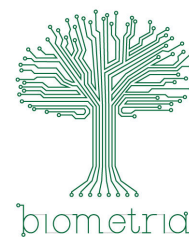


RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 21/02/2024.



Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Instituto de Biociências – Câmpus de Botucatu
Programa de Pós-graduação em Biometria



Modelagem matemática de células tumoriais mamárias sob efeito de quimioterapia

Maria Eliza Antunes

Botucatu
2022

Maria Eliza Antunes

Modelagem matemática de células tumorais mamárias sob efeito de quimioterapia

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biometria da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera

Botucatu
2022

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

Antunes, Maria Eliza.

Modelagem matemática de células tumorais mamárias sob efeito de quimioterapia / Maria Eliza Antunes. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Paulo Fernando de Arruda Mancera
Capes: 90100000

1. Mamas - Câncer - Tratamento. 2. Quimioterapia.
3. Equações diferenciais ordinárias. 4. Equações diferenciais - Soluções numéricas.

Palavras-chave: Câncer de mama; Equações diferenciais ordinárias; Estimação de parâmetros.

*Aos meus pais, Lucélia e Ademilson,
pelo amor incondicional,
por todo incentivo e apoio durante todos esses anos,
dedico-lhes este trabalho.*

Agradecimentos

Aos meus pais, Ademilson e Lucélia, e meu irmão Willian. Se consegui chegar até aqui, foi graças ao apoio e amor que tive por parte de vocês. Esse trabalho é uma conquista nossa!

Ao Samuel, meu melhor parceiro e companheiro nessa aventura, por sempre acreditar em mim, me apoiar e também me fazer desacelerar quando necessário. Se cheguei até aqui, é porque tive você ao meu lado.

Aos meus queridos amigos, sejam os de infância até aqueles que tive o prazer de conhecer e conviver na pós-graduação. Quem tem um amigo tem tudo, e já dizia Milton Nascimento: “amigo é coisa pra se guardar no lado esquerdo do peito, mesmo que o tempo e a distância, digam não”.

Ao Prof. Dr. Paulo Mancera, por ter aceitado me orientar e por toda a paciência e disponibilidade durante esse período difícil, principalmente por conta da pandemia. Que venham muitos outros cafés, bate-papos e aprendizados. Obrigada pela oportunidade de ter aprendido além da matemática com você.

A todos os meus professores, que me transmitiram conhecimento dentro e fora da sala de aula desde o ensino básico até a pós-graduação. Admiro muito todos vocês.

Aos funcionários do Departamento de Bioestatística e da Seção Técnica de Pós-Graduação, pelos serviços prestados e acolhimento durante esses dois anos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Biometria, por todo o acolhimento, ensinamentos e oportunidades.

À Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

A todos aqueles que sempre torceram e vibraram pelas minhas conquistas.

Entendimento é, afinal de contas, aquilo sobre o que versa a ciência - e a ciência é muito mais do que meros cálculos computacionais realizados mecanicamente.

Roger Penrose

Resumo

O câncer de mama é o mais diagnosticado no mundo segundo dados da Organização Mundial da Saúde, além de ser o mais incidente em todas as regiões brasileiras. Entre os principais fatores de risco para seu desenvolvimento estão a idade, idade da menarca e da menopausa, obesidade, exposição à radiação, localização geográfica, hereditariedade, mutações genéticas e níveis de estrogênio. Modelos matemáticos podem fornecer contribuições fundamentais para a pesquisa do câncer, auxiliando no entendimento dos mecanismos envolvidos nos processos de crescimento tumoral, angiogênese, protocolos terapêuticos, entre outros. Neste trabalho, propusemos dois modelos matemáticos de equações diferenciais ordinárias relacionados ao câncer de mama. O primeiro modelo buscou descrever, utilizando dados experimentais, o crescimento de duas linhagens celulares de câncer de mama, MCF-7 e MDA-MB-231, sob tratamento com paclitaxel e citrato de ródio (II). Foi possível realizar análise de estabilidade local e estimar os parâmetros relacionados ao crescimento das células cancerosas e a eficiência dos tratamentos nessas células. O segundo modelo proposto, adimensional, levou em conta a competição entre células normais, cancerosas e imunes, além do tratamento quimioterápico, para avaliar o impacto do estrogênio na dinâmica tumoral. Foi possível realizar uma análise de estabilidade local para impor condições de estabilidade do sistema. Além disso, através de simulações numéricas considerando cenários de tratamento quimioterápico com administração contínua e em ciclos, foi possível observar as situações descritas pelos pontos de equilíbrio e o impacto do nível de estrogênio circulante nas respectivas populações celulares.

Palavras-chave: Câncer de mama, Equações diferenciais ordinárias, Estimação de parâmetros.

Abstract

Breast cancer is the most diagnosed cancer in the world according to data from the World Health Organization, being the most incident in all Brazilian regions. Among the main risk factors for its development are age, menarche and menopause age, obesity, exposure to radiation, geographic location, heredity, genetic mutations, and estrogen levels. Mathematical models can provide fundamental contributions to cancer research, helping in the understanding of the mechanisms involved in the processes of tumor growth, angiogenesis, and therapeutic protocols, among others. In this work, we proposed two mathematical models of ordinary differential equations related to breast cancer. The first model sought to describe, using experimental data, the growth of two breast cancer cell lines, MCF-7 and MDA-MB-231, under treatment with paclitaxel and rhodium citrate (II). It was possible to estimate the parameters related to the growth of cancer cells and the efficiency of treatments on these cells. The second proposed model took into account the competition between normal, cancerous and immune cells, in addition to chemotherapeutic treatment, to evaluate the impact of estrogen on tumor dynamics. It was possible to perform a local stability analysis to impose stability conditions on the system. In addition, through numerical simulations considering chemotherapy treatment scenarios with continuous and cyclic administration, it was possible to observe the situations described by the equilibrium points and the impact of the circulating estrogen level on the respective cell populations.

Keywords: Breast cancer, Ordinary differential equations, Parameter estimation.

Lista de figuras

Figura 1 – Representação dos <i>hallmarks</i> do câncer propostos por Hanahan e Weinberg (2000) (três primeiras colunas, da esquerda para a direita) e Hanahan e Weinberg (2011) (última coluna). Criado com BioRender.com	2
Figura 2 – Principais modalidades terapêuticas utilizadas para o tratamento do câncer. .	6
Figura 3 – Estrutura da glândula mamária, adaptado de ACS (2019b). Criado com BioRender.com.	9
Figura 4 – Representação de um ducto da glândula mamária. Criado com BioRender.com.	10
Figura 5 – Representação de um ducto saudável, com carcinoma ductal <i>in situ</i> e carcinoma ductal invasivo. Criado com BioRender.com	18
Figura 6 – Classificações do câncer de mama do ponto de vista molecular e histológico.	20
Figura 7 – Origem e vias relacionadas de diferentes tipos de tumores de mama triplo-negativos e tipo <i>basal-like</i> . Adaptado de (RUIJTER et al., 2011).	22
Figura 8 – Ajuste de curva do crescimento populacional da linhagem MDA-MB-231 com dados experimentais de tratamento com paclitaxel $q = 0,05\mu\text{M}$ considerando $N(0) = 37500$ células/cm ² e $Q(0) = 0$	39
Figura 9 – Ajuste de curva do crescimento populacional da linhagem MDA-MB-231 com dados experimentais de tratamento com citrato de ródio (II) $q = 500\mu\text{M}$ e considerando $N(0) = 37500$ células/cm ² e $Q(0) = 0$	40
Figura 10 – Ajuste de curva do crescimento populacional da linhagem MCF-7 com dados experimentais disponíveis em Carneiro et al. (2011), tratada com paclitaxel $q = 50\mu\text{M}$ e considerando $N(0) = 227699,4$ células/cm ² e $Q(0) = 0$	41
Figura 11 – Ajuste de curva do crescimento populacional da linhagem MCF-7 com dados experimentais disponíveis em Carneiro et al. (2011), tratada com citrato de ródio (II) $q = 500\mu\text{M}$ e considerando $N(0) = 329326$ células/cm ² e $Q(0) = 0$	42
Figura 12 – População de células normais, cancerosas e imunes para diferentes valores de π_1 na situação descrita pelo ponto de equilíbrio P_1 . Condições iniciais: $H(0) = 1$, $T(0) = 10^{-5}$, $I(0) = 1,379310345$, $Q(0) = 0$ e $E(0) = 0,5$	59
Figura 13 – População de células normais, cancerosas e imunes para diferentes valores de π_1 na situação descrita pelo ponto de equilíbrio P_2 . Condições iniciais: $H(0) = 1$, $T(0) = 10^{-5}$, $I(0) = 1,379310345$, $Q(0) = 0$ e $E(0) = 2,0$	60
Figura 14 – População de células normais, cancerosas e imunes para diferentes valores de π_1 na situação descrita pelo ponto de equilíbrio P_3 . Condições iniciais: $H(0) = 1$, $T(0) = 10^{-5}$, $I(0) = 1,379310345$, $Q(0) = 0$ e $E(0) = 0,5$	61
Figura 15 – População de células normais, cancerosas e imunes para diferentes valores de π_1 na situação descrita pelo ponto de equilíbrio P_4 . Condições iniciais: $H(0) = 1$, $T(0) = 10^{-5}$, $I(0) = 1,379310345$, $Q(0) = 0$ e $E(0) = 0,5$	62

Figura 16 – População de células normais e cancerosas sob tratamento quimioterápico em ciclos para diferentes valores de π_1 . Condições iniciais: $H(0) = 1$, $T(0) = 10^{-5}$, $I(0) = 1,379310345$, $Q(0) = 0$ e $E(0) = 2,0$	63
Figura 17 – População de células normais e cancerosas sob tratamento quimioterápico em ciclos para diferentes valores de π_1 . Condições iniciais: $H(0) = 1$, $T(0) = 10^{-5}$, $I(0) = 1,379310345$, $Q(0) = 0$ e $E(0) = 2,0$	64
Figura 18 – População de células normais e cancerosas sob tratamento quimioterápico em ciclos para diferentes valores de π_1 . Condições iniciais: $H(0) = 1$, $T(0) = 10^{-5}$, $I(0) = 1,379310345$, $Q(0) = 0$ e $E(0) = 0,5$	64
Figura 19 – Comparação do modelo logístico ajustado aos dados reais de Kuznetzov et al. (1994). Fonte: de Pillis e Radunskaya (2002)	95
Figura 20 – Simulações do modelo para ambos os grupos. Na esquerda, todas as simulações individuais correspondentes a cada conjunto de parâmetros ajustados específicos do animal. Na direita, as curvas de crescimento médio (média $\pm$ erro padrão). Fonte: Benzekry et al. (2015).	96

Lista de tabelas

Tabela 1 – Principais diferenças entre os tumores benignos e malignos, baseado em INCA (2011).	2
Tabela 2 – Intervenções avaliadas para a detecção precoce e prevenção primária do câncer de mama, baseado em INCA (2015).	15
Tabela 3 – Valores utilizados e obtidos no processo de estimação utilizando dados da linhagem MDA-MB-231 tratada com $q = 0,05\mu\text{M}$ de paclitaxel.	38
Tabela 4 – Valores utilizados e obtidos no processo de estimação utilizando dados da linhagem MDA-MB-231 tratada com $q = 500\mu\text{M}$ de citrato de ródio (II).	39
Tabela 5 – Valores utilizados e obtidos no processo de estimação utilizando dados da linhagem MCF-7 tratada com $q = 50\mu\text{M}$ de paclitaxel.	40
Tabela 6 – Valores utilizados e obtidos no processo de estimação utilizando dados da linhagem MCF-7 tratada com $q = 500\mu\text{M}$ de citrato de ródio (II).	42
Tabela 7 – Resultados da análise de estabilidade local do modelo (4.1) utilizando os valores e parâmetros estimados dos tratamentos das linhagem MDA-MB-231 e MCF-7 com paclitaxel e citrato de ródio (II).	43
Tabela 8 – Parâmetros e respectivos significados.	46
Tabela 9 – Valores utilizados nas simulações.	60

Lista de abreviaturas e siglas

AEM	Autoexame das mamas
ACS	American Cancer Society
<i>BL1</i>	<i>Basal-like 1</i>
<i>BL2</i>	<i>Basal-like 2</i>
<i>BRCA1</i>	<i>Breast cancer 1</i>
<i>BRCA2</i>	<i>Breast cancer 2</i>
CDI	Carcinoma ductal invasivo
CLI	Carcinoma lobular invasivo
CDIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
CLIS	Carcinoma lobular <i>in situ</i>
CMF	Ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil
CMTN	Câncer de mama triplo negativo
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ECM	Exame clínico das mamas
EDF	Equação diferencial de ordem fracionária
EDO	Equação diferencial ordinária
EDP	Equação diferencial parcial
EGF	Fator de crescimento endotelial (<i>Endothelial growth factor</i>)
EQM	Erro quadrático médio
ER	Receptor de estrogênio (<i>Estrogen Receptor</i>)
HER2	Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano
IMC	Índice de massa corporal
IMQ	Imuno-histoquímica
INCA	Instituto Nacional do Câncer

LCM	Linfoma de células do manto
NK	Matadoras naturais (<i>Natural Killer</i>)
NIH	National Institutes of Health
OMS	Organização Mundial da Saúde
PARP	Inibidores de poli adenosina difosfato ribose polimerase
PR	Receptor de progesterona (<i>Progesterone Receptor</i>)
RMSE	Raiz do erro quadrático médio (<i>Root Mean Square Error</i>)
RLA	Receptor luminal andrógeno
RNM	Ressonância nuclear magnética
TRH	Terapia de reposição hormonal
UICC	Union for International Cancer Control
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular (<i>Vascular endothelial growth factor</i>)
VEGF-A	Fator de crescimento endotelial vascular A (<i>Vascular endothelial growth factor A</i>)
WHO	World Health Organization

Sumário

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Aspectos biológicos do câncer	1
1.2	Formas de tratamentos do câncer	5
1.3	Objetivos	8
2	O CÂNCER DE MAMA	9
2.1	A glândula mamária	9
2.2	O câncer de mama	10
2.3	Classificação do câncer de mama	16
2.4	Câncer de mama triplo negativo	20
3	MODELOS MATEMÁTICOS EM CÂNCER	25
3.1	Modelagem matemática do crescimento tumoral	25
3.2	Modelos matemáticos e o câncer de mama	29
4	MODELOS MATEMÁTICOS DE CÉLULAS TUMORAIS MAMÁRIAS SOB TRATAMENTO	35
4.1	Modelo I: crescimento tumoral de linhagens celulares sob tratamento	35
4.1.1	Análise de estabilidade local	36
4.1.2	Estimação de parâmetros	37
4.2	Modelo II: crescimento tumoral sob influência do sistema imune e estrogênio com tratamento quimioterápico	44
4.2.1	Análise de estabilidade local	47
4.2.2	Simulações numéricas	58
4.2.2.1	Caso I: Administração contínua	58
4.2.2.2	Caso II: Administração em ciclos	62
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	65
	Referências	67
	Apêndices	79
	APÊNDICE A – GLOSSÁRIO	80
	APÊNDICE B – ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS	89

B.1	Caso linear	89
B.2	Caso não linear	91
B.2.1	Método de Newton	91
B.2.2	Método de Gauss-Newton	92
B.2.3	O método de Levenberg-Marquardt	93
B.2.4	Exemplo I	94
B.2.5	Exemplo II	95

5 Considerações Finais

Neste trabalho, realizamos um estudo da dinâmica do câncer de mama sob tratamento utilizando modelos matemáticos. No Capítulo 1, apresentamos um breve panorama das estatísticas do câncer no Brasil e no mundo, seus principais aspectos biológicos e formas de tratamento. No Capítulo 2, abordamos o câncer de mama através de estudos presentes na literatura, relatando as principais características da doença, fatores de risco, a classificação do ponto de vista histológico e molecular e também as modalidades terapêuticas disponíveis. Além disso, também apresentamos de forma mais específica um subtipo da doença, o câncer de mama triplo negativo. No Capítulo 3, discorremos sobre modelos matemáticos na pesquisa do câncer, abordando de maneira mais direta estudos da literatura que envolvem modelos matemáticos de crescimento tumoral e também o que há de estudos relacionados com modelos matemáticos para o câncer de mama.

No Capítulo 4, propomos dois modelos matemáticos distintos que envolvem o tratamento das células cancerosas. No primeiro, utilizando dados experimentais de linhagens celulares de câncer de mama sob tratamento, foi possível realizar a análise de estabilidade local e o processo de estimação de parâmetros. Com isso, estimamos valores para a taxa de crescimento celular e o efeito do tratamento sob as células e obtivemos curvas que se ajustaram aos dados experimentais de maneira satisfatória. Já o segundo modelo proposto buscou descrever a dinâmica de células normais e cancerosas sob influência do sistema imune e do nível de estrogênio com tratamento quimioterápico. Nesse segundo caso, realizamos uma análise de estabilidade local do modelo, encontrando quatro pontos de equilíbrio e estabelecendo condições para que a estabilidade ocorra. Os resultados da análise foram comparados com os obtidos pelo estudo de [Mufudza, Sorofa e Chiyaka \(2012\)](#), sendo possível concluir que a inclusão do tratamento quimioterápico possibilita cenários que impedem que o estrogênio torne a dinâmica do sistema instável. Além da análise de estabilidade, simulações numéricas com o tratamento quimioterápico contínuo foram realizadas, em que cenários descritos pelos pontos de equilíbrio foram obtidos: células normais e cancerosas indo para zero, situação livre do tumor, morte das células normais e coexistência entre as populações celulares. Para isso, alteramos valores para os parâmetros relacionados à competição e o efeito do tratamento quimioterápico nas populações celulares, a taxa de origem do estrogênio e formação tumoral dada pela presença do mesmo, além de parâmetros relacionados à resposta imune. Através das simulações de tratamento em ciclos, observamos o impacto do nível de estrogênio no crescimento tumoral, mesmo em cenários onde há tratamento quimioterápico e

uma resposta imune efetiva em controlar esse crescimento.

Referências

ACHAT, H.; CLOSE, G.; TAYLOR, R. Who has regular mammograms? Effects of knowledge, beliefs, socioeconomic status, and health-related factors. *Preventive Medicine*, v. 41, n. 1, p. 74–108, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2004.11.016>>. Acesso em: 10 fev 21. 10, 15

ACS. *Breast Cancer: Facts & Figures 2019-2020*. American Cancer Society, 2019. Disponível em: <<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>>. Acesso em: 01 fev 21. 10, 11, 15, 17, 18, 19

ACS. *What Is Breast Cancer?* American Cancer Society, 2019. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html>>. Acesso em: 01 fev 21. viii, 9

ACS. *Cancer Facts & Figures 2020*. American Cancer Society, 2020. Disponível em: <<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>>. Acesso em: 19 jan 21. 1

ADAMI, H. et al. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, v. 315, p. 559–563, 1986. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/NEJM198608283150906>>. Acesso em: 26 jan 21. 10, 11

ALBERTS, B. et al. *Biologia Molecular da Célula*. 5ª. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. ISBN 978-85-363-2170-7. 5

ALISSON, M. R. Cancer. *Encyclopedia of Life Sciences*, p. 1–8, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/npg.els.0001471>>. Acesso em: 20 jan 21. 1, 5

ALTROCK, P. M.; LIU, L. L.; MICHOR, F. The mathematics of cancer: integrating quantitative models. *Nature Reviews of Cancer*, v. 15, p. 730–745, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrc4029>>. Acesso em: 04 fev 21. 25, 26

ALVES, E. A.; GUIMARÃES, A. C. R. Cultivo celular. In: Instituto Oswaldo Cruz. *Conceitos e Métodos para a Formação de Profissionais em Laboratórios de Saúde*. Rio de Janeiro, 2010. p. 216–253. 4

ANDERS, C. K. et al. Breast cancer before age 40 years. *Journal of Clinical Oncology*, v. 36, n. 3, p. 237–249, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2009.03.001>>. Acesso em: 26 jan 21. 10, 11

ARAÚJO, T. G. *Construção de uma biblioteca de anticorpos recombinantes (FAB) anti-carcinoma mamário e obtenção de fragmentos ligantes de antígenos tumorais por Phage Display*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal de Uberlândia, 2009. 10, 16, 17

ARAÚJO, T. G. *Implicações clínicas de um anticorpo recombinante (FAB) construído e selecionado por Phage Display e avaliação do papel das citoqueratinas no câncer de mama*. Tese (Tese de Doutorado) — Programa de Pós Graduação em Genética e Bioquímica - UFU, Uberlândia/MG, Brasil, 2012. 19

- ASADISHAD, B.; VOSSOUGH, M.; ALAMZADEH, I. In vitro release behavior and cytotoxicity of doxorubicin-loaded gold nanoparticles in cancerous cells. *Biotechnology Letters* volume, v. 32, n. 5, p. 649–654, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10529-010-0208-x>>. Acesso em: 26 mai 21. 5
- BABOLI, M. et al. Evaluation of metronomic chemotherapy response using diffusion and dynamic contrast-enhanced MRI. *PLoS ONE*, v. 11, n. 15, p. 1–16, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241916>>. Acesso em: 25 jan 21. 7
- BELSUZARRI, T. et al. Heterogeneidade dos tumores cerebrais. *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia*, p. 1–6, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1055/s-0038-1625962>>. Acesso em: 25 jan 21. 7
- BENATTI, K. A. *O Método de Levenberg-Marquardt para o Problema de Quadrados Mínimos não Linear*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Paraná, 2017. 91, 93
- BENEDITO, A. S. *Estimação de parâmetros em um modelo de equações diferenciais ordinárias em dengue*. Tese (Dissertação de Mestrado) — Programa de Pós Graduação em Biometria - UNESP, Botucatu/SP, Brasil, 2016. 89
- BENZEKRY, S. et al. Capturing the driving role of tumor-host crosstalk in a dynamical model of tumor growth. *Bio-Protocol*, v. 05, n. 21, p. 1–6, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.21769/BioProtoc.1644>>. Acesso em: 13 abr 21. ix, 91, 95, 96
- BENZEKRY, S. et al. Classical mathematical models for description and prediction of experimental tumor growth. *PLoS Computational Biology*, v. 10, n. 8, p. 1–19, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003800>>. Acesso em: 04 fev 21. 25, 26, 27, 95
- BLUMENSON, L. E.; BROSS, I. D. A mathematical analysis of the growth and spread of breast cancer. *Biometrics*, v. 25, n. 1, p. 9–109, 1969. 29
- BRADY, R.; ENDERLING, H. Mathematical models of cancer: When to predict novel therapies, and when not to. *Bulletin of Mathematical Biology*, v. 81, p. 3722–3731, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11538-019-00640-x>>. Acesso em: 04 fev 21. 25, 26
- BRAND, L.; JOHNSON, M. Parameter estimation by least-squares methods. In: *Methods in Enzymology. Numerical Computer Methods*. Rio de Janeiro, 1992. p. 1–37. 89
- BYRNE, H. M. Modelling avascular tumour growth. In: Chapman & Hall/CRC Mathematical Biology Series. *Cancer Modelling and Simulation*. Florida, 2003. p. 452. 25, 27
- CAILLEAU, R.; OLIVÉ, M.; CRUCIGER, Q. V. Long-term human breast carcinoma cell lines of metastatic origin: preliminary characterization. *Journal of International Cancer Institute*, v. 14, n. 11, p. 911–915, 1978. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/BF02616120>>. Acesso em: 27 mai 21. 17, 20
- CAREY, L. et al. Triple-negative breast cancer: disease entity or title of convenience? *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 7, n. 1, p. 683–692, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.154>>. Acesso em: 17 fev 21. 20, 21, 22
- CARNEIRO, M. L. B. et al. Free rhodium (ii) citrate and rhodium (ii) citrate magnetic carriers as potential strategies for breast cancer therapy. *Journal of Nanobiotechnology*, v. 9, n. 11, p. 1–17, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/1477-3155-9-11>>. Acesso em: 22 mai 21. viii, 39, 40, 41, 42, 44

- CHAMSEDDINE, I. M.; REJNIA, K. A. Hybrid modeling frameworks of tumor development and treatment. *Wires Systems Biology and Medicine*, v. 12, n. 1461, p. 1–16, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/wsbm.1461>>. Acesso em: 04 fev 21. 25, 26
- CHAUDHARY, L. N.; WILKINSON, K. H.; KONG, A. Triple-negative breast cancer: Who should receive neoadjuvant chemotherapy? *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, v. 27, n. 1, p. 141–153, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2017.08.004>>. Acesso em: 12 abr 21. 22
- CHAVEZ, K. J.; GARIMELLA, S. V.; LIPKOWITZ, S. Triple negative breast cancer cell lines: one tool in the search for better treatment of triple negative breast cancer. *Journal of International Cancer Institute*, v. 32, n. 1-2, p. 35–48, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.3233/BD-2010-0307>>. Acesso em: 27 mai 21. 17, 20
- 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, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109934>>. Acesso em: 04 fev 21. 25, 26
- CIRIA, H. C. et al. Antitumor effectiveness of different amounts of electrical charge in ehrlich and fibrosarcoma sa-37 tumors. *BMC Cancer*, v. 4, n. 87, p. 1–10, 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/1471-2407-4-87>>. Acesso em: 14 abr 21. 96
- CLEMONS, M.; GOSS, P. Estrogen and the risk of breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, v. 344, n. 4, p. 276–285, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/NEJM200101253440407>>. Acesso em: 08 jul 21. 10, 14
- COMSA, S.; CÎMPEAN, A. M.; RAICA, M. The story of MCF-7 breast cancer cell line: 40 years of experience in research. *Anticancer Research*, v. 35, n. 1, p. 3147–3154, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/0250-7005/2015>>. Acesso em: 26 mai 21. 17, 20
- DE PILLIS, L. et al. Chemotherapy for tumors: An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls. *Mathematical Biosciences*, v. 209, n. 1, p. 292–315, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mbs.2006.05.003>>. Acesso em: 23 dez 21. 25, 28
- DE PILLIS, L.; GU, W.; RADUNSKAYA, A. E. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. *Journal of Theoretical Biology*, v. 238, n. 1, p. 841–862, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2005.06.037>>. Acesso em: 27 dez 21. 25, 28, 35, 45
- DE PILLIS, L.; RADUNSKAYA, A. A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach. *Journal of Theoretical Medicine*, v. 3, n. 1, p. 79–100, 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/10273660108833067>>. Acesso em: 20 mai 21. 25, 27, 28, 35, 36, 45, 58, 59, 60, 61, 62, 63
- DE PILLIS, L.; RADUNSKAYA, A. E. A mathematical model of immune response to tumor invasion. *Computational Fluid and Solid Mechanics*, v. 2003, n. 1, p. 1661–1668, 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/B978-008044046-0.50404-8>>. Acesso em: 27 dez 21. 28
- DE PILLIS, L.; RADUNSKAYA, A. E. A. Modeling cancer-immune responses to therapy. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, v. 41, n. 1, p. 461–478, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10928-014-9386-9>>. Acesso em: 20 mai 21. 45

- DE PILLIS, L. G.; RADUNSKAYA, A. E. *Parameter Estimation for Tumor-Immune ODE System*. W.M. Keck Foundation, 2002. Disponível em: <https://pages.pomona.edu/~aer04747/TumorModule/parameter_estimation.pdf>. Acesso em: 08 abr 21. ix, 91, 94, 95
- DE PILLIS, L. G.; RADUNSKAYA, A. E. Modeling tumor-immune dynamics. In: ELADDADI, A.; KIM, P.; MALLET, D. *Mathematical Models of Tumor-Immune System Dynamics*. New York, 2014. p. 59–108. 89
- DENT, R. et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clinical Cancer Research*, v. 13, n. 15, p. 4429 – 4434, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3045>>. Acesso em: 17 fev 21. 21
- DEUGNIER, M. A. et al. The importance of being a myoepithelial cell. *Breast Cancer Research*, v. 4, n. 6, p. 1386–1391, 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/bcr459>>. Acesso em: 25 jan 21. 10
- DEVITA JR., V. T.; CHU, E. A History of Cancer Chemotherapy. *AACR Centennial Series*, v. 21, n. 68, p. 8643–8654, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6611>>. Acesso em: 25 jan 21. 5
- DUGGAN, C. et al. National health system characteristics, breast cancer stage at diagnosis, and breast cancer mortality: a population-based analysis. *The Lancet Oncology*, v. 21, n. 1, p. 118–133, 2021. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00462-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00462-9)>. Acesso em: 01 nov 21. 13
- EDELSTEIN-KESHET, L. *Mathematical Models in Biology*. 46. ed. [S.l.]: SIAM, 2005. ISBN 0-89871-554-7. 52
- EFTIMIE, R.; BRAMSON, J. L.; EARN, D. J. 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. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11538-010-9526-3>>. Acesso em: 04 fev 21. 25, 26, 27
- ELADDADI, A.; ISAACSON, D. A mathematical model for the effects of HER2 overexpression on cell proliferation in breast cancer. *Bulletin of Mathematical Biology*, v. 70, n. 1, p. 1707–1729, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11538-008-9315-4>>. Acesso em: 07 mar 21. 29, 33
- FOIDART, J. et al. Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells. *Fertility and Sterility*, v. 69, n. 5, p. 963–969, 1998. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(98\)00042-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00042-9)>. Acesso em: 15 abr 21. 10
- FOULKES, W. D.; SMITH, I. E.; REIS-FILHO, J. S. Triple-negative breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, v. 363, n. 20, p. 1938–1948, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/NEJMra1001389>>. Acesso em: 17 fev 21. 21, 23
- GALVÃO, E. R. C. G. N. et al. Breast cancer proteomics: a review for clinicians. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology volume*, v. 1, n. 137, p. 915–925, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00432-011-0978-0>>. Acesso em: 26 jan 21. 10, 11
- GARBER, J. E.; OFFIT, K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *Journal of clinical oncology*, v. 23, n. 2, p. 276–292, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1200/JCO.2005.10.042>>. Acesso em: 10 fev 21. 10, 13

- GEYER, F. C.; MARCHIO, C.; REIS-FILHO, J. S. The role of molecular analysis in breast cancer. *Pathology*, v. 41, n. 1, p. 77–88, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/00313020802563536>>. Acesso em: 11 fev 21. 17, 18
- GOTTESMAN, M. M. Mechanisms of cancer drug resistance. *Annual Review of Medicine*, v. 2, n. 53, p. 615–627, 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1146/annurev.med.53.082901.103929>>. Acesso em: 25 jan 21. 7
- HALL, P. S.; CAMERON, D. A. Current perspective – trastuzumab. *European Journal of Cancer*, v. 45, n. 1, p. 12–18, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.013>>. Acesso em: 15 fev 21. 17, 19
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer. *Cell*, v. 100, p. 54–70, 2000. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81683-9)>. Acesso em: 23 jan 21. viii, 2, 10, 11
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, v. 144, p. 646–674, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>>. Acesso em: 23 jan 21. viii, 2, 10, 11
- HSIEH, C. et al. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: Associations and interactions in an international case-control study. *International Journal of Cancer*, v. 46, n. 5, p. 796–800, 1990. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ijc.2910460508>>. Acesso em: 26 jan 21. 10, 11
- HYNDMAN, J. C. G.; HOLMAN, C. D. J.; DAWES, V. P. Effect of distance and social disadvantage on the response to invitations to attend mammography screening. *Journal of Medical Screening*, v. 7, n. 3, p. 141–145, 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/jms.7.3.141>>. Acesso em: 10 fev 21. 10, 15
- INCA. *ABC do câncer: Abordagens básicas para o controle do câncer*. Instituto Nacional do Câncer, 2011. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf>. Acesso em: 25 jan 21. x, 1, 2, 5
- INCA. *Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil*. Instituto Nacional do Câncer, 2015. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizes_deteccao_precoce_cancer_mama_brasil.pdf>. Acesso em: 01 fev 21. x, 10, 14, 15
- INCA. *Estimativas 2020: Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acesso em: 19 jan 21. 1, 9
- INCA. *Tipos de câncer: câncer de mama*. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer, 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>>. Acesso em: 20 jan 21. 15
- INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER. *TNM: Classification of Malignant Tumours*. United States of America, 2009. 332 p. 17
- IRWIN JR., W. J.; CAREY, L. A. What is triple-negative breast cancer? *European Journal of Cancer*, v. 44, n. 1, p. 2799 – 2805, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.09.034>>. Acesso em: 17 fev 21. 21

IRWIN, M. L. et al. Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: The health, eating, activity, and lifestyle study. *Journal of Clinical Oncology*, v. 26, n. 24, p. 3958–3964, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.9822>>. Acesso em: 26 jan 21. 10, 12

ISMAIL-KHAN, R.; BUI, M. M. A review of triple-negative breast cancer. *Cancer control*, v. 17, n. 3, p. 173–176, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/107327481001700305>>. Acesso em: 17 fev 21. 21, 22

JARRETT, A. M. et al. Experimentally-driven mathematical modeling to improve combination targeted and cytotoxic therapy for her2+ breast cancer. *Scientific Reports*, v. 9, n. 12830, p. 1–12, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-019-49073-5>>. Acesso em: 05 mar 21. 29, 33

K. MADSEN AND H.B. NIELSEN AND O. TINGLEFF. *Methods for non linear least square problems*. Technical University of Denmark, 2004. 30 p. 89, 91

KAO, J. et al. Molecular profiling of breast cancer cell lines defines relevant tumor models and provides a resource for cancer gene discovery. *PLoS ONE*, v. 4, n. 7, p. 1–16, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006146>>. Acesso em: 03 mai 21. 4

KATSAROS, N.; ANAGNOSTOPOULOU, A. Rhodium and its compounds as potential agents in cancer treatment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 42, n. 3, p. 297–308, 2002. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(01\)00222-0](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(01)00222-0)>. Acesso em: 24 mai 21. 6

KAY, S. M. *Fundamentals of Statistical Signal Processing: Estimation Theory*. USA: Prentice Hall PTR, 1993. v. 1. (Prentice Hall Signal Processing Series, v. 1). ISBN 0133457117. 38

KHAN, Y. S.; SAJJAD, H. *Anatomy, Thorax, Mammary Gland*. StatPearls [Internet], 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547666/>>. Acesso em: 01 fev 21. 9

KROENKE, C. H. et al. Functional impact of breast cancer by age at diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*, v. 22, n. 10, p. 1849–1856, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.173>>. Acesso em: 26 jan 21. 10, 11

KUANG, Y.; NAGY, J. D.; EIKENBERRY, S. E. *Introduction to mathematical oncology*. 1st. ed. [S.l.]: CRC Press, 2016. ISBN 9781584889908. 10, 16, 29

KUZNETZOV, V. A. et al. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis. *Bulletin of Mathematical Biology*, v. 56, n. 2, p. 295–321, 1994. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0092-8240\(05\)80260-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8240(05)80260-5)>. Acesso em: 05 abr 21. ix, 94, 95

LEE, A.; DJAMGOZ, M. B. A. Triple negative breast cancer: Emerging therapeutic modalities and novel combination therapies. *Cancer Treatment Reviews*, v. 62, n. 1, p. 110–122, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.11.003>>. Acesso em: 15 abr 21. 21, 22, 23

LEE, A. V.; OESTERREICH, S.; DAVIDSON, N. E. Mcf-7 cells—changing the course of breast cancer research and care for 45 years. *Journal of International Cancer Institute*, v. 107, n. 7, p. 1–4, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/jnci/djv073>>. Acesso em: 26 mai 21. 17, 20

- LEHMANN, B. D. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 121, n. 7, p. 2750–2767, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1172/JCI45014>>. Acesso em: 19 fev 21. 20, 21
- LEHMANN, B. D. et al. Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: Implications for neoadjuvant chemotherapy selection. *PLoS ONE*, v. 11, n. 6, p. 1–22, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157368>>. Acesso em: 19 fev 21. 20, 21
- LEVENBERG, K. A method for the solution of certain non-linear problems in least squares. *Quarterly of Applied Mathematics*, v. 2, n. 2, p. 164–168, 1944. Disponível em: <<https://www.jstor.org/stable/43633451>>. Acesso em: 08 abr 21. 93
- LIMA, R. Q. *Identificação de Parâmetros pelo Método dos Mínimos Quadrados Não Linear*. PUC Rio, 2009. Disponível em: <http://www.puc-rio.br/pibic/relatorio_resumo2009/relatorio/mec/roberta.pdf>. Acesso em: 08 abr 21. 89, 90, 92, 93
- LOIBL, S.; GIANNI, L. HER2-positive breast cancer. *The Lancet*, v. 389, n. 1, p. 2415–2429, 2017. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32417-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32417-5)>. Acesso em: 11 fev 21. 17, 19
- LUQMANNI, Y. Mechanisms of drug resistance in cancer chemotherapy. *Medical principles and practice*, v. 1, n. 14, p. 35–48, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1159/000086183>>. Acesso em: 25 jan 21. 7
- MA, G. et al. Effective antitumor activity of paclitaxel-loaded poly (epsilon-caprolactone)/pluronic f68 nanoparticles after intratumoral delivery into the murine breast cancer model. *Anti-cancer Drugs*, v. 21, n. 3, p. 261–269, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e32833410a2>>. Acesso em: 26 mai 21. 5
- MAINETTI, L. E. et al. Losartan improves the therapeutic effect of metronomic cyclophosphamide in triple negative mammary cancer models. *Oncotarget*, v. 11, n. 32, p. 3048–3060, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.18632/oncotarget.27694>>. Acesso em: 15 abr 21. 7, 21, 23
- MALHOTRA, G. K. et al. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biology Therapy*, v. 10, n. 10, p. 955–960, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.4161/cbt.10.10.13879>>. Acesso em: 15 fev 21. 17, 19
- MARQUARDT, D. W. An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics*, v. 11, n. 1, p. 431–441, 1963. Disponível em: <<https://doi.org/10.1137/0111030>>. Acesso em: 25 mar 21. 93
- MASO, L. D. et al. Effect of obesity and other lifestyle factors on mortality in women with breast cancer. *International Journal of Cancer*, v. 123, n. 9, p. 2188–2194, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ijc.23747>>. Acesso em: 26 jan 21. 10, 12
- MCKENNA, M. T. et al. A predictive mathematical modeling approach for the study of doxorubicin treatment in triple negative breast cancer. *Scientific Reports*, v. 7, n. 5725, p. 1–14, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-017-05902-z>>. Acesso em: 04 mar 21. 29, 32

- MECHETNER, E. B.; RONINSON, I. B. Efficient inhibition of p-glycoprotein-mediated multidrug resistance with a monoclonal antibody. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 89, p. 5824–5828, 1992. Disponível em: <<https://doi.org/10.1073/pnas.89.13.5824>>. Acesso em: 25 jan 21. 7
- MEHDIZADEH, R. et al. Dormant tumor cell vaccination: A mathematical model of immunological dormancy in triple-negative breast cancer. *Cancers*, v. 13, n. 245, p. 1–18, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/cancers13020245>>. Acesso em: 04 mar 21. 29, 31
- MEISNER, A. L. W.; FEKRAZAD, M. H.; ROYCE, M. E. Breast disease: Benign and malignant. *The Medical Clinics of North America*, v. 92, n. 1, p. 1115–1141, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2008.04.003>>. Acesso em: 10 fev 21. 10, 13
- MORETTIN, P. A.; BUSSAB, W. O. *Estatística Básica*. São Paulo: Editora Saraiva, 2010. v. 6. ISBN 978-85-02-08177-2. 38
- MUFUDZA, C.; SOROF, W.; CHIYAKA, E. T. Assessing the effects of estrogen on the dynamics of breast cancer. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, v. 2012, n. 1, p. 1–15, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1155/2012/473572>>. Acesso em: 07 jul 21. 10, 14, 29, 30, 35, 44, 46, 51, 54, 56, 58, 59, 60, 61, 63, 65
- MUKHERJEE, S. *O imperador de todos os males: uma biografia do câncer*. 1. ed. [S.l.]: Companhia das Letras, 2012. ISBN 8535920064. 1, 5, 10, 16
- MURPHY, H.; JAAFARI, H.; DOBROVOLNY, H. M. Differences in predictions of ode models of tumor growth: a cautionary example. *BioMed Central*, v. 16, n. 163, p. 2–10, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12885-016-2164-x>>. Acesso em: 04 fev 21. 25, 26, 27
- NAKANISHI, M.; COOPER, L. G. Parameter estimation for a multiplicative competitive interaction model-least squares approach. *Journal of Marketing Research*, v. 11, n. 1, p. 303–311, 1974. Disponível em: <<https://doi.org/10.2307/3151146>>. Acesso em: 13 abr 21. 89
- NAVI, O. Adding features from the mathematical model of breast cancer to predict the tumour size. *International Journal of Computer Mathematics: Computer Systems Theory*, v. 5, n. 3, p. 159–174, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/23799927.2020.1792552>>. Acesso em: 03 mar 21. 29, 31
- NELDER, J. A.; MEAD, R. A simplex method for function minimization. *The Computer Journal*, v. 7, n. 4, p. 308–313, 1965. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/comjnl/7.4.308>>. Acesso em: 14 abr 21. 96
- NIH. *Types of Cancer Treatment*. USA: National Cancer Institute, 2019. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>>. Acesso em: 20 jan 21. 5
- NUNES, E. S. *Citrato de ródio(ii): síntese, caracterização, adsorção em nanopartículas de maghemita e preparação de fluidos magnéticos*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Goiás, 2010. 5, 6
- OKE, S. I.; MATADI, M. B.; XULU, S. S. Optimal control analysis of a mathematical model for breast cancer. *Mathematical and Computational Applications*, v. 23, n. 21, p. 1707–1729, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/mca23020021>>. Acesso em: 07 mar 21. 29, 34

- OLEA, N. et al. Evaluation of the growth rate of mcf-7 breast cancer multicellular spheroids using three mathematical models. *Cell proliferation*, v. 27, n. 1, p. 213–223, 1994. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.1994.tb01418.x>>. Acesso em: 03 mar 21. 29, 30
- PANETTA, J. C. A mathematical model of breast and ovarian cancer treated with paclitaxel. *Elsevier*, v. 146, n. 1, p. 89–113, 1997. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0025-5564\(97\)00077-1](https://doi.org/10.1016/s0025-5564(97)00077-1)>. Acesso em: 04 mar 21. 29, 32
- PARAJDI, L. G. et al. Analysis of the effectiveness of the treatment of solid tumors in two cases of drug administration. *Mathematical Biosciences and Engineering*, v. 18, n. 2, p. 1845–1863, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.3934/mbe.2021096>>. Acesso em: 09 jun 21. 36
- PARKIN, D. M. et al. Global cancer statistics, 2002. *CA: A cancer journal for clinicians*, v. 55, n. 1, p. 74–108, 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.3322/canjclin.55.2.74>>. Acesso em: 10 fev 21. 10, 12
- PEARSON, J. W. et al. Reversal of drug resistance in a human colon cancer xenograft expressing *mdr1* complementary dna by *In Vivo* administration of mrk-16 monoclonal antibody. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 83, n. 19, p. 1386–1391, 1991. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/jnci/83.19.1386>>. Acesso em: 25 jan 21. 7
- PEIXOTO, R. C. A. et al. Antitumor effect of free rhodium (ii) citrate and rhodium (ii)citrate-loaded maghemite nanoparticles on mice bearing breastcancer: a systemic toxicity assay. *Tumor Biology*, v. 36, n. 1, p. 3325–3336, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s13277-014-2966-x>>. Acesso em: 24 mai 21. 6, 35
- PIKE, M. C. et al. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiologic Reviews*, v. 15, n. 1, p. 17–30, 1993. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036102>>. Acesso em: 08 jul 21. 10, 12, 14
- PINHO, S. T. R.; FREEDMAN, H. I.; NANI, F. A chemotherapy model for the treatment of cancer with metastasis. *Mathematical and computer modelling*, v. 36, n. 1, p. 773–803, 2002. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0895-7177\(02\)00227-3](https://doi.org/10.1016/S0895-7177(02)00227-3)>. Acesso em: 10 jun 21. 39, 40, 42
- PINHO, S. T. R.; RODRIGUES, D. S.; MANCERA, P. F. A. A mathematical model of chemotherapy response to tumour growth. *Canadian applied mathematics quarterly*, v. 19, n. 4, p. 118–133, 2011. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/140336>>. Acesso em: 08 set 21. 60
- REIS-FILHO, J. S.; PUSZTAI, L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet*, v. 378, n. 9805, p. 1812–1823, 2011. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61539-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61539-0)>. Acesso em: 26 jan 21. 10, 11
- RODRIGUES, D. S. *Modelagem matemática em câncer: dinâmica angiogênica e quimioterapia antineoplásica*. Dissertação (Mestrado) — Unesp, 2011. 6, 25, 26, 27
- RODRIGUES, D. S.; MANCERA, P. F. A.; PINHO, S. T. R. *Modelagem matemática em câncer e quimioterapia: uma introdução*. São Carlos: Sociedade Brasileira de Matemática Aplicada e Computacional, 2011. v. 58. (Notas em Matemática Aplicada, v. 58). ISBN 978-85-86883-60-6. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5540/001.2011.0058.01>>. 6, 7, 25, 26

- RODRIGUES, D. S.; MANCERA, P. F. A.; PINHO, S. T. R. Understanding the antiangiogenic effect of metronomic chemotherapy through a simple mathematical model. *Physica A*, n. 464, p. 251–266, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.physa.2016.07.076>>. Acesso em: 25 jan 21. 7, 25, 26
- RODRIGUES, D. S.; PINHO, S. T. R.; MANCERA, P. F. A. Um modelo matemático em quimioterapia. *TEMA*, v. 13, n. 1, p. 1–12, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.5540/tema.2012.013.01.0001>>. Acesso em: 27 ago 21. 46
- ROE-DALE, R.; ISAACSON, D.; KUPFERSCHMID, M. A mathematical model of breast cancer treatment with cmf and doxorubicin. *Bulletin of Mathematical Biology*, v. 73, n. 1, p. 585–608, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11538-010-9549-9>>. Acesso em: 05 mar 21. 29, 32
- RONCKERS, C. M.; ERDMANN, C. A.; LAND, C. E. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Research*, v. 7, n. 21, p. 21–32, 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/bcr970>>. Acesso em: 06 fev 21. 10, 12
- RUGGIERO, M. A. G.; LOPES, V. R. L. *Cálculo numérico: aspectos teóricos e computacionais*. 2. ed. [S.l.]: Pearson Makron Books, 2000. ISBN 9788534602044. 89, 91, 92, 94
- RUIJTER, T. C. et al. Characteristics of triple-negative breast cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, v. 137, n. 1, p. 183 – 192, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00432-010-0957-x>>. Acesso em: 17 fev 21. viii, 20, 21, 22
- RYAN, K. J. Biochemistry of aromatase: Significance to female reproductive physiology1. *Cancer Research*, v. 42, n. 1, p. 3342s–3344s, 1982. Disponível em: <<https://doi.org/0008-5472/82/0042-OOOOS02>>. Acesso em: 21 ago 21. 14
- SCHATTLER, H.; LEDZEWICZ, U. *Optimal Control for Mathematical Models of Cancer Therapies*. 1st. ed. [S.l.]: Springer, 2015. ISBN 978-1-4939-2972-6. 25, 26
- SILVA, J. E. M. M. *Estimação de parâmetros de modelos compartimentais para tomografia por emissão de pósitrons*. Tese (Dissertação de Mestrado) — Escola Politécnica da Universidade de São Paulo - USP, São Paulo/SP, Brasil, 2010. 89
- SILVA, J. G. *Modelos matemáticos de dinâmica tumoral com EDO de ordem inteira e não inteira*. Tese (Tese de Doutorado) — Programa de Pós Graduação em Biometria - IBB/UNESP, Botucatu/SP, Brasil, 2020. 25
- SOMPAYRAC, L. *How Cancer Works*. 1st. ed. Colorado: Jones and Bartlett Publishers, 2004. ISBN 0-763718211. 10, 13, 17
- SOUZA, M. B. *Métodos de Gauss-Newton para problemas de quadrados mínimos não lineares: teoria, validação numérica e aplicação geofísica*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Paraná, 2016. 92
- SPRATT, J. A. et al. Decelerating growth and human breast cancer. *Cancer*, v. 15, n. 71, p. 2013–2019, 1992. Disponível em: <[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930315\)71:6<2013::aid-cnrc2820710615>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930315)71:6<2013::aid-cnrc2820710615>3.0.co;2-v)>. Acesso em: 01 mar 21. 29
- SPRATT, J. S.; MEYER, J. S.; SPRATT, J. A. Rates of growth of human neoplasms: Part II. *Journal of Surgery Oncology*, v. 61, n. 1, p. 68–83, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/1096-9098>>. Acesso em: 06 fev 21. 25, 27

- STAGG, J.; ALLARD, B. Immunotherapeutic approaches in triplenegative breast cancer: latest research and clinical prospects. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, v. 5, n. 3, p. 169–181, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/1758834012475152>>. Acesso em: 19 fev 21. 21, 23
- STOUT, N. K. et al. Estrogen-receptor status and risk of contralateral breast cancer following dcis. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 171, n. 3, p. 777–781, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10549-018-4860-5>>. Acesso em: 11 fev 21. 17
- STRATTON, M. R.; CAMPBELL, P. J.; FUTREAL, P. A. The cancer genome. *Nature*, v. 458, p. 719–724, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nature07943>>. Acesso em: 22 jan 21. 2
- SWAYDEN, M. et al. Tolerant/persister cancer cells and the path to resistance to targeted therapy. *Cells*, v. 9, n. 2601, p. 1–13, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/cells9122601>>. Acesso em: 25 jan 21. 7
- TABASSUM, S.; ROSLI, N.; MAZALAN, M. Mathematical modeling of cancer growth process: A review. *Journal of Physics: Conference Series*, v. 1366, p. 012018, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1088/1742-6596/1366/1/012018>>. Acesso em: 22 fev 22. 25
- TORRES, E. E. R. et al. Numerical simulation and fitting of tumor growth kinetics models using python. In: Regional Council of Biomedical Engineering for Latin America, VII., 2016, Colombia. *IFMBE Proceedings 60*. Santiago de Cuba: Springer Nature Singapore Pte Ltd., 2017. p. 409–410. 91, 96
- TSANG, J. Y. S.; TSE, G. M. Molecular classification of breast cancer. *Advances in Anatomic Pathology*, v. 27, n. 1, p. 27–35, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000232>>. Acesso em: 11 fev 21. 17, 18, 19
- TUSMAN, G. et al. Model fitting of volumetric capnograms improves calculations of airway dead space and slope of phase iii. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, v. 23, n. 1, p. 197–206, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10877-009-9182-z>>. Acesso em: 12 abr 21. 92
- TYURYUMINA, E. Y.; NEZNANO, A. A. Consolidated mathematical growth model of the primary tumor and secondary distant metastases of breast cancer (compas). *PLoS ONE*, v. 13, n. 7, p. 1–16, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200148>>. Acesso em: 02 mar 21. 29, 31
- UICC. *GLOBOCAN 2020: New Global Cancer Data*. Global Cancer Control, 2020. Disponível em: <<https://cutt.ly/ukmha5l>>. Acesso em: 19 jan 21. 1
- VERSCHRAEGEN, C. et al. Modeling the effect of tumor size in early breast cancer. *Annals of Surgery*, v. 24, n. 2, p. 309–318, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/01.sla.0000150245.45558.a9>>. Acesso em: 04 mar 21. 29, 31
- VIALE, G. The current state of breast cancer classification. *Annals of Oncology*, v. 23, n. 1, p. x207–x210, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/annonc/mds326>>. Acesso em: 11 fev 21. 17, 18
- VILELA, M. J. et al. Determinação de padrões de crescimento de células em cultura. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 39, n. 1, p. 67–72, 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1676-24442003000100013>>. Acesso em: 10 abr 21. 4

WAKS, A. G.; WINER, E. P. Breast cancer treatment: A review. *Journal of the American Medical Association*, v. 321, n. 3, p. 288–300, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>>. Acesso em: 06 fev 21. 10, 16

WALTER, E.; PRONZATO, L. *Identification of Parametric Models: from experimental models*. 1ª. ed. [S.l.]: Springer, 1997. ISBN 978-3-540-76119-8. 89

WEI, H. Mathematical modeling of tumor growth: the MCF-7 breast cancer cell line. *Mathematical Biosciences and Engineering*, v. 16, n. 6, p. 6512–6535, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.3934/mbe.2019325>>. Acesso em: 01 mar 21. 29, 30

WHO. *Cancer Control: Knowledge into Action*. WHO Guide for Effective Programmes: Module 3: Early Detection., 2007. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43743/9241547338_eng.pdf;jsessionid=6EBF6017206E15EDB6A5C4B8B8C744AC?sequence=1>. Acesso em: 08 fev 21. 10, 14

WHO. *Cancer*. World Health Organization, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1>. Acesso em: 19 jan 21. 1

WHO. *Breast cancer now most common form of cancer: WHO taking action*. World Health Organization, 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/03-02-2021-breast-cancer-now-most-common-form-of-cancer-who-taking-action>>. Acesso em: 25 mar 21. 9

YIN, A. et al. A review of mathematical models for tumor dynamics and treatment resistance evolution of solid tumors. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol*, v. 8, p. 720–737, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/psp4.12450>>. Acesso em: 22 fev 22. 24

YOUSEF, A.; BOZKURT, F.; ABDELJAWAD, T. Mathematical modeling of the immune-chemotherapeutic treatment of breast cancer under some control parameters. *Advances in Difference Equations*, v. 2020, n. 696, p. 1–25, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13662-020-03151-5>>. Acesso em: 04 mar 21. 29, 33

YOUSEF, F. B. et al. Mathematical modeling of breast cancer in a mixed immune-chemotherapy treatment considering the effect of ketogenic diet. *The European Physical Journal Plus*, v. 135, n. 952, p. 1–23, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1140/epjp/s13360-020-00991-8>>. Acesso em: 04 mar 21. 29, 33