

MODELAGEM COMPUTACIONAL DO CRESCIMENTO TUMORAL MAMÁRIO.

Daniela Schimitz de Carvalho¹, Maximiliano Ribeiro Guerra², Luis Paulo da Silva Barra³, Rafael Alves Bonfim de Queiroz⁴.

¹ Mestre em Modelagem Computacional pela UFJF, Facig, dani_schimitz@hotmail.com

² Doutor em Saúde Coletiva pela UERJ, UFJF, guerramr@hotmail.com

³ Doutor em Engenharia Civil pela UFRJ, UFJF, luis.barra@ufff.edu.br

⁴ Doutor em Modelagem Computacional pelo LNCC, UFJF, rafael.bonfim@ice.ufff.br

Resumo- O câncer mamário acomete milhões de mulheres no mundo a cada ano, sendo considerado um problema de saúde pública mundial. No Brasil, esta patologia também se destaca como a primeira nas taxas de incidência e mortalidade entre os cânceres no sexo feminino. Neste trabalho, descrevem-se alguns modelos matemáticos populacionais clássicos que consideram a população tumoral com constituição celular homogênea. Além disso, estes modelos foram implementados computacionalmente e realizadas simulações numéricas comparando os resultados obtidos com dados experimentais *in vitro* extraídos de outros trabalhos. Os resultados obtidos foram discutidos, e mostraram que o modelo de Gompertz não apresentou um melhor comportamento comparado ao conjunto de dados experimentais analisados.

Palavras-chave: Câncer de mama, Modelagem Computacional, Modelagem Matemática.

Área do Conhecimento: Ciências exatas e da terra, Ciências da Saúde.

1 INTRODUÇÃO

Por mais de 60 anos, estudos biológicos abordam o crescimento tumoral e constituem o propósito de muitos pesquisadores que realizam trabalhos com extensivas investigações experimentais. No entanto a compreensão da origem do câncer, do seu microambiente, e da sua evolução são questões ainda não bem elucidadas. Independentemente da complexidade da cinética do crescimento tumoral, alguns modelos matemáticos podem explicitar leis relativamente simples desta patologia (BENZEKRY et al., 2014).

Os modelos matemáticos surgem como uma forma de representação das características de um fenômeno estudado, através da linguagem matemática, que possibilita manter o possível da complexidade e tornar este problema mais tratável (VELTREN, 2009). A modelagem matemática oferece uma vasta gama de possibilidades na representação de diversos fenômenos, oriundos das mais diversas áreas de conhecimento (BENZEKRY et al., 2014). Os modelos fenomenológicos ou empíricos são equações oriundas de ajustes a dados experimentais de células tumorais (VELTREN, 2009). Estes modelos permitem após sua implementação, simular e acompanhar simplificada e os complexos processos biológicos envolvidos na evolução tumoral (ENDERLING and CHAPLAIN, 2014).

Entende-se por câncer um grupo de doenças caracterizadas pela divisão celular descontrolada e pela capacidade de invadir estruturas orgânicas. Consideradas em conjunto são um problema de saúde pública mundial, estando entre as principais causas de morbidade e mortalidade do mundo (SIEGEL et al., 2015, WHO, 2017). No cenário mundial o câncer mamário corresponde à principal causa morte entre as mulheres, com um número estimado com dados do ano de 2012 1,7 milhões de novos casos e 522 mil mortes por esta doença (TORRE et al., 2015). Segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), no Brasil foram estimados 57.960 novos casos para o ano de 2016, tendo sido registrados 14.388 óbitos no ano de 2013 (BRASIL, 2017).

O câncer mamário é um dos principais problemas de saúde pública da mulher, e se destaca por sua elevada incidência e altas taxas de mortalidade, principalmente em países subdesenvolvidos. O impacto epidemiológico desta doença se caracteriza pela sua elevada incidência no sexo feminino e pelo seu maior risco de óbitos nos diagnósticos tardios (CINTRA, 2012). Considerando a

importância do câncer mamário no âmbito da saúde coletiva mundial e nacional, tornam-se necessários estudos que permitam a compreensão do seu desenvolvimento.

Neste contexto, muitos trabalhos envolvendo modelos matemáticos com análises qualitativas e quantitativas relativas a dados *in vitro*, *in vivo* e de ensaios clínicos, vêm sendo desenvolvidos visando aumentar o entendimento sobre a evolução desta patologia. Além disto, estes modelos podem agregar novas formas de descrição do avanço tumoral, pois a modelagem matemática tumoral gera uma grande perspectiva em assimilar as complexas relações biológicas envolvidas no avanço da doença, e posteriormente poderá oferecer modelos eficientes para a previsão do comportamento tumoral ao longo do tempo (BENZEKRY et al., 2014). Sendo assim, o objetivo geral deste trabalho consiste em estudar e compreender os principais aspectos da dinâmica da proliferação tumoral mamária através do estudo, da implementação e da simulação computacional de alguns modelos matemáticos fenomenológicos mais usuais e simples existentes na literatura. Tais como o conceituado modelo empírico Gompertz (GOMPERTZ, 1825), empregado para descrever o crescimento tumoral de dados experimentais em 1964 (LAIRD, 1964).

2 METODOLOGIA

A aplicação de modelos com conceitos matemáticos simples para fenômenos populacionais de células tumorais descritos por EDOs ajustam-se bem aos dados experimentais observados (EDELSTEIN-KESHET, 1988). As origens destes modelos populacionais estão associadas aos nomes de Malthus (MALTHUS, 1798), Verhulst (VERHULST, 1838), Montroll (GOEL MAITRA and MONTROLL, 1971) e Gompertz (GOMPERTZ, 1825). Tais modelos tratam do crescimento de uma única espécie de população, e a variável de interesse é o número ou volume de células tumorais (EDELSTEIN-KESHET, 1988).

No intuito de compreender um pouco da complexa dinâmica do crescimento tumoral mamário, selecionamos modelos matemáticos fenomenológicos populacionais: Verhulst, Montroll e Gompertz, afim de assimilar as singularidades destes, correlacionando com as características biológicas envolvidas na progressão tumoral ao longo do tempo. As simulações numéricas destes modelos foram obtidas a partir de códigos desenvolvidos e implementados no ambiente Python 2.7, tendo sido utilizados diversos pacotes: Numpy, PyDDE, Scipy e Matplotlib.

Para comparar e validar os dados simulados foram extraídos os pontos dos resultados numéricos e experimentais dos trabalhos de Liu (LIU et al, 2013) e Hinow (HINOW et al., 2007) usando o programa gratuito G3data.

Modelagem Matemática

A estratégia geralmente utilizada para modelar um fenômeno é diminuir a complexidade existente por meio de simplificações que se justificam na medida que o modelo resultante continue servindo ao seu propósito de ajudar a compreender e solucionar problemas (VELTREN, 2009). Pois, os modelos matemáticos não necessitam levar em conta todos os fenômenos envolvidos na patologia para servirem como ferramenta útil, pois estas previsões levam a progressos empíricos e teóricos. No entanto, uma das partes mais difíceis do processo de modelagem é escrever as equações matemáticas que representam um fenômeno, partindo de hipóteses simples e avançando para as hipóteses mais específicas através de adaptações e sofisticções das equações do modelo (EDELSTEIN-KESHET, 1988).

O processo de crescimento populacional celular tumoral mamário pode ser modelado simplificadamente usando apenas uma EDO. Através de modelos que representam o comportamento macroscópico da proliferação celular por meio de uma variável de interesse. Porém, existe uma grande dificuldade em estimar o tamanho tumoral devido às variações celulares existentes dentro do tumor, quando se proliferam ou morrem. A evolução populacional celular tumoral pode ser representada pela relação (EDELSTEIN-KESHET, 1988; ENDERLING and CHAPLAIN, 2014):

A variação do número de células vivas ao longo de um intervalo de tempo é igual à diferença entre o número de células criadas e mortas ao longo do intervalo de tempo.

O crescimento tumoral intrínseco depende do número de células que se reproduzem e morrem em um intervalo de tempo Δt , que pode representar uma fração da duração do tempo do ciclo celular e da apoptose celular (ENDERLING and CHAPLAIN, 2014). Para melhor denotar a relação acima dois parâmetros são introduzidos:

$$\text{Variação do número de células} = n(N(t)) \Delta t - m(N(t)) \Delta t,$$

em que n e m são parâmetros positivos e respectivamente associados à reprodução e à morte celular, onde o evento proliferativo aumenta o número de células e o evento de apoptose celular diminui o número de células (ENDERLING and CHAPLAIN, 2014).

Considerando que o número de células (N) pode variar continuamente ao longo do tempo, chegamos a seguinte EDO:

$$dN(t)/dt = (n - m) N(t).$$

Esta equação pode ser empregada para descrever matematicamente, na média, os fenômenos de crescimento populacional das células tumorais, ou seja, pode representar a taxa de variação da população celular neoplásica no interior do tumor ao longo do tempo (EDELSTEIN-KESHET, 1988; ENDERLING and CHAPLAIN, 2014).

Podemos reduzir o número de parâmetros da Equação acima agrupando n e m em um único parâmetro, que pode ser considerado dependente do total da população N , onde consideramos $F(N) = n - m$. Substituindo esta função, temos:

$$dN(t)/dt = F(N) N(t),$$

onde $F(N)$ é uma função que representa a taxa de crescimento relativo tumoral (EDELSTEIN-KESHET, 1988; ENDERLING and CHAPLAIN, 2014).

Diferentes considerações podem levar a diferentes funções $F(N)$, que aplicadas na Equação base, que caracterizam os diversos modelos populacionais. Como os modelos apresentados a seguir:

Modelo de Malthus: representação do crescimento populacional, em proporção geométrica. O modelo de Malthus considera a seguinte função $F(N) = \alpha$, em que α representa uma taxa de crescimento intrínseco celular constante (EDELSTEIN-KESHET, 1988; ENDERLING and CHAPLAIN, 2014). Substituindo a função do modelo de Malthus na Equação base, temos:

$$dN(t)/dt = \alpha N(t),$$

Neste trabalho vamos considerar $\alpha > 0$, o tempo inicial $t_0=0$, a população $N(t_0) = N_0$ a condição inicial, isto é, o número de células tumorais a princípio presentes no interior do tumor (EDELSTEIN-KESHET, 1988; ENDERLING and CHAPLAIN, 2014). A Equação do modelo de Malthus, e a condição inicial acima definem um problema de valor inicial (PVI), cuja solução é dada por:

$$N(t) = N_0 e^{\alpha t},$$

logo o número de células $N(t)$ apresenta um comportamento exponencial crescente se $\alpha > 0$, decrescente se $\alpha < 0$ e constante se $\alpha = 0$ dentro dos tumores sólidos (EDELSTEIN-KESHET, 1988).

O modelo de Malthus é conhecido como Lei de Malthus ou modelo exponencial. Este modelo é um dos modelos mais simples utilizados na modelagem tumoral fornecendo uma representação suficientemente precisa dos estágios iniciais avasculares (EDELSTEIN-KESHET, 1988; PREZIOSI, 2003). A equação de Malthus prediz um crescimento ilimitado não havendo restrições para este aumento tumoral, assumindo-se que todos os fatores vitais para a proliferação tumoral estão disponíveis em abundância (PREZIOSI, 2003). Como se sabe, a duplicação celular depende do fornecimento de recursos vitais que são limitados, isto implica que α não é constante no tempo (EDELSTEIN-KESHET, 1988). Portanto esta discrepância entre o crescimento exponencial tumoral e capacidade de oferta dos elementos vitais não pode ser desprezada (PREZIOSI, 2003).

Modelo de Verhulst: consideração de que uma população não pode crescer geometricamente por um longo período, devido a limitações na disponibilidade de recursos naturais essenciais para sobrevivência (como espaço, alimentos), estas limitações se traduzem em uma capacidade de suporte do sistema, isto é, o crescimento populacional tende a se estabilizar ao longo do tempo (PREZIOSI, 2003). Estas alterações da taxa de crescimento intrínseco tumoral ao longo do tempo, podem ser atribuídas ao resultado da competição mútua entre as células tumorais N (por nutrientes, espaço e oxigênio, por exemplo). Estas variações podem ser representadas pela introdução de uma taxa de crescimento intrínseco, $F(N) = \alpha (1 - N(t) / K)$, que varia linearmente com o tamanho da população tumoral (BENZEKRY et al., 2014), dada por:

$$dN(t)/dt = \alpha N(t) (1 - N(t) / K),$$

onde o parâmetro K refere-se a capacidade de suporte do sistema biológico (ENDERLING and CHAPLAIN, 2014; PREZIOSI, 2003). A solução do PVI associada à Equação de Verhulst ao adotarmos as constantes α e $K > 0$, e a condição inicial $N(t_0) = N_0$, é dada por:

$$N(t) = K N_0 / N_0 + (K - N_0) e^{\alpha t}.$$

Este modelo é conhecido como modelo de crescimento logístico, e prevê o comportamento da proliferação tumoral de pequenos e grandes tumores, respectivamente com crescimento acelerado e reduzido ao se aproximar da capacidade de carga $N(t) = K$. Entretanto, para este modelo o ponto de inflexão da curva $d^2N(t) / dt^2 = 0$ corresponde à taxa de variação máxima da população tumoral ocorrer quando o número de células $N(t)$ atinge um valor igual à metade da capacidade de suporte, $K / 2$ (PREZIOSI, 2003). Nem sempre este comportamento é observado em dados experimentais, o que motiva a proposição de modelos mais flexíveis.

Modelo de Montroll: apresenta uma generalização do modelo de Verhulst, introduzindo um parâmetro β na função $F(N) = \alpha / \beta (1 - (N(t) / K)^\beta)$. Agora substituindo esta função, temos:

$$dN(t) / dt = (\alpha / \beta) N(t) (1 - (N(t) / K)^\beta),$$

onde β fornece a rapidez com a qual a saturação é alcançada (PREZIOSI, 2003). Ao considerarmos os valores constantes para os parâmetros α , β e $K > 0$, com condição inicial $N(t_0) = N_0$ para $t_0=0$, a solução deste PVI é dada por:

$$N(t) = K N_0 / N_0 + (K^\beta - N_0^\beta) e^{-\alpha t})^{1/\beta}.$$

Esta equação é conhecida como modelo logístico generalizado, e caracterizada pela sua maior flexibilidade associada ao parâmetro β que possibilita: um melhor ajuste aos dados experimentais devido ao ponto de inflexão de $N(t)$ ocorrer quando $N(t) = K (1 / 1 + \beta)^{1/\beta}$, isto é, depende do valor de β (BENZEKRY et al., 2014; PREZIOSI, 2003). É interessante perceber que a partir das alterações do valor de β , este modelo possibilita: a recuperação do modelo de Verhulst, quando utilizamos $\beta = 1$; e a obtenção do modelo de Gompertz, quando aplicamos o $\lim \beta \rightarrow 0+$ (PREZIOSI, 2003).

Modelo de Gompertz: corresponde ao mais amplamente aceito na oncologia clínica (EDELSTEIN-KESHET, 1988). Isto se dá devido ao seu bom ajuste aos dados em várias situações da oncologia médica e pela consequente capacidade de predição dessa patologia (BENZEKRY et al., 2014). A equação da curva de crescimento de Gompertz pode ser obtida ao aplicarmos o $\lim \beta \rightarrow 0+$ na função $F(N)$ do modelo logístico generalizado, onde extraímos a função $F(N) = -\alpha \ln (N(t) / K)$. Substituindo esta função, obtemos:

$$dN(t) / dt = -\alpha N(t) \ln (N(t) / K).$$

em que esta equação representa uma das formas do modelo de Gompertz (EDELSTEIN-KESHET, 1988). A equação de Gompertz se comporta com um crescimento inicial aproximadamente exponencial seguido por um ponto de inflexão e posterior convergência para um volume máximo de crescimento tumoral, K ; ela fornece um ajuste satisfatório para os dados experimentais de crescimento de tumores avasculares e vasculares; e permite previsões mais realistas destes modelos matemáticos (EDELSTEIN-KESHET, 1988; PREZIOSI, 2003). O modelo de Gompertz tem solução analítica, considerando $N(0) = N_0$, com $N_0 > 0$ (BENZEKRY et al., 2014; EDELSTEIN-KESHET, 1988), dada por:

$$N(t) = N_0 e^{N_0/\alpha} (1 - e^{-\alpha t}).$$

No momento atual, o modelo de Gompertz fundamenta a base da modelagem matemática da cinética proliferativa de tumores sólidos, incluindo os cânceres mamários. Assim, muitos esforços foram documentados na literatura para compreender os mecanismos modelados por esta equação, surgindo muitos modelos ao longo do tempo que consideram a função de crescimento de Gompertz, originando novos modelos que abordam a dinâmica de proliferação, bem como a descrição e a predição do tamanho tumoral (BENZEKRY et al., 2014).

Portanto, os modelos empíricos baseados na dinâmica populacional celular tumoral, desfrutaram de vários graus de sucesso quando aplicados a dados experimentais. Entretanto, um ponto fraco comum nestes modelos é descrever por uma única EDO a taxa de crescimento do tumor

desprezando a heterogeneidade celular e a distribuição espacial. A simplicidade destes modelos acabam gerando uma outra dificuldade, que é relacionar os valores dos seus parâmetros com o comportamento individual celular (PREZIOSI, 2003).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados numéricos dos modelos populacionais de: Malthus (MALTHUS, 1798), Verhulst (VERHULST, 1838), Montroll (GOEL MAITRA and MONTROLL, 1971) e Gompertz (GOMPERTZ, 1825) foram comparados com os dados experimentais extraídos dos artigos de Hinow e colaboradores (HINOW et al., 2007), e Liu e colaboradores (LIU et al., 2013). Estes resultados foram obtidos após simulação no ambiente Python usando método Simplex para facilitar o ajuste dos parâmetros, depois comparados aos dados experimentais dos respectivos trabalhos (HINOW et al., 2007; LIU et al., 2013).

Para verificação e análise dos modelos selecionados, qual melhor descreveria os comportamento dos dados experimentais, calculou-se o erro no teste computacional, onde fixamos o valor da condição inicial de cada modelo N_0 , no valor inicial de cada banco de dados experimentais, obtendo o melhor valor de cada parâmetro após simulação de otimização usando o método Simplex da biblioteca Optimize do pacote Scipy no ambiente computacional Python.

A Tabela 1 descreve o valor ótimo encontrado por este método computacional na tentativa de aproximação dos dados experimentais de Hinow e colaboradores (HINOW et al., 2007). Já a Tabela 2 apresenta o melhor valor de cada parâmetro de cada modelo após simulação por este método computacional com aproximação com os valores dos dados experimentais de Liu e colaboradores (LIU et al., 2013).

Tabela 1 - Relação dos melhores valores resultantes para cada parâmetro após as simulações de otimização de cada modelo populacional em aproximação dos dados experimentais de Hinow e colaboradores (HINOW et al., 2007).

Modelo	Valores dos parâmetros		
	N_0	α	β
Verhulst	20.000,00	1,03	
Montroll	20.000,00	6,50	7,62
Gompertz	20.000,00	0,30	

Fonte: Dados desta pesquisa.

Tabela 2 - Relação dos melhores valores resultantes para cada parâmetro após as simulações de otimização de cada modelo populacional em aproximação dos dados experimentais de Liu e colaboradores (LIU et al., 2013).

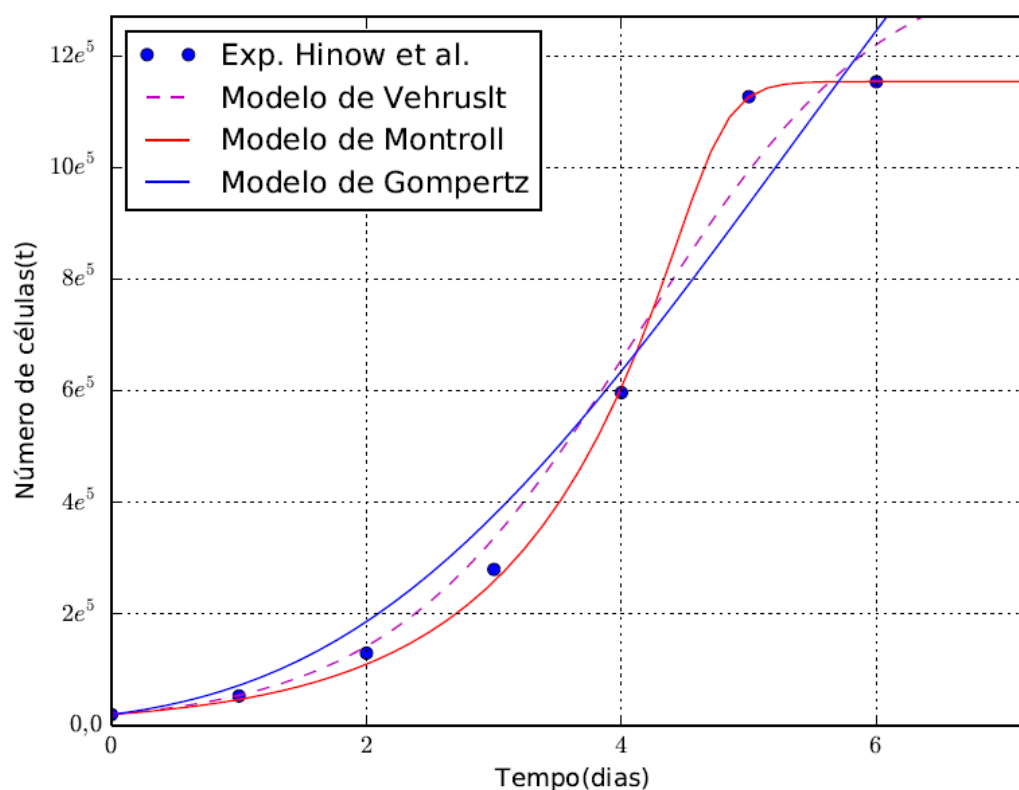
Modelo	Valores dos parâmetros		
	N_0	α	β
Verhulst	56.514,91	0,46	
Montroll	56.514,91	19,65	47,62
Gompertz	56.514,91	0,08	

Fonte: Dados desta pesquisa.

A curva de crescimento das células dos cânceres mamários, tanto in vivo, como in vitro e como em ensaios clínicos, apresentam aproximadamente o formato da curva de Gompertz (BENZEKRY et al., 2014; LIU et al., 2013). As Figuras 1 e 2 mostram o comportamento dos resultados das simulações dos modelos populacionais na tentativa de aproximação com os dados experimentais.

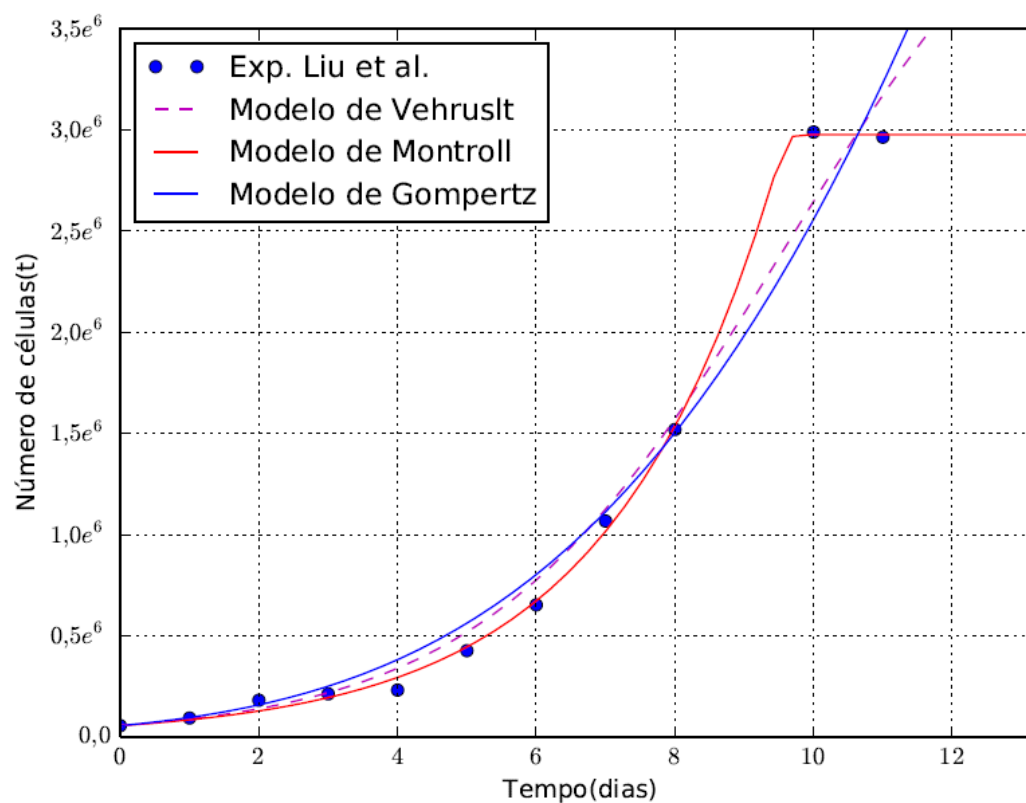
Porém, os resultados das simulações, assim como os obtidos experimentalmente, sobre os detalhes dos mecanismos naturais precisos que levam a este comportamento ainda permanecem parcialmente desconhecidos (LIU et al., 2013). Pois, um conjunto complexo de processos biológicos (englobando a regulação do crescimento, morte e controle do ciclo celular) cooperam para a expansão macroscópica do volume do tumor (BENZEKRY et al., 2014).

Figura 1- Comparação dos resultados numéricos dos modelos homogêneos com os dados experimentais de Hinow et al.



Fonte: Dados desta pesquisa.

Figura 2- Comparação dos resultados numéricos dos modelos homogêneos com os dados experimentais de Liu et al.



Fonte: Dados desta pesquisa.

As Figuras 1 e 2 mostram que o modelo de Montroll melhor representou o comportamento dos dois bancos de dados experimentais. Mesmo sabendo que ao longo do tempo muitos modelos se originaram da função de crescimento de Gompertz, abordando a dinâmica de proliferação tumoral (LAIRD, 1964), o efeito dos tratamentos anti-cancerígenos e o processo de metástases e da sobrevivência livre da doença (HANIN and BUNIMOVICH-MENDRAZITSKY, 2014), bem como a descrição e a predição do tamanho tumoral (BENZKRY et al., 2014).

Porém, os resultados obtidos na comparação destes modelos homogêneos, que consideram a população tumoral formada pelo mesmo tipo de células, apontou o modelo de Montroll, como o que melhor representa o comportamento do crescimento tumoral mamário. Como demonstrado na Tabela 3 dos resultados dos cálculos dos erros de cada modelo populacional simulado, na tentativa de aproximação com cada banco de dados.

Tabela 3 - Relação dos valores dos erros resultantes após cada simulação de otimização de cada modelo em comparação a cada banco de dados experimentais.

Modelo	Dados Hinow et al.	Dados Liu et al.
Verhuslt	411,61	672,01
Montroll	177,18	323,99
Gompertz	494,09	755,49

Fonte: Dados desta pesquisa.

4 CONCLUSÃO

Os modelos representam os processos do câncer referentes ao início do tumor, tumor primário, metástase, dormência e criação de sítios secundários. Um dos aspectos que tornam a modelagem matemática fundamental para a compreensão deste tipo de fenômeno se deve ao fato de que o curso natural desta patologia é impulsionado por microeventos e processos críticos relacionados à resposta do paciente ao tratamento que em grande parte não são variáveis clínicas observáveis (HANIN and BUNIMOVICH-MENDRAZITSKY, 2014).

Neste trabalho é apresentada uma revisão dos principais modelos populacionais que representam o crescimento tumoral desconsiderando a sua distribuição espacial. Inicialmente, buscou-se verificar entre os modelos (Malthus, Verhulst, Montroll, Gompertz) aquele que melhor reproduz o comportamento dos dados experimentais in vitro. Neste estudo, o modelo de Montroll forneceu resultados mais satisfatórios quando comparados com os dados experimentais, apresentando ajustes melhores do que os obtidos com o consagrado modelo de Gompertz.

5 REFERÊNCIAS

BENZKRY, S., et al. Classical mathematical models for description and prediction of experimental tumor growth. **PLoS computational biology, Public Library of Science**, v. 10, n. 8, p. e1003800, 2014.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva**. Tipos de cânceres. 2017. Rio de Janeiro: INCA. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>. Acesso em: 22 out 2017.

CINTRA, J. R. D. **Sobrevida e fatores associados em pacientes com câncer de mama, com diagnóstico entre 2003 e 2005 no município de Juiz de Fora - Minas Gerais**. 2012. 195f. Tese (Doutorado em Saúde Brasileira) - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, 2012.

ENDERLING, H. and CHAPLAIN, M. A. Mathematical modeling of tumor growth and treatment. **Current pharmaceutical design, Bentham Science Publishers**, v. 20, n. 30, p. 4934-4940, 2014.

EDELSTEIN-KESHET, L. Mathematical models in biology. [S.l.]: **Siam**, 1988. v. 46.

GOMPERTZ, B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies. **Philosophical transactions of the Royal Society of London**, JSTOR, p. 513-583, 1825.

GOEL, N. S.; MAITRA, S. C. and MONTROLL, E. W. On the volterra and other nonlinear models of interacting populations. **Reviews of modern physics**, APS, v. 43, n. 2, p. 231, 1971.

HANIN, L. and BUNIMOVICH-MENDRAZITSKY, S. Reconstruction of the natural history of metastatic cancer and assessment of the effects of surgery: Gompertzian growth of the primary tumor. **Mathematical biosciences**, Elsevier, v. 247, p. 47-58, 2014.

HINOW, P. et al. Theoretical biology and medical modelling. **Theoretical Biology and Medical Modelling**, v. 4, p. 14, 2007.

LAIRD, A. K. Dynamics of tumour growth. **British journal of cancer**, Nature Publishing Group, v. 18, n. 3, p. 490, 1964.

LIU, X. et al. Nonlinear growth kinetics of breast cancer stem cells: Implications for cancer stem cell targeted therapy. **Sci. Rep., Macmillan Publishers Limited**. All rights reserved, v. 3, p. - , ago. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/srep02473i>.

MALTHUS, T. R. An Essay on the Principle of Population An Essay on the Principle of Population, as it Affects the Future Improvement of Society with Remarks on the Speculations of Mr. Godwin, M. Condorcet, and Other Writers. [S.l.]: **Printed for J. Johnson, in St. Paul's Church-Yard**, 1798.

PREZIOSI, L. Cancer modelling and simulation. [S.l.]: **CRC Press**, 2003.

SIEGEL, R. L., et al. Cancer statistics, 2015. **CA: a cancer journal for clinicians**, Wiley Online Library, v. 65, n. 1, p. 5-29, 2015.

TORRE, L. A. et al. Global cancer statistics, 2012. **CA: a cancer journal for clinicians**, Wiley Online Library, v. 65, n. 2, p. 87-108, 2015.

VERHULST, P.-F. Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement. correspondance mathématique et physique publiée par a. **Quetelet**, v. 10, p. 113-121, 1838.

VELTEN, K. Mathematical modeling and simulation: introduction for scientists and engineers. [S.l.]: **John Wiley & Sons**, 2009.

WHO. Cancer. 2017. **World Health Organization**. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/i>. Acesso em 22 out 2017.