ,  $\gamma = 0,2$  e  $I_e = 100$ . Adaptado de Silva et al. (2019). . . . . 49

- 13 (a) Evolução das populações de células malignas e imunes. Parâmetros:  $\mu = 0,001e^{-\frac{t}{227,9}}$ ,  $a = 7,25 \times 10^{-5}e^{-\frac{t}{227,9}}$ ,  $\Psi = 0,002$ ,  $h = 0,1$ ,  $T = 1000$  dias,  $I(0) = 100$  e  $N(0) = 1$ . (b) Dinâmica câncer-imune. À medida que o valor de  $\alpha$  diminui, as soluções passam a oscilar cada vez menos ao longo do tempo. Ordens fracionárias consideradas:  $\alpha = 0,99$ ,  $0,95$  e  $0,90$ ; parâmetros:  $r = 0,2$ ,  $K = 10^{10}$ ,  $\gamma = 0,2$  e  $I_e = 100$ . Adaptado de Silva et al. (2019). . . . . 50
- 14 Diagrama com as bases de dados, total de artigos selecionados, duplicatas e seleção final. . . . . 57
- 15 Funcionamento da tireoide a partir do eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireoide (HHT). Adaptado de Degon et al. (2008). . . . . 63
- 16 Diagrama com a dinâmica proposta entre as variáveis  $A$ ,  $N$ ,  $I$  e  $Tg$ . Linhas sólidas com  $p$  e  $b$  representam atividades sem interação entre compartimentos, e com os termos  $a \ln(2)$ ,  $\sigma$ ,  $m$  ou  $d$  as ações são de entrada ou saída nos compartimentos conforme a posição da seta. Linhas pontilhadas com  $c$ ,  $k$  e  $\beta$  denotam interações positivas entre compartimentos, ou negativa com o termo  $\rho$ . A curva circular terminada em flecha representa o crescimento de  $N$ , a finalizada com um traço denota a redução na taxa de produção da IL-6. . . . . 73
- 17 Retrato de fase  $N \times I$  a partir dos parâmetros indicados na Tabela 5, exceto o parâmetro  $Q$ , com valor de  $4 \times 10^9$  células. Soluções obtidas com  $(N_0, I_0) = (3,9 \times 10^9, 2,1)$  e  $(3,9 \times 10^9, 38)$  estão indicadas com cor vermelha e são atraídas para  $P_1 = (0, 2,1)$ . As soluções de cor preta têm condições iniciais  $(4,1 \times 10^9, 2,1)$  e  $(4,1 \times 10^9, 38)$ , sendo atraídas a  $P_3 = (10^{10}, 21,2)$ . O ponto de equilíbrio  $P_2$  tem coordenadas  $(4 \times 10^9, 18,9)$ . A curva pontilhada conectando os pontos de equilíbrio é dada pela equação  $I = \frac{\sigma}{m} + \frac{Nc}{(N + \gamma)m}$ . . . . . 75

- 18 Influência do parâmetro  $Q$  em soluções considerando o número de células malignas e concentração de IL-6. Parâmetros usados estão indicados na Tabela 5. O parâmetro  $Q$  varia de  $4,0 \times 10^9$  a  $5,5 \times 10^9$  células. Condições iniciais:  $N_0 = 4,5 \times 10^9$ ,  $4,75 \times 10^9$ ,  $5 \times 10^9$ ,  $5,25 \times 10^9$  e  $5,5 \times 10^9$  células, e  $I(0) = 8$  pg/mL. As soluções na cor vermelha se referem a casos em que o tumor é eliminado a partir da condição inicial  $N_0$  menor que o parâmetro  $Q$ . . . . . 77
- 19 Número de células e concentração de IL-6 ao longo do tempo com o uso de diferentes atividades de RAI. Os parâmetros usados estão indicados na Tabela 5, com exceção do parâmetro  $Q$ , o qual tem valor de  $2 \times 10^9$  células. Condições iniciais:  $N_0 = 5 \times 10^9$  células,  $I_0 = 8$  pg/mL e  $A_{0,1} = 3,7$ ,  $A_{0,2} = 4,3$ ,  $A_{0,3} = 4,4132407$ ,  $A_{0,4} = 4,4132409$ ,  $A_{0,5} = 4,5$ , e  $A_{0,6} = 5,55$  GBq. As curvas sólidas representam os casos em que a atividade de RAI foi suficiente para a eliminação tumoral. . . . . 78
- 20 Evolução das células tumorais remanescentes após tireoidectomia na ausência de tratamento com RAI. Os parâmetros usados estão apresentados na Tabela 5. Condições iniciais:  $N_{0,1} = 6 \times 10^8$ ,  $N_{0,2} = 9 \times 10^8$ ,  $N_{0,3} = 1,12 \times 10^9$  e  $N_0 = 10^6$  células,  $I_0 = 7,98$  pg/mL e  $A_0 = 0$  GBq. . . . . 81
- 21 Evolução do número de células malignas conforme a atividade de RAI usada. Parâmetros usados conforme a Tabela 5. Condições iniciais:  $N_{0,1} = 6 \times 10^8$ ,  $N_{0,2} = 9 \times 10^8$ ,  $N_{0,3} = 1,12 \times 10^9$  células,  $I_0 = 7,98$  pg/mL,  $A_{0,1} = 3,7$ ,  $A_{0,2} = 5,55$  e  $A_{0,3} = 7,4$  GBq. . . . . 83
- 22 Concentração de Tg ao longo do tempo em pacientes com PTC submetidos a tratamento com RAI. Os parâmetros usados estão indicados na Tabela 5. Condições iniciais:  $N_{0,2} = 9 \times 10^8$  células,  $I_0 = 7,98$  pg/mL,  $A_{0,1} = 3,7$ ,  $A_{0,2} = 5,55$ , e  $A_{0,3} = 7,4$  GBq, e  $T_{g,0} = 10$  µg/L. . . . . 84

23	Concentração de IL-6 ao longo do tempo em patients com PTC submetidos a tratamento com RAI. Os parâmetros usados estão indicados na Tabela 5. Condições iniciais: $N_{0,2} = 9 \times 10^8$ e $N_{0,3} = 1,12 \times 10^9$ células, $I_0 = 7,98$ pg/mL, and $A_{0,1} = 3,7$ , $A_{0,2} = 5,55$ , e $A_{0,3} = 7,4$ GBq. . . . .	85
24	Evolução da capacidade suporte do tumor em pacientes RAI-R-DTC em tratamento com Lenvatinib. Parâmetros extraídos da Tabela 7 e condição inicial $E(0) = 0,1$ . . . . .	95
25	Concentração sérica do Lenvatinib ao longo do tempo seguindo uma administração constante de 24 mg ao dia. Parâmetros extraídos da Tabela 7. Condição inicial: $E(0) = 0,1$ , $A(0) = 24$ mg, $N(0) = 1,12 \times 10^9$ células, $L(0) = 10^6$ células. . . . .	101
26	Evolução da concentração sérica de Pembrolizumab ao longo do tratamento. Parâmetros extraídos da Tabela 7. Condição inicial: $E(0) = 0,1$ , $A(0) = 24$ mg, $N(0) = 1,12 \times 10^9$ células, $L(0) = 10^6$ células e $P(0) = 200$ mg. . . . .	101
27	Evolução da população de células imunes NK mais linfócitos T durante os seguintes tratamentos: Lenvatinib, curva $L(A)$ ; e Lenvatinib mais Pembrolizumab, curva $L(A, P)$ . Parâmetros extraídos das Tabelas 7 e 9. Condições iniciais: $E(0) = 0,1$ , $A(0) = 24$ mg, $N(0) = 1,12 \times 10^9$ células, $L(0) = 10^6$ células e $P(0) = 200$ mg. . . . .	103
28	Evolução da população de células malignas durante os seguintes tratamentos: Lenvatinib, curva $N[A]$ ; e Lenvatinib mais Pembrolizumab, curva $N[A, P]$ . Parâmetros extraídos das Tabelas 7 e 9, com exceção do parâmetro $\rho$ , que recebeu um segundo valor, igual a 0,0012. Condições iniciais: $E(0) = 0,1$ , $A(0) = 24$ mg, $N(0) = 1,12 \times 10^9$ células, $L(0) = 10^6$ células e $P(0) = 200$ mg. . . . .	104

- 29 Evolução da população de células malignas durante os seguintes tratamentos: Lenvatinib, curva  $N[A]$ ; e Lenvatinib mais Pembrolizumab, curva  $N[A, P]$ . Parâmetros extraídos das Tabelas 7 e 9, com exceção dos parâmetros  $\rho$  e  $\nu$ , que também receberam os valores de 0,0010 e  $6 \times 10^{-10}$ , respectivamente. Condição inicial:  $E(0) = 0,1$ ,  $A(0) = 24$  mg,  $N(0) = 1,12 \times 10^9$  células,  $L(0) = 10^6$  células e  $P(0) = 200$  mg. . . . . 105

## Lista de Tabelas

	Página
1 Estimativa do número de casos em 2020 para os dez tipos de cânceres mais incidentes no Brasil, exceto pele não melanoma, para mulheres (INCA, 2020). . . . .	12
2 Tempo observado até o escape do câncer e de saturação do sistema imune até a ocorrência do fenômeno. Os valores citados sobre $\alpha = 1$ são de Wilkie & Hahnfeldt (2013a). . . . .	48
3 Comparação dos estudos analisados nesta revisão com modelos matemáticos sobre câncer de tireoide ou eventos diretamente relacionados. . . . .	62
4 Parâmetros e significados. . . . .	71
5 Parâmetros e valores usados nas simulações do modelo (21). A unidade considerada à variável tempo $t$ é mês. . . . .	80
6 Parâmetros e significados. . . . .	93
7 Parâmetros com valores, unidades e referências. A unidade de tempo considerada é dia. . . . .	96
8 Parâmetros e significados. . . . .	98
9 Parâmetros com valores, unidades e referências. A unidade considerada à variável $t$ é dia. . . . .	100

# MODELOS MATEMÁTICOS DE DINÂMICA TUMORAL COM EDO DE ORDEM INTEIRA E NÃO INTEIRA

Autor: JAIRO GOMES DA SILVA

Orientador: Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. IZABEL CRISTINA RODRIGUES DA SILVA

## RESUMO

Modelos matemáticos são estratégias cada vez mais comuns no estudo de processos biológicos, e aqueles envolvendo equações diferenciais, sejam do tipo ordinárias, parciais ou fracionárias, estão entre os mais usados. O câncer é um nome usado para designar um conjunto com mais de 200 doenças, tendo em comum o crescimento desordenado de células, com a capacidade de invadir e proliferar em diferentes tecidos e órgãos. À medida que tais células se aglomeram e se multiplicam há a formação de tumores malignos. Tais agrupamentos, devido a diversos fatores, também podem permanecer indetectáveis, e apresentarem um lento crescimento durante certos períodos de tempo, a dormência tumoral. O câncer de tireoide é a malignidade mais prevalente do sistema endócrino, sendo que o tipo diferenciado, em que as células malignas preservam algumas características das

células normais, é o observado em 9 a cada 10 pessoas com esse tipo de câncer. Neste trabalho, desenvolvemos diversos estudos com o uso de modelos matemáticos aplicados ao câncer, sendo: um estudo com dois modelos matemáticos voltados à dormência tumoral, com o uso de derivadas fracionárias de Caputo; uma revisão sistemática de modelos matemáticos aplicados ao câncer de tireoide; e dois estudos com o desenvolvimento de três modelos matemáticos usando equações diferenciais ordinárias, o primeiro para estudo do carcinoma papilífero da tireoide, submetido a tratamento com tireoidectomia e radiofármaco  $^{131}\text{I}$ , e os demais sobre tratamentos ao carcinoma diferenciado da tireoide refratário a iodo, usando terapia-alvo, apenas, e considerando a combinação com imunoterápico. Os estudos realizados permitem: observar que o uso de derivada de ordem não inteira pode alterar a estabilidade de pontos de equilíbrio, e no caso da dormência tumoral, representar uma maior eficácia do sistema imune em controlar o tumor; notar a ausência de estudos que consideram o sistema imune como variável em modelos sobre o câncer de tireoide, até 2018; compreender a eficácia do RAI em eliminar células tumorais da tireoide sob influência positiva da interleucina-6, com dinâmica populacional segundo o efeito Allee; e analisar resultados via modelos matemáticos que sugerem a combinação de terapia-alvo com imunoterápico como melhor opção de tratamento a pacientes com câncer diferenciado da tireoide refratário a RAI, quando comparado apenas ao uso de terapia-alvo.

Palavras-chave: Câncer de Tireoide, Dormência Tumoral, Crescimento Tumoral, Efeito Allee, Estabilidade, Radiofármaco  $^{131}\text{I}$ .

# MATHEMATICAL MODELS OF TUMOR DYNAMICS USING ODE OF INTEGER AND NON-INTEGGER ORDER

Author: JAIRO GOMES DA SILVA

Adviser: Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA

Co-Adviser: Dr. IZABEL CRISTINA RODRIGUES DA SILVA

## SUMMARY

Mathematical models are increasingly common strategies in the study of biological processes, and those that involve differential equations, whether the ordinary, partial or fractional type, are among the most used. Cancer is a common name for a group with more than 200 diseases, having in common the disorderly growth of cells, with the ability to invade and proliferate in different tissues and organs. As these cells clump and multiply, the formation of malignant tumors is observed. Some colonies of tumor cells, due to multiple factors, can remain undetectable and show a slow growth during certain periods of time, this phase is known as tumor dormancy. Thyroid cancer is the most prevalent malignancy in the endocrine system, and differentiated carcinoma is seen in nine out of ten people with this type of cancer. In this work we present some studies with the

use of mathematical models applied to cancer: two investigations related to tumor dormancy, in which we consider fractional derivatives of Caputo; a systematic review of mathematical models applied to thyroid cancer; and the development of three models of ordinary differential equations on different treatments for thyroid cancer. In the latter case, with the first model we addressed the treatment of papillary thyroid cancer performed with radioiodine  $^{131}\text{I}$ , while in the others we evaluated two types of treatments for differentiated carcinoma of the thyroid refractory to iodine, which are considered target therapy and its combination with immunotherapy. The studies carried out allow us to observe that the use of the non-integer derivative can change the stability of the equilibrium points, and in the case of tumor dormancy, represent a greater effectiveness of the immune system in controlling the tumor; observe the absence of studies that consider the immune system as a variable in models on thyroid cancer, until 2018; understand the effectiveness of RAI in eliminating thyroid tumor cells under the positive influence of interleukin 6 and population dynamics according to the Allee effect; and to analyze results through mathematical models that suggest the combination of target therapies with immunotherapy as the best treatment option for patients with differentiated thyroid cancer refractory to RAI, when compared only to the use of target therapy.

Keywords: Thyroid Cancer, Tumor Dormancy, Tumor Growth, Allee Effect, Stability, Radioiodine  $^{131}\text{I}$ .

## LISTA DE SIGLAS

CF	–	Cálculo Fracionário
CTL	–	<i>Cytotoxic T cells</i>
DNA	–	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DTC	–	<i>Differentiated Thyroid Carcinoma</i>
EDF	–	Equações Diferenciais Fracionárias
EDO	–	Equações Diferenciais Ordinárias
EDP	–	Equações Diferenciais Parciais
FGF	–	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
G-L	–	<i>Grünwald-Letnikov</i>
GBq	–	Gigabequerel
HHT	–	Hipotálamo-Hipófise da Tireoide
HIV	–	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
$^{131}\text{I}$	–	Iodo Radioativo 131
IDH	–	Índice de Desenvolvimento Humano
IL-6	–	Interleucina 6
INCA	–	Instituto Nacional de Câncer
LILACS	–	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MAPK	–	<i>Mitogen-Activated Protein Kinases</i>
MCMC	–	<i>Markov Chain Monte Carlo</i>

MKI	–	<i>Multiple Kinase Inhibitors</i>
MSGDTM	–	<i>Multi-Step Generalized Differential Transform Method</i>
NIH	–	<i>National Institutes of Health</i>
NIS	–	<i>Sodium Iodide Symporter</i>
NK	–	<i>Natural Killer</i>
NSFD	–	<i>Non-Standard Finite Difference</i>
RAI	–	<i>Radioactive Iodine</i>
RAIR	–	<i>Radioactive Iodine-Refractory</i>
PD-1	–	<i>Programmed Death-1</i>
PD-L1	–	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PDGF	–	<i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
PRISMA	–	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta Analyses</i>
PS	–	<i>Post Surgical</i>
PS-TV	–	<i>Post Surgical TV</i>
PTC	–	<i>Papillary Thyroid Carcinoma</i>
SEER	–	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
T <sub>4</sub>	–	<i>Tiroxina</i>
T <sub>3</sub>	–	<i>Tri-iodotironina</i>
Tg	–	<i>Tireoglobulina</i>
TIL	–	<i>Tumor-Infiltrating Lymphocytes</i>
TKI	–	<i>Tirosine Kinase Inhibitors</i>
Tregs	–	<i>T Regulatórias</i>
TRH	–	<i>Thyrotropin-Releasing Hormone</i>
TSH	–	<i>Thyroid-Stimulating Hormone</i>
TV	–	<i>Thyroid Volume</i>
US-TV	–	<i>Ultrasonography of Thyroid Volume</i>
VEGF	–	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

# 1 INTRODUÇÃO

O que é um modelo matemático? Segundo Altrock et al. (2015), são objetos com a capacidade de descrever um sistema a partir da abstração e do formalismo matemático. Tais objetos permitem análises de modo a extrapolar situações originalmente analisadas, previsões quantitativas, atuação de mecanismos, manipulação de hipóteses subjacentes, além da descrição quantitativa de associações entre diferentes componentes de um sistema.

Por meio de modelos matemáticos, a complexidade do câncer tem sido cada vez mais compreendida. Estudos com modelos matemáticos têm aumentado nosso entendimento sobre mecanismos como a iniciação tumoral, progressão e metástase, heterogeneidade intra-tumoral e resposta e resistência a tratamentos (Altrock et al., 2015; Barbolosi et al., 2016). Além disso, à medida que modelos matemáticos são usados como complemento de estudos clínicos e experimentais, paradigmas podem ser revistos, gerando a possibilidade de novas estratégias para o estudo de tumores malignos (Eftimie et al., 2011; Beerenwinkel et al., 2015).

Frente à diversidade de elementos que compõem o câncer, seja pela compreensão da doença como cromossômica<sup>1</sup>, ou genética; seja pelos tipos conhecidos, em geral definidos de acordo com a localização primária do tumor, ou pelas escalas biológicas envolvidas; o uso de modelos matemáticos no estudo da proliferação tumoral tem gerado importantes resultados. Muitos desses modelos envolvem equações diferenciais ordinárias (EDO) ou parciais (EDP), compreendendo desse modo o

---

<sup>1</sup>O termo cromossômico diz respeito à origem do câncer devido à instabilidade nos cromossomos das células, enquanto que doença genética significa o câncer como resultado de mutações em certos genes do genoma celular, especialmente naqueles envolvidos no reparo do DNA. Ver Duesberg (2007) e Hanahan & Weinberg (2000).

estudo de variáveis dependentes do tempo e do espaço de forma contínua. Modelos matemáticos discretos cujas variáveis dependem do tempo, o consideram de forma espaçada, ou seja, não contínua. A modelagem discreta também é usada em modelos multiescala, no qual duas ou mais dinâmicas são assumidas na proliferação celular, como a sinalização inter e intracelular, por exemplo. Com o objetivo de usar modelos discretos dotados de uma estrutura espacial, os autômatos celulares e modelos baseados em agentes são metodologias bastante indicadas (Cristini et al., 2017; Jarrett et al., 2018).

Não obstante a grande quantidade de artigos publicados com modelos matemáticos aplicados ao câncer/crescimento tumoral, optamos por apresentar alguns livros que, além de detalharem diversas técnicas de modelagem, trazem importantes referências. Preziosi (2003) apresenta algumas formas de modelagem e métodos matemáticos usados no estudo do desenvolvimento e crescimento tumoral. O livro aborda processos biológicos inerentes a tumores, como a angiogênese, mecanismos que dirigem o comportamento neoplásico e aqueles de difusão em um tumor avascular ou vascular. Em Murray (2003), Capítulo 11, modelos matemáticos de controle e crescimento de tumores cerebrais, particularmente, gliomas e glioblastomas, são apresentados. Equações diferenciais parciais são usadas no estudo de invasão tumoral, além disso, se estuda aspectos como ressecção e recorrência de tumores, e efeito da quimioterapia no crescimento tumoral. Wodarz & Komarova (2005), após discutir alguns eventos relacionados ao câncer e evolução somática, define e exemplifica os principais métodos matemáticos aplicados na modelagem da tumorigênese, como EDOs, EDPs, modelos discretos de autômato celular, modelagem estocástica e estimação de parâmetros.

O livro de Percus (2010) é uma resposta sobre como a matemática pode contribuir para o estudo do sistema imune adaptativo, como o papel dos linfócitos B e T. Equações diferenciais e probabilidade são as abordagens usadas nos modelos. Deisboeck & Stamatakis (2011) discorre sobre modelos multiescala em câncer. Inicialmente, o livro apresenta conceitos biológicos envolvidos na carcinogênese, como

a sinalização oncogênica e estrutura molecular. Modelos multiescala estocásticos, modelagem multiescala de movimento celular e simulação de crescimento tumoral com modelos baseados em agentes são alguns dos assuntos abordados. Enderling et al. (2013) é uma obra voltada ao fenômeno da dormência tumoral com o uso de modelos matemáticos. Nos Capítulos 10 e 11, modelos com EDOs e EDPs são considerados no estudo da interação câncer-sistema imune, e regulação da dormência e microambiente tumoral, respectivamente.

Considerando o papel do sistema imune na dinâmica tumoral, Eladadi et al. (2014) apresenta modelos de EDP e autômatos celulares acerca desse tema e sobre quimiotaxia<sup>2</sup>. Além disso, uma abordagem de controle ótimo é usada para investigar a quimioterapia com interações tumor-sistema imune. Kuang et al. (2016) apresenta modelos com EDOs no estudo de crescimento tumoral avascular e tratamento. Ao incorporar a estrutura espacial e características fisiológicas como o tamanho celular, o uso de EDPs é considerado. Modelos multiescala também são abordados, sendo aplicados ao crescimento tumoral na próstata e dinâmica de tratamento. Cristini et al. (2017) discute a importância de resultados obtidos via modelagem matemática como forma de melhorar resultados terapêuticos em câncer. Várias abordagens são apresentadas, como, EDOs, EDPs, modelos multiescala e modelos baseados em agentes. As aplicações vão desde o estudo de neoplasias e estágios da doença, a tratamentos, como imunoterapias.

Os modelos matemáticos apresentados ou propostos nesta tese contemplam diversas metodologias, como o uso de EDOs de ordem inteira e fracionária; e tipos de neoplasias, sendo investigados tumores de leucemia mieloide aguda e tumores da tireoide. Além disso, distintas dinâmicas tumorais são consideradas, como tumores em estágio de dormência e crescimento tumoral segundo o efeito Allee. No estudo de tumores da tireoide, dois tipos de células são usadas, sendo: células remanescentes pós tireoidectomia, que captam iodo e crescem segundo o efeito Allee tipo forte, e células tumorais refratárias a iodo. Por isso, com o objetivo de contextualizar os

---

<sup>2</sup>Movimento celular em resposta a um estímulo químico.

estudos abrangidos, apresentamos no próximo capítulo, algumas informações acerca dos principais aspectos biológicos e matemáticos utilizados em cada investigação.

Finalmente, na conclusão dessa Introdução, resumimos a seguir os quatro estudos desenvolvidos, em que além de cada assunto proposto, destacamos os objetivos e métodos considerados.

- No Capítulo 3 realizamos um estudo da dormência tumoral via modelos de EDOs com derivadas do tipo fracionárias. A modelagem da dormência considera interações entre linfócitos e células malignas. O estudo visa comparar modelos e soluções obtidas com o uso do cálculo usual e do cálculo fracionário;
- No Capítulo 4 propomos uma revisão sistemática desenvolvida sob a metodologia PRISMA. Essa revisão visa avaliar o uso de modelos matemáticos no estudo do desenvolvimento, progressão, detecção e tratamento ao câncer de tireoide. E com isso, identificar elementos estreitamente ligados ao câncer sob análise ainda não investigados via modelos;
- No Capítulo 5 desenvolvemos um modelo de EDO com efeito Allee para estudo do tratamento com radioiodo a pacientes com o câncer papilífero da tireoide. Além do iodo, o número de células tumorais e as concentrações séricas de IL-6 e Tg são tidas como variáveis. O estudo visa avaliar a eficácia do radioiodo no tratamento e a influência da IL-6 sobre o tumor, considerado com dinâmica populacional segundo o efeito Allee;
- No Capítulo 6 propomos dois modelos de EDOs para investigar a eficácia dos fármacos Lenvatinib e Pembrolizumab no tratamento de pacientes com câncer de tireoide refratário ao RAI. Além disso, a ação anti-tumoral de células imunes é considerada em ambos os casos de tratamento. O estudo visa avaliar e comparar a eficácia de terapia-alvo, e terapia-alvo com imunoterápico, no tratamento do câncer proposto.

Os modelos desenvolvidos nesta tese vislumbram, ao menos, considerar orientações em torno da *arte da boa modelagem*, como propostas em Murray (2002):

*The mathematics is dictated by the biology and not vice versa. Sometimes the mathematics can be very simple. Useful mathematical biology research is not judged by mathematical standards but by different and no less demanding ones.*

## 7 CONCLUSÃO GERAL

Alguns modelos matemáticos foram considerados nesta tese para o estudo da dinâmica tumoral. A primeira abordagem considerou a dormência do câncer, mais especificamente, dormência da massa tumoral do tipo imunológica. A teoria do cálculo fracionário foi a estrutura usada nessa investigação, sendo consideradas as derivadas fracionárias segundo a definição de Caputo e de Grünwald-Letnikov. Dois modelos matemáticos foram propostos, sendo versões adaptadas de modelos de ordem inteira. O estudo consistiu na abordagem de duas questões: estabilidade dos modelos considerados fracionários, e comparação dos resultados obtidos com as diferentes metodologias. O uso de valores para a ordem da derivada menores que 1 implicou no desafio de se encontrar interpretações biológicas compatíveis às soluções obtidas. A associação de menores valores à ordem da derivada com a eficácia do sistema imune foi a principal relação observada, em que crescimento tumoral e leucemia mieloide aguda foram os temas de estudo.

A continuidade desse estudo, no sentido de ampliar ou esclarecer os resultados encontrados, pode ser realizada de diversos modos. Como o uso de derivadas fracionárias de diferentes ordens para cada equação do modelo e a inclusão de processos terapêuticos, tais como terapia-alvo ou imunoterapia, dentre outros.

Uma revisão sistemática foi o segundo assunto abordado, a qual reuniu estudos com modelos matemáticos sobre tumores e câncer de tireoide. Sete artigos foram avaliados criticamente nos seguintes aspectos: metodologia empregada, assunto tratado, variáveis usadas e contribuição à área da saúde. Os modelos encontrados abordaram temas como o desenvolvimento e detecção de tumores, tratamentos e recorrência do câncer de tireoide. Ao discutir as principais metodologias usadas e

resultados obtidos, essa revisão contribui para o desenvolvimento de modelos matemáticos, como os apresentados a seguir.

Para estudo do tratamento com RAI a pacientes com PTC, um modelo de EDO com efeito Allee foi proposto. Além do RAI, o número de células tumorais e as concentrações séricas de IL-6 e Tg foram consideradas. A dinâmica populacional com efeito Allee foi usada com o objetivo de representar uma eficácia suficiente do RAI que aliada ao sistema imune fosse capaz de promover a eliminação tumoral. Também se verificou a capacidade do modelo em simular casos de pacientes tireoidectomizados e agrupados como de baixo risco de recidiva, em que a eliminação tumoral ocorreu sem o uso de algum tratamento complementar. O parâmetro da atividade de RAI usada no tratamento recebeu valores com base em diferentes condições clínicas, e cenários com doses mínimas de radioiodo porém resultantes em sucesso no tratamento foram obtidos. A citocina IL-6 foi avaliada enquanto promotora do crescimento tumoral, sendo verificada a associação de menores níveis desta interleucina a melhores prognósticos de pacientes. Mutações genéticas também foram incluídas como elementos para a compreensão dos resultados obtidos, como a associação do gene NIS à captação do iodo pelas células tumorais foliculares da tireoide durante o tratamento.

A continuidade deste trabalho poderia ocorrer a partir de parcerias com centros médicos, a fim de se obter um banco de dados de pacientes sob condições similares às consideradas no estudo. Com isso, os parâmetros aos quais foram atribuídos valores supostos poderiam ser calibrados por meio de informações específicas de grupos populacionais e atividades de RAI aplicadas. Essa ação tornaria o modelo sempre vez mais aplicável a situações reais, permitindo-o compor estudos clínicos acerca de novas formas e métodos de tratamento.

Dois modelos de EDOs sobre DTCs refratários a RAI são apresentados no último estudo. O primeiro modelo considera uma terapia-alvo com Lenvatinib, enquanto no segundo há a ampliação do tratamento via combinação do Lenvatinib com o imunoterápico Pembrolizumab. Além dos tratamentos, o número de células

tumorais e o de células imunes, como os linfócitos T e células NK, são as principais variáveis consideradas. As soluções em ambos os casos apresentam cenários do tipo doença estável ou resposta parcial, em que maiores períodos de não progressão tumoral foram observados nos casos de terapia combinada. Nas simulações, diferentes valores foram considerados aos parâmetros relacionados à eficácia dos medicamentos e eficiência do sistema imune em eliminar células tumorais. Com isso, diversos cenários de respostas aos tratamentos foram obtidos, possibilitando-nos inferir condições para maiores períodos de sobrevida livre de progressão tumoral. Contudo, devido o escopo restrito adotado à modelagem, aspectos relacionados a efeitos colaterais não foram considerados.

Um meio de continuar esse estudo é realizar uma análise de sensibilidade dos parâmetros em relação à uma quantidade de interesse, como carga tumoral e outras. Pois deste modo, a calibração e a validação do modelo tornaria os resultados ainda mais precisos e relacionáveis a dados clínicos sobre o tema de estudo.

Assim, os modelos matemáticos elencados abordaram fenômenos de grande interesse pela medicina, com a apresentação de resultados sobre a influência do sistema imune e distintos tratamentos ao câncer.

## REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Cellular and molecular immunology**. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015. 535p.

ABDUVALIEV, A.; SAYDALIEVA, M.; HIDIROVA, M.; GILDIEVA, M. Mathematical modeling of the thyroid regulatory mechanisms. **American Journal of Medical Sciences and Medicine**, v.3, n.3, p.28–32, 2015.

AGUILAR, J. F. G.; GARCÍA, J. R.; ALVARADO, J. B.; GUÍA, M. Mathematical modelling of the mass-spring-damper system-a fractional calculus approach. **Acta Universitaria**, v.22, n.5, p.5–11, 2012.

AGUIRRE-GHISO, J. A. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. **Nature Reviews Cancer**, v.7, p.834–846, 2007.

AHAMADI, M.; FRESHWATER, T.; PROHN, M.; LI, C.; DE ALWIS, D.; DE GREEF, R.; ELASSAÏSS-SCHAAP, J.; KONDIC, A.; STONE, J. Model-based characterization of the pharmacokinetics of pembrolizumab: a humanized anti-PD-1 monoclonal antibody in advanced solid tumors. **CPT Pharmacometrics and Systems Pharmacology**, v.6, n.1, p.49–57, 2017.

AHMED, E.; EL-SAYED, A. M. A.; EL-SAKA, H. A. A. Equilibrium points, stability and numerical solutions of fractional-order predator–prey and rabies models. **Journal of Mathematical Analysis and Applications**, v.325, n.1, p.542–553, 2006a.

AHMED, E.; EL-SAYED, A. M. A.; EL-SAKA, H. A. A. On some Routh–Hurwitz conditions for fractional order differential equations and their applications in Lorenz, Rössler, Chua and Chen systems. **Physics Letters A**, v.358, n.1, p.1–4, 2006b.

AHMED, E.; HASHIS, A. H.; RIHAN, F. A. On fractional order cancer model. **Journal of Fractional Calculus and Applications**, v.3, n.2, p.1–6, 2012.

ALMEIDA, J. R. C.; PEDROSA, N. L.; LEITE, J. B.; FLEMING, T. R. P.; CARVALHO, V. H.; CARDOSO, A. A. A. Marcadores tumorais: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.53, p.305–316, 2007.

ALMOG, N. Molecular mechanisms underlying tumor dormancy. **Cancer Letters**, v.294, n.3, p.139–146, 2010.

ALMOG, N. Genes and regulatory pathways involved in persistence of dormant micro–tumors. In: ENDERLING, H.; ALMOG, N.; HLATKY, L., (Ed.), **Systems Biology of Tumor Dormancy**, Springer: New York, 2013.

ALTROCK, P.; LIU, L.; MICHOR, F. The mathematics of cancer: integrating quantitative models. **Nature Reviews Cancer**, v.15, p.730–745, 2015.

ARAFI, A. A. M.; HANAFY, I. M.; GOUDA, M. I. Stability analysis of fractional order HIV infection of CD4<sup>+</sup>T cells with numerical solutions. **Journal of Fractional Calculus and Applications**, v.7, n.1, p.36–45, 2016.

ARAFI, A. A. M.; RIDA, S. Z.; KHALIL, M. Fractional modeling dynamics of HIV and CD4<sup>+</sup>T-cells during primary infection. **Nonlinear Biomedical Physics**, v.6, n.1, 2012.

ARSHAD, S.; BALEANU, D.; HUANG, J.; TANG, Y.; QURASHI, M. M. A. Dynamical analysis of fractional order model of immunogenic tumors. **Advances in Mechanical Engineering**, v.8, n.7, p.1–13, 2016.

ARSHAD, S.; SOHAIL, A.; JAVED, S. Dynamical study of fractional order tumor model. **International Journal of Computational Methods**, v.12, n.5, p.1–12, 2015.

BARBOLOSI, D.; CICCOLINI, J.; LACARELLE, B.; BARLÉSI, F.; ANDRÉ, N. Computational oncology–mathematical modelling of drug regimens for precision medicine. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v.13, p.242–254, 2016.

BARBOLOSI, D.; SUMMER, I.; MEILLE, C.; SERRE, R.; KELLY, A.; ZERDOUD, S.; BOURNAUD, C.; SCHVARTZ, C.; TOUBEAU, M.; TOUBERT, M. E.; KELLER, I.; TAIEB, D. Modeling therapeutic response to radioiodine in metastatic thyroid cancer: a proof-of-concept study for individualized medicine. **Oncotarget**, v.8, n.24, p.39167–39176, 2017.

BEERENWINKEL, N.; SCHWARZ, R.; GERSTUNG, M.; MARKOWETZ, F. Cancer evolution: mathematical models and computational inference. **Systematic Biology**, v.64, n.1, p.e1–e25, 2015.

BENCHOHRA, M.; HAMANI, S.; NTOUYAS, S. K. Boundary value problems for differential equations with fractional order and nonlocal conditions. **Nonlinear Analysis**, v.71, p.2391–2396, 2009.

BERNE, R. M.; LEVY, M. N.; KOEPPEN, B. M.; STANTON, B. A. **Berne and Levy Physiology**. Philadelphia: Mosby/Elsevier, 2008. 864p.

BLUMHARDT, R.; WOLIN, E.; PHILLIPS, W.; SALMAN, U.; WALKER, R.; STACK, B. J.; METTER, D. Current controversies in the initial post-surgical radioactive iodine therapy for thyroid cancer: a narrative review. **Endocrine-Related Cancer**, v.21, p.R473–R484, 2014.

BONNEMA, S. J.; HEGEDÜS, L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. **Endocrine Reviews**, v.33, n.6, p.920–980, 2012.

BROSE, M. S.; NUTTING, C. M.; JARZAB, B.; ELISEI, R.; SIENA, S.; BASTHOLT, L.; DE LA FOUCHARDIERE, C.; PACINI, F.; PASCHKE, R.; SHONG, Y. K.; SHERMAN, S.; SMIT, J.; CHUNG, J.; KAPPELER, C.; PEÑA, C.; MOLNÁR, I.; SCHLUMBERGER, M. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. **The Lancet**, v.384, n.9940, p.319–328, 2014.

CAMARGO, R. F.; CHARNET, R.; DE OLIVEIRA, E. C. On some fractional Green's functions. **Journal of Mathematical Physics**, v.50, n.043514, p.1–12, 2009a.

CAMARGO, R. F.; CHARNET, R.; DE OLIVEIRA, E. C. Solution of the fractional Langevin equation and the Mittag-Leffler functions. **Journal of Mathematical Physics**, v.50, n.6, p.063507, 2009b.

CAMARGO, R. F.; CHIACCHIO, A. O.; DE OLIVEIRA, E. C. Differentiation to fractional orders and the fractional telegraph equation. **Journal of Mathematical Physics**, v.49, n.033505, 2008.

CAMARGO, R. F.; DE OLIVEIRA, E. C. **Cálculo Fracionário**. São Paulo, Brasil: Livraria da Física, 2015.

CAMARGO, R. F.; DE OLIVEIRA, E. C.; VAZ, J. On anomalous diffusion and the fractional generalized Langevin equation for a harmonic oscillator. **Journal of Mathematical Physics**, v.50, n.123518, p.1–13, 2009c.

CAPUTO, M. **Elasticità e Dissipazione**. Bologna: Zanichelli, 1969.

CARDOSO, L. C.; SANTOS, F. L. P.; CAMARGO, R. F. Analysis of fractional-order models to Hepatitis B. **Computational and Applied Mathematics**, v.37, n.4, p.4570–4586, 2018.

CARNEIRO, M. L. B.; LOPES, C. A. P.; MIRANDA-VILELA, A. L.; JOANITTI, G. A.; SILVA, I. C. R.; MORTARI, M. R.; SOUZA, A. R.; BÁO, B. N. Acute and

subchronic toxicity of the antitumor agent rhodium (II) citrate in Balb/c mice after intraperitoneal administration. **Toxicology Reports**, v.2, p.1086–10100, 2015.

CENTANNI, M.; MOES, D.; TROCÓNIZ, I.; CICCOLINI, J.; VAN HASSELT, J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of immune checkpoint inhibitors. **Clinical Pharmacokinetics**, v.58, p.835–857, 2019.

CHEN, D.; JIAO, Y.; TORQUATO, S. A cellular automaton model for tumor dormancy: emergence of a proliferative switch. **PloS One**, v.9, n.10, p.e109934, 2014a.

CHEN, D.; JIAO, Y.; TORQUATO, S. A cellular automaton model for tumor dormancy: Emergence of a proliferative switch. **PLoS ONE**, v.9, n.10, p.1–10, 2014b.

CHOWDHURY, S.; VEYHL, J.; JESSA, F.; POLYAKOVA, O.; ALENZI, A.; MACMILLAN, C.; RALHAN, R.; WALFISH, P. Programmed death-ligand 1 overexpression is a prognostic marker for aggressive papillary thyroid cancer and its variants. **Oncotarget**, v.7, n.22, p.32318–32328, 2016.

CLINICALTRIALS. Description phase. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/help/glossary/phase>, 2020. Acesso em 02 de Abril de 2020.

CRISTINI, V.; KOAY, E.; WANG, Z. **An introduction to physical oncology: how mechanistic mathematical modeling can improve cancer therapy outcomes**. London: Chapman & Hall/CRC, 2017. 204p.

DANZIGER, L.; ELMERGREEN, G. L. The thyroid-pituitary homeostatic mechanism. **Springer**, v.18, n.1, p.1–13, 1956.

DEGON, M.; CHIPKIN, S. R.; HOLLOT, C. V.; ZOELLER, R. T.; CHAIT, Y. A computational model of the human thyroid. **Mathematical Biosciences**, v.212, p.22–53, 2008.

DEISBOECK, T.; STAMATAKOS, G. **Multiscale cancer modeling**. London: Chapman & Hall/CRC, 2011. 489p.

DENARDO, D.; ANDREU, P.; COUSSENS, L. Interactions between lymphocytes and myeloid cells regulate pro- versus anti-tumor immunity. **Cancer Metastasis Reviews**, v.29, n.2, p.309–316, 2010.

DIETHELM, K. A fractional calculus based model for the simulation of an outbreak of dengue fevers. **Nonlinear Dynamics**, v.71, p.613–619, 2012.

DOKOUMETZIDIS, A.; MAGIN, R.; MACHERAS, P. Fractional kinetics in multi-compartmental systems. **Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics**, v.37, n.5, p.507–524, 2010.

DOKUYUCU, M. A.; CELIK, E.; BULUT, H.; BASKONUS, H. M. Cancer treatment model with the Caputo-Fabrizio fractional derivative. **The European Physical Journal Plus**, v.133, n.92, p.1–6, 2018.

DUESBERG, P. Chromosomal chaos and cancer. **Scientific American**, v.296, n.5, p.52–59, 2007.

DUNN, G. P.; OLD, L. J.; SCHREIBER, R. D. The three Es of cancer immunoediting. **Annual Review of Immunology**, v.22, p.329–360, 2004.

EFTIMIE, R.; BRAMSON, J.; EARN, D. Interactions between the immune system and cancer: a brief review of non-spatial mathematical models. **Bulletin of Mathematical Biology**, v.73, n.1, p.2–32, 2011.

EISAI. Highlights of prescribing information. Disponível em <http://www.lenvima.com/pdfs/prescribing-information.pdf>, 2020. Acesso em 04 de Abril de 2020.

ELADDADI, A.; KIM, P.; MALLET, D. **Mathematical models of tumor-immune system dynamics**. New York: Springer, 2014. 282p.

ENDERLING, H.; ALMOG, N.; HLATKY, L. **Systems Biology of Tumor Dormancy**. New York: Springer, 2013. 291p.

FENG, P.; DAI, Z.; WALLACE, D. On a 2D model of avascular tumor with weak Allee effect. **Journal of Applied Mathematics**, v.2019, n.9581072, p.1–13, 2019.

FILETTI, S.; DURANTE, C.; HARTL, D.; LEBoulLEUX, S.; LOCATI, L.; NEWBOLD, K.; PAPOTTI, M.; BERRUTI, A. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v.30, n.12, p.1856–1883, 2019.

FISHER, D. T.; APPENHEIMER, M. M.; EVANS, S. S. The two faces of IL-6 in the tumor microenvironment. **Seminars in Immunology**, v.26, p.38–47, 2014.

FUJITA, T.; LIU, J.; MYOUJIN, M.; SHIMADA, S.; ISHIKAWA, Y.; FUJIMORI, M. JAK inhibitors to suppress paclitaxel-resistant anaplastic thyroid cancer via IL-6 reduction. **Journal of Clinical Oncology**, v.36, p.e18093–e18093, 2018.

GAVRILOAIA, G. V.; GAVRILOAIA, M. R. Multispectral acoustic investigation of a thyroid geometrical model. In: Annual International Conference of the IEEE. **Proceedings of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Argentina**, p.585–588, 2010.

GOEDE, S. L.; LEOW, M. K. S.; SMIT, J. W. A.; KLEIN, H. H.; DIETRICH, J. W. Hypothalamus-pituitary-thyroid feedback control: implications of mathematical modeling and consequences for thyrotropin (TSH) and free thyroxine (FT4) reference ranges. **Bulletin of Mathematical Biology**, v.76, p.1270–1287, 2014.

GOGALI, F.; PATERAKIS, G.; RASSIDAKIS, G.; KALTSAS, G.; LIAKOU, C.; GOUSIS, P.; NEONAKIS, E.; MANOUSSAKIS, M.; LIAPI, C. Phenotypical analysis of lymphocytes with suppressive and regulatory properties (Tregs) and NK cells in the papillary carcinoma of thyroid. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.97, n.5, p.1474–1482, 2012.

GRIVENNIKOV, S. I.; KARIN, M. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. **Current Opinion in Genetics & Development**, v.20, n.1, p.65–71, 2010.

GUARINO, V.; CASTELLONE, M. D.; AVILLA, E.; MELILLO, R. M. Thyroid cancer and inflammation. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.321, n.1, p.94–102, 2010.

GUTIERREZ, R. E.; ROSARIO, J. M.; MACHADO, J. A. T. Fractional order calculus: basic concepts and engineering applications. **Mathematical Problems in Engineering**, v.2010, n.375858, p.1–19, 2010.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica. Tradução de Barbara de Alencar Martins**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. 1115p.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. The hallmarks of cancer. **Cell**, v.100, n.1, p.57–70, 2000.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v.144, n.5, p.646–674, 2011.

HAUGEN, B.; ALEXANDER, E.; BIBLE, K.; DOHERTY, G.; MANDEL, S.; NIKIFOROV, Y.; PACINI, F.; RANDOLPH, G.; SAWKA, A.; SCHLUMBERGER, M.; SCHUFF, K.; SHERMAN, S.; SOSA, J.; STEWARD, D.; TUTTLE, R.; WARTOFSKY, L. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. **Thyroid**, v.26, n.1, p.1–133, 2016.

HILFER, R. **Applications of fractional calculus in physics**. Singapore: World Scientific, 2000. 472p.

HOERMANN, R.; MIDGLEY, J. E. M.; LARISCH, R.; DIETRICH, J. W. Is pituitary TSH an adequate measure of thyroid hormone-controlled homeostasis during

thyroxine treatment? **European Journal of Endocrinology**, v.168, p.271–280, 2013.

IANNELLI, M.; PUGLIESI, A. **An introduction to mathematical population dynamics: along the trail of Volterra and Lotka**. United States of America: Springer, 2014. 338p.

INCA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Disponível em <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>, 2020. Acesso em 04 de Abril de 2020.

IYER, P.; DADU, R.; GULE-MONROE, M.; BUSAIDY, N.; FERRAROTTO, R.; HABRA, M.; ZAFEREO, M.; WILLIAMS, M.; GUNN, G.; GROSU, H.; SKINNER, H.; STURGIS, E.; N, G.; CABANILLAS, M. Salvage pembrolizumab added to kinase inhibitor therapy for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v.6, n.68, p.1–10, 2018.

JACOB, M.; BRITO, N. Suplementação de iodo na gravidez: qual a importância? **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v.33, p.107–119, 2015.

JARRETT, A.; LIMA, E.; HORMUTH, D.; MCKENNA, M.; FENG, X.; EKRUT, D.; RESENDE, A.; BROCK, A.; YANKEELOV, T. Mathematical models of tumor cell proliferation: a review of the literature. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v.18, n.12, p.1271–1286, 2018.

JOHNSON, K.; HOWARD, G.; MO, W.; STRASSER, M.; LIMA, E.; HUANG, S.; BROCK, A. Cancer cell population growth kinetics at low densities deviate from the exponential growth model and suggest an Allee effect. **PLoS Biology**, v.17, n.8, p.1–29, 2019.

KARAMAN, M. M.; WANG, H.; SUI, Y.; ENGELHARD, H. H.; LI, Y.; ZHOU, X. J. A fractional motion diffusion model for grading pediatric brain tumors. **NeuroImage: Clinical**, v.12, p.707–714, 2016.

KATO, Y.; TABATA, K.; KIMURA, T.; YACHIE-KINOSHITA, A.; OZAWA, Y.; YAMADA, K.; ITO, J.; TACHINO, S.; HORI, Y.; MATSUKI, M.; MATSUOKA, Y.; GHOSH, S.; KITANO, H.; NOMOTO, K.; MATSUI, J.; FUNAHASHI, Y. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD8<sup>+</sup> T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway. **PLoS One**, v.14, n.2, p.1–18, 2019.

KHAN, H.; G, J.; NAGASAKA, M.; ABOUKAMEEL, A.; MPILLA, G.; MUQBIL, I.; SZLACZKY, M.; CHAKER, M.; BALOGLU, E.; LANDESMAN, Y.; MOHAMMAD, R.; AZMI, A.; SUKARI, A. Targeting XPO1 and PAK4 in 8505C anaplastic thyroid cancer cells: putative implications for overcoming lenvatinib therapy resistance. **International Journal of Molecular Sciences**, v.21, n.1, p.1–14, 2020.

KIMURA, E. T.; NIKIFOROVA, M. N.; ZHU, Z.; KNAUF, J. A.; NIKIFOROV, Y. E.; FAGIN, J. A. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. **Cancer Research**, v.63, p.1454–1457, 2003.

KIRTANE, K.; ROTH, M. Emerging therapies for radioactive iodine refractory thyroid cancer. **Current Treatment Options in Oncology**, v.21, n.18, p.1–8, 2020.

KOBAWALA, T. P.; TRIVEDI, T. I.; GAJJAR, K. K.; PATEL, D. H.; PATEL, G. H.; GHOSH, N. R. Significance of interleukin-6 in papillary thyroid carcinoma. **Journal of Thyroid Research**, v.2016, n.6178921, p.1–12, 2016.

KOLPAK, E. P.; FRANTSUZOVA, I. S.; ALEXANDROVICH, K. S. A mathematical model of thyroid tumor. **Global Journal of Pure and Applied Mathematics**, v.12, p.55–66, 2016.

KOROLEV, K.; XAVIER, J.; GORE, J. Turning ecology and evolution against cancer. **Nature Reviews Cancer**, v.14, n.5, p.371–380, 2014.

KRAMER, A.; DENNIS, B.; LIEBHOLD, A.; DRAKE, J. The evidence for Allee effects. **Population Ecology**, v.51, n.3, p.341–354, 2009.

KUANG, Y.; NAGY, J. D.; EIKENBERRY, S. E. Introduction to mathematical oncology. In: **Mathematical and Computational Biology Series**, Chapman & Hall/CRC: New York, 2016.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins and Cotran pathologic basis of diseases**. Philadelphia: Elsevier, 2018. 908p.

KURODA, L.; GOMES, A.; TAVONI, R.; MANCERA, P.; VARALTA, N.; CAMARGO, R. Unexpected behavior of Caputo fractional derivative. **Computational and Applied Mathematics**, v.36, n.3, p.1173–1183, 2017.

LAKSHMANAN, A.; SCARBERRY, D.; SHEN, D.; JHIANG, S. Modulation of sodium iodide symporter in thyroid cancer. **Hormones & Cancer**, v.5, n.6, p.363–373, 2014.

LANGENSTEIN, C.; SCHORK, D.; BADENHOOP, K.; HERRMANN, E. Relapse prediction in Graves' disease: towards mathematical modeling of clinical, immune and genetic markers. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v.17, p.571–581, 2016.

LEOW, M. K. S. A review of the phenomenon of hysteresis in the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. **Frontiers in Endocrinology**, v.7, n.64, p.1–8, 2016.

LI, C.; ZHANG, F. A survey on the stability of fractional differential equations. **The European Physical Journal Special Topics**, v.193, n.1, p.27–47, 2011.

LI, H.; DAI, H.; LI, H.; LI, B.; SHAO, Y. Polymorphisms of the highly expressed IL-6 gene in the papillary thyroid cancer susceptibility among chinese. **Current Molecular Medicine**, v.19, n.6, p.443–451, 2019.

LI, Y.; CHEN, Y.; PODLUBNY, I. Stability of fractional-order nonlinear dynamic systems: Lyapunov direct method and generalized Mittag-Leffler stability. **Computers & Mathematics with Applications**, v.59, n.5, p.1810–1821, 2010.

LOCATI, L.; PIOVESAN, A.; DURANTE, C.; BREGNI, M.; CASTAGNA, M.; ZOVATO, S.; GIUSTI, M.; IBRAHIM, T.; PUXEDDU, E.; FEDELE, G.; PELLEGRITI, G.; RINALDI, G.; GIUFFRIDA, D.; VERDERAME, F.; BERTOLINI, F.; BERGAMINI, C.; NERVO, A.; GRANI, G.; RIZZATI, S.; MORELLI, S.; PULLIAFITO, I.; ELISEI, R. Real-world efficacy and safety of lenvatinib: data from a compassionate use in the treatment of radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer patients in Italy. **European Journal of Cancer**, v.118, p.35–40, 2019.

LUBITZ, C.; ALI, A.; ZHAN, T.; HEBERLE, C.; WHITE, C.; ITO, Y.; MIYAUCHI, A.; GAZELLE, G. S.; KONG, C. Y.; HUR, C. The thyroid cancer policy model: a mathematical simulation model of papillary thyroid carcinoma in The U.S. population. **PLoS One**, v.12, n.5, p.1–15, 2016.

LUMACHI, F.; BASSO, S. M. M.; ORLANDO, R. Cytokines, thyroid diseases and thyroid cancer. **Cytokine**, v.50, p.229–233, 2010.

MACHADO, J. A. T.; SILVA, M. F.; BARBOSA, R. S.; JESUS, I. S.; REIS, C. M.; MARCOS, M. G.; GALHANO, A. F. Some applications of fractional calculus in engineering. **Mathematical Problems in Engineering**, v.2010, n.639801, p.1–34, 2010.

MAGIN, R. L. Fractional calculus models of complex dynamics in biological tissues. **Computers & Mathematics with Applications**, v.59, p.1586–1593, 2010.

MAINARDI, F. **Fractional calculus and waves in linear viscoelasticity**. London: Imperial College Press, 2009. 368p.

MAKKER, V.; RASCO, D.; VOGELZANG, N. J.; BROSE, M. S.; COHN, A. L.; MIER, J.; DI SIMONE, C.; HYMAN, D. M.; STEPAN, D. E.; DUTCUS, C. E.; SCHMIDT, E.; GUO, M.; SACHDEV, P.; SHUMAKER, R.; AGHAJANIAN, C.; TAYLOR, M. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. **The Lancet**, v.20, n.5, p.711–718, 2019.

MALLICK, U.; HARMER, C.; YAP, B.; WADSLEY, J.; CLARKE, S.; MOSS, L.; NICOL, A.; CLARK, P.; FARNELL, K.; MCCREADY, R.; SMELLIE, J.; FRANKLYN, J.; JOHN, R.; NUTTING, C.; NEWBOLD, K.; LEMON, C.; GERRARD, G.; ABDEL-HAMID, A.; HARDMAN, J.; MACIAS, E.; ROQUES, T.; WHITAKER, S.; VIJAYAN, R.; ALVAREZ, P.; BEARE, S.; FORSYTH, S.; KADALAYIL, L.; HACKSHAW, A. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. **New England Journal of Medicine**, v.366, p.1674–1685, 2012.

MARQUES, R.; CELESCUEKCI, L.; DEGASPERI, G. Novas evidências: a relação entre os hormônios tireoidianos e a resposta imunológica. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v.20, n.2, p.116–117, 2018.

MARTINEZ, V. **Cálculo fracionário aplicado à dinâmica do HIV: dados reais, estimação de parâmetros e estratégias computacionais**. Tese de doutorado. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), 2020.

MARTINS, M. B.; MARCELLO, M. A.; BATISTA, F. A.; PERES, K. C.; MENEGHETTI, M.; WARD, M. A. L.; ETCHEBEHERE, E. C. S. C.; DA ASSUMPTÇÃO, L. V. M.; WARD, L. S. Serum interleukin measurement may help identify thyroid cancer patients with active disease. **Clinical Biochemistry**, v.52, n.8, p.1–7, 2018.

MATIGNON, D. Stability results for fractional differential equations with applications to control processing. In: IMACS, IEEE-SMC Lille, France. **Computational engineering in systems applications**, v.2, p.963–968, 1996.

MATOUK, A. E. Dynamical behaviors, linear feedback control and synchronization of the fractional order Liu system. **Journal of Nonlinear Systems and Applications**, v.1, n.3, p.135–140, 2010.

MATOUK, A. E. Chaos synchronization of a fractional-order modified Van der Pol-Duffing system via new linear control, backstepping control and Takagi Sugeno fuzzy approaches. **Complexity**, v.21, n.S1, p.116–124, 2015.

MATSUBAYASHI, S.; KAWAI, K.; MATSUMOTO, Y.; MUKUTA, T.; MORITA, T.; HIRAI, K.; MATSUZUKA, F.; KAKUDOH, K.; KUMA, K.; TAMAI, H. The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.80, n.12, p.3421–3424, 1995.

MATSUO, S. E.; MARTINS, L.; LEONI, S. G.; HAJJAR, D.; RICARTE-FILHO, J. C. M.; EBINA, K. N.; KIMURA, E. T. Marcadores biológicos de tumores tireoidianos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.48, p.114–125, 2004.

MEHNERT, J.; VARGA, A.; BROSE, M.; AGGARWAL, R.; LIN, C.; PRAWIRA, A.; DE BRAUD, F.; TAMURA, K.; DOI, T.; PIHA-PAUL, S.; GILBERT, J.; SARAF, S.; THANIGAIMANI, P.; CHENG, J.; KEAM, B. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1-positive papillary or follicular thyroid cancer. **BMC Cancer**, v.19, n.196, p.1–9, 2019.

MICKENS, R.; SMITH, A. Finite-difference models of ordinary differential equations: influence of denominator functions. **Journal of the Franklin Institute**, v.327, p.143–149, 1990.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Medicine**, v.6, n.7, p.1–6, 2009.

MORAIS, R.; SOBRINHO, A.; SOUZA SILVA, C.; OLIVEIRA, J.; SILVA, I.; TOLEDO, NÓBREGA, O. The role of the NIS (SLC5A5) gene in papillary thyroid cancer: a systematic review. **International Journal of Endocrinology**, v.2018, p.1–11, 2018.

MORAIS, R. M. **Polimorfismo genético dos genes P53, IL6 e TNFA em pacientes portadores do câncer papilífero da tireoide submetidos a iodoterapia em uma amostra do Distrito Federal**. Dissertação de mestrado. Universidade de Brasília (UNB), 2018.

MURRAY, J. **Mathematical biology I: an introduction**. New York: Springer, 2002. 576p.

MURRAY, J. **Mathematical biology II: spatial models and biomedical applications**. New York: Springer, 2003. 811p.

NAGASAKI, T.; HARA, M.; NAKANISHI, H.; TAKAHASHI, H.; SATO, M.; TAKEYAMA, H. Interleukin-6 released by colon cancer-associated fibroblasts is critical for tumour angiogenesis: anti-interleukin-6 receptor antibody suppressed angiogenesis and inhibited tumour-stroma interaction. **British Journal of Cancer**, v.110, n.2, p.469–578, 2014.

NAOUM, G.; MORKOS, M.; KIM, B.; ARAFAT, W. Novel targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancers. **Molecular Cancer**, v.17, n.51, p.1–15, 2018.

NEUFELD, Z.; VON WITT, W.; LAKATOS, D.; WANG, J.; HEGEDUS, B.; CZIROK, A. The role of Allee effect in modelling post resection recurrence of glioblastoma. **PLoS Computacional Biology**, v.13, n.11, p.1–14, 2017.

NGUYEN, Q. T.; LEE, E. J.; HUANG, M. G.; PARK, Y. I.; KHULLAR, A.; PLODKOWSKI, R. A. Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer. **American Health & Drug Benefits**, v.8, n.1, p.30–40, 2015.

NIH. National Cancer Institute. What Is Cancer? Disponível em <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>, 2019. Acesso em 04 de Fevereiro de 2019.

NIKIFOROV, Y. E. Genetic alterations involved in the transition from well-differentiated to poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas. **Endocrine Pathology**, v.15, n.4, p.319–327, 2004.

NIKIFOROV, Y. E. Thyroid carcinoma: molecular pathways and therapeutic targets. **Modern Pathology**, v.21(Suppl 2), p.S37–S43, 2008.

NOTARANGELO, T.; SISINNI, L.; TRINO, S.; CALICE, G.; SIMEON, V.; LANDRISCINA, M. IL6/STAT3 axis mediates resistance to BRAF inhibitors in thyroid carcinoma cells. **Cancer Letters**, v.433, p.147–155, 2018.

O'DONNELL-TORMEY, J.; TONTONOZ, M. **Cancer and the immune system: the vital connection**. New York: Cancer Research Institute, 2016. 54p.

OH, J. M.; LEE, H. W.; KALIMUTHU, S.; GANGADARAN, P.; BAEK, S. H.; HAN, M. H.; HONG, C. M.; JEONG, S. Y.; LEE, S. W.; LEE, J.; AHN, B. C. Development of an athyroid mouse model using  $^{131}\text{I}$  ablation after preparation with a low-iodine diet. **Scientific Reports**, v.7, p.1–8, 2017.

ONGUN, M. Y.; ARSLAN, D.; GARRAPPA, R. Nonstandard finite difference schemes for a fractional-order Brusselator system. **Advances in Difference Equations**, v.102, n.2013, p.1–13, 2013.

PAGE, K. M. Mathematical modelling of tumour dormancy. **Mathematical Modelling of Natural Phenomena**, v.4, n.3, p.68–96, 2009.

PAGE, K. M.; UHR, J. W. Mathematical models of cancer dormancy. **Leukemia & Lymphoma**, v.46, n.3, p.313–327, 2005.

PARAMESWARAN, R.; BROOKS, S.; SADLER, G. P. Molecular pathogenesis of follicular cell derived thyroid cancers. **International Journal of Surgery**, v.8, p.186–193, 2010.

PARK, K. A review of modeling approaches to predict drug response in clinical oncology. **Yonsei Medical Journal**, v.58, p.1–8, 2016.

PERCUS, J. **Mathematical methods in immunology**. Providence: American Mathematical Society, 2010. 112p.

PETRÁS, I. Stability of fractional-order systems with rational orders: a survey. **Fractional Calculus & Applied Analysis**, v.12, n.3, p.260–298, 2009.

PITOIA, F. Response to sorafenib treatment in advanced metastatic thyroid cancer. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.58, n.1, p.37–41, 2014.

PITOIA, F.; JERKOVICH. Selective use of sorafenib in the treatment of thyroid cancer. **Drug Design, Development and Therapy**, v.10, p.1119–1131, 2016.

PODLUBNY, I. **Fractional differential equations: an introduction to fractional derivatives, fractional differential equations, to methods of their solution and some of their applications**. Elsevier, 1998. 198p.

PODLUBNY, I. Geometric and physical interpretation of fractional integration and fractional differentiation. **arXiv preprint math/0110241**, 2001.

POPOLIN, C. P. **Efeitos antitumorais e antimetastáticos de novos complexos de rutênio em células de câncer de mama**. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), 2016.

PREZIOSI, L. **Cancer modelling and simulation**. New York: Chapman & Hall/-CRC, 2003. 452p.

PROVATOPOULOU, X.; GEORGIADOU, D.; SERGENTANIS, T. N.; KALOGERA, E.; SPYRIDAKIS, J.; GOUNARIS, A.; ZOGRAFOS, G. N. Interleukins as markers of inflammation in malignant and benign thyroid disease. **Inflammation Research**, v.63, n.8, p.667–674, 2014.

QUEEN, C.; SCHNEIDER, W.; SELICK, H.; PAYNE, P.; LANDOLFI, N.; DUNCAN, J.; AVDALOVIC, N.; LEVITT, M.; JUNGHANS, R.; WALDMANN, T. A humanized antibody that binds to the interleukin 2 receptor. **Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) USA**, v.86, p.10029–10033, 1989.

RIBEIRO, A. **Dormência do câncer: modelos matemáticos e simulações numéricas**. Dissertação de mestrado. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), 2017.

RIVERO, M.; ROGOSIN, S.; MACHADO, J.; TRUJILLO, J. Stability of fractional order systems. **Mathematical Problems in Engineering**, v.2013, n.356215, p.1–14, 2013.

RODIA, R.; MARINI, S.; PANI, F.; BOI, F.; MARIOTTI, S. Embolization of iliac metastasis during lenvatinib treatment in patient with advanced Hürthle cell thyroid carcinoma. **Future Oncology**, v.15, n.24, p.35–40, 2019.

RODRIGUES, D.; MANCERA, P.; CARVALHO, T.; GONÇALVES, L. A mathematical model for chemoimmunotherapy of chronic lymphocytic leukemia. **Applied Mathematics and Computation**, v.349, p.118–133, 2019.

ROSKOSKI, R. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors. **Pharmacological Research**, v.144, p.19–50, 2019.

RUGGIERI, M.; FUMAROLA, A.; STRANIERO, A.; MAIUOLO, A.; COLETTA, I.; VELTRI, A.; DI FIORE, A.; TRIMBOLI, P.; GARGIULO, P.; M, G.; D’ARMIENTO, M. The estimation of the thyroid volume before surgery: an impor-

tant prerequisite for minimally invasive thyroidectomy. **Langenbeck's Archives of Surgery**, v.393, p.721–724, 2008.

DU RUSQUEC, P.; DE CALBIAC, O.; ROBERT, M.; CAMPONE, M.; FRENEL, J. S. Clinical utility of pembrolizumab in the management of advanced solid tumors: an evidence-based review on the emerging new data. **Cancer Management and Research**, v.11, p.4297–4312, 2019.

SABATIER, J.; AGRAWAL, O. P.; TENREIRO MACHADO, J. A. **Advances in fractional calculus: theoretical developments and applications in physics and engineering**. New York, USA: Springer, 2007. 568p.

SATO, T.; OMURA, M.; SAITO, J.; HIRASAWA, A.; KAKUTA, Y.; WAKABAYASHI, Y.; NISHIKAWA, T. Neutrophilia associated with anaplastic carcinoma of the thyroid: production of macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) and interleukin-6. **Thyroid**, v.10, n.12, p.1113–1118, 2000.

SAUDEMONT, A.; QUESNEL, B. In a model of tumor dormancy, long-term persistent leukemic cells have increased B7-H1 and B7.1 expression and resist CTL-mediated lysis. **Blood**, v.104, p.2124–2133, 2004.

SCALAS, E.; GORENFLO, R.; MAINARDI, F. Fractional calculus and continuous-time finance. **Physica A**, v.284, n.1, p.376–384, 2000.

SCHANK, J.; TWARDY, C. Mathematical Models. In: BOWLER, P.; PICKSTONE, J., (Ed.), **The Cambridge History of Science**, p.416-431. Cambridge University Press, 2009.

SCHICHL, H. Models and the history of modeling. In: KALLRATH, J., (Ed.), **Modeling Languages in Mathematical Optimization**, p.25-36. Springer: Boston, 2004.

SCHLUMBERGER, M.; TAHARA, M.; WIRTH, L. J.; ROBINSON, B.; BROSE, M. S.; ELISEI, R.; HABRA, M. A.; NEWBOLD, K.; SHAH, M. H.; HOFF, A.; GIA-

NOUKAKIS, A. G.; KIYOTA, N.; TAYLOR, M. H.; KIM, S.-B.; KRZYNOWSKA, M. K.; DUCTUS, C. E.; LAS HERAS, B.; ZHU, J.; SHERMAN, S. I. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. **The New Journal of Medicine**, v.372, p.621–630, 2015.

SEER. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Disponível em <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>, 2019. Acesso em 31 de Janeiro de 2019.

SHERWOOD, L. **Human physiology: from cells to systems**. California: Cengage Learning, 2008. 955p.

SILVA, J.; RIBEIRO, A.; CAMARGO, R.; MANCERA, P.; SANTOS, F. Stability analysis and numerical simulations via fractional calculus for tumor dormancy models. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, v.72, p.528–543, 2019.

SOTOLONGO-COSTA, O.; MOLINA, L. M.; PEREZ, D. R.; ANTORANZ, J. C.; REYES, M. C. Behavior of tumors under nonstationary therapy. **Physica D**, v.178, p.242–253, 2003.

STANFIELD, C. L. **Principles of human physiology**. San Francisco: Benjamin-Cummings, 2013. 817p.

STEPHENS, P.; SUTHERLAND, W. Consequences of the Allee effect for behaviour, ecology and conservation. **Trends in Ecology & Evolution**, v.14, n.10, p.401–405, 1999.

STEPHENS, P.; SUTHERLAND, W.; FRECKLETON, R. What is the Allee effect? **Oikos**, v.85, p.185–190, 1999.

TANAKA, T.; NARAZAKI, M.; KISHIMOTO, T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v.6, n.10, p.1–16, 2014.

TARASOV, V. E. Generalized memory: fractional calculus approach. **Fractal and Fractional**, v.2, n.23, p.1–17, 2018.

TAVARES, C.; COELHO, M.; ELOY, C.; MELO, M.; DA ROCHA, A.; PESTANA, A.; BATISTA, R.; FERREIRA, L.; RIOS, E.; SELMI-RUBY, S.; CAVADAS, B.; PEREIRA, L.; SOBRINHO SIMÕES, M.; SOARES, P. NIS expression in thyroid tumors, relation with prognosis clinicopathological and molecular features. **Endocrine Connections**, v.7, n.1, p.78–90, 2018.

TAVASSOLI, M. H.; TAVASSOLI, A.; RAHIMI, M. R. O. The geometric and physical interpretation of fractional order derivatives of polynomial functions. **Differential Geometry-Dynamical System**, v.15, p.93–104, 2013.

TAVAZOEI, M. S.; HAERI, M. A note on the stability of fractional order systems. **Mathematics and Computers in Simulation**, v.79, p.1566–1576, 2009.

TAVONI, R. **Modelos fracionários de terapia gênica para o tratamento do câncer**. Tese de doutorado. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), 2019.

TAYLOR, B.; THOMPSON, A. **The international system of units (SI)**. Washington: NIST special publication 330, National Institute of Standards and Technology, 2008. 97p.

TIRRÒ, E.; MARTORANA, F.; ROMANO, C.; VITALE, S.; MOTTA, G.; DI GREGORIO, S.; MASSIMINO, M.; PENNISI, M.; STELLA, S.; PUMA, A.; GIANÌ, F.; RUSSO, M.; MANZELLA, L.; VIGNERI, P. Molecular alterations in thyroid cancer: from bench to clinical practice. **Genes**, v.10, n.9, p.1–33, 2019.

TOMASETTI, C.; LI, L.; VOGELSTEIN, B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. **Science**, v.355, n.6331, p.1330–1334, 2017.

TRAINO, A. C.; DI MARTINO, F. A. Dosimetric algorithm for patient-specific  $^{131}\text{I}$  therapy of thyroid cancer based on a prescribed target-mass reduction. **Physics in Medicine & Biology**, v.51, p.6449–6456, 2006.

UGOLINI, C.; BASOLO, F.; PROIETTI, A.; VITTI, P.; ELISEI, R.; MICCOLI, P.; TONIOLO, A. Lymphocyte and immature dendritic cell infiltrates in differentiated, poorly differentiated, and undifferentiated thyroid carcinoma. **Thyroid**, v.17, n.5, p.389–393, 2007.

VIANNA, D.; CURIONI, O.; FRANÇA, L.; PAIVA, D.; POMPEU, B.; DEDIVITIS, R.; RAPOPORT, A. The histological rarity of thyroid cancer. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v.78, n.4, p.48–51, 2012.

VILAR, L. **Endocrinologia clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 1114p.

VILLAGELIN, D. G.; SANTOS, R. B.; ROMALDINI, J. H. Is diffuse and peritumoral lymphocyte infiltration in papillary thyroid cancer a marker of good prognosis? **Journal of Endocrinological Investigation**, v.34, n.11, p.e403–e408, 2011.

WARD, L. S. Immune response in thyroid cancer: widening the boundaries. **Scientifica**, v.2014, n.ID 125450, p.1–20, 2014.

WEBER, F. Lymphocytes and thyroid cancer: more to it than meets the eye? **Endocrine-Related Cancer**, v.21, n.3, p.C1–C5, 2014.

WEINBERG, S. H. Membrane capacitive memory alters spiking in neurons described by the fractional-order Hodgkin–Huxley model. **PLoS One**, v.10, n.5, p.1–27, 2015.

WEST, B. J. Fractal physiology and the fractional calculus: a perspective. **Frontiers in Physiology**, v.1, n.12, p.1–17, 2010.

WIDMAIER, E. P.; RAFF, H.; STRANG, K. T. **Vander's human physiology: the mechanisms of body function**. New York: McGraw-Hill Science, 2011. 800p.

WILKIE, K. P. A review of mathematical models of cancer-immune interactions in the context of tumor dormancy. In: ENDERLING, H.; ALMOG, N.; HLATKY, L., (Ed.), **Systems Biology of Tumor Dormancy**, Springer: New York, 2013.

WILKIE, K. P.; HAHNFELDT, P. Mathematical models of immune-induced cancer dormancy and the emergence of immune evasion. **Interface Focus**, v.3, n.20130010, p.1–13, 2013a.

WILKIE, K. P.; HAHNFELDT, P. Tumor-immune dynamics regulated in the microenvironment inform the transient nature of immune-induced tumor dormancy. **Cancer Research**, v.73, n.12, p.3534–3544, 2013b.

WILTSHIRE, J. J.; DRAKE, T. M.; UTTLEY, L.; BALASUBRAMANIAN, S. P. Systematic review of trends in the incidence rates of thyroid cancer. **Thyroid**, v.26, n.11, p.1541–1552, 2016.

WODARZ, D.; KOMAROVA, N. **Computational biology of cancer: lecture notes and mathematical modeling**. Singapore: World Scientific, 2005. 266p.

YEH, A.; RAMASWAMY, S. Mechanisms of cancer cell dormancy-another hallmark of cancer? **Cancer Research**, v.75, n.23, p.1–9, 2015.

YILDIRIM, E. A model for predicting outcomes in patients with differentiated thyroid cancer and model performance in comparison with other classification systems. **Journal of the American College of Surgeons**, v.200, n.3, p.378–392, 2005.

YILDIZ, T. A.; ARSHAD, S.; BALEANU, D. New observations on optimal cancer treatments for a fractional tumor growth model with and without singular kernel. **Chaos Solitons Fractals**, v.117, p.226–239, 2018a.

YILDIZ, T. A.; ARSHAD, S.; BALEANU, D. Optimal chemotherapy and immunotherapy schedules for a cancer-obesity model with Caputo time fractional derivative. **Preprint**, 2018b.

YOSHIDA, A.; ASACA, T.; MASUZAWA, C.; KAWAHARA, S.; YANOMA, S.; HARADA, M OKAMOTO, T. Production of cytokines by thyroid carcinoma cell lines. **Journal of Surgical Oncology**, v.55, n.2, p.104–107, 1994.

YU, H.; ZHANG, G.; JIN, Y.; HE, C.; WEI, T DI, N.; LI, S. Immune status in patients with thyroid carcinoma and its correlation with clinicopathologic characteristics. **Biomedical Research**, v.28, n.16, p.7286–7294, 2017.

YU, R.; PERDIKARIS, P.; KARNIADAKIS, G. E. Fractional modeling of viscoelasticity in 3D cerebral arteries and aneurysms. **Journal of Computational Physics**, v.323, p.219–242, 2016.

ZHANG, Q.; LIU, H.; WANG, H.; LU, M.; MIAO, Y.; DING, J.; LI, H.; GAO, X.; SUN, S.; ZHENG, J. Lenvatinib promotes antitumor immunity by enhancing the tumor infiltration and activation of NK cells. **American Journal of Cancer Research**, v.9, n.7, p.1382–1395, 2019.

ZHENG, R.; CHEN, G.; LI, X.; WEI, X.; LIU, C.; DERWAHL, M. Effect of IL-6 on proliferation of human thyroid anaplastic cancer stem cells. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v.12, n.11, p.3992–4001, 2019.

ZHURAVKOV, M. A.; ROMANOVA, N. S. Review of methods and approaches for mechanical problem solutions based on fractional calculus. **Mathematics and Mechanics of Solids**, v.21, n.5, p.595–620, 2014.

ZIBAEI, S.; NANJOO, M. A nonstandard finite difference scheme for solving fractional-order model of HIV-1 infection of CD4<sup>+</sup>T cells. **Iranian Journal of Mathematical Chemistry**, v.6, n.2, p.169–189, 2015.