



Revista Eletrônica  
Paulista de Matemática

ISSN 2316-9664  
Volume 14, fev. 2019  
Edição Ermac

**Luca Meacci**

Instituto de Ciências  
Matemáticas e de Computação  
Universidade de São Paulo  
luca.meacci@usp.br

**Débora de Oliveira Medeiros**

Instituto de Ciências  
Matemáticas e de Computação  
Universidade de São Paulo  
deboramedeiros@usp.br

**Gustavo Carlos Buscaglia**

Instituto de Ciências  
Matemáticas e de Computação  
Universidade de São Paulo  
gustavo.buscaglia@icmc.usp.br

**Mario Primicerio**

Dipartimento di Matematica  
“Ulisse Dini”  
Università degli Studi di Firenze  
Istituto per le Applicazioni del  
Calcolo “Mauro Picone” di  
Roma  
Consiglio Nazionale delle  
Ricerche  
mario.primicerio@unifi.it

## O paradoxo do crescimento tumoral através de um modelo 3D de autômatos celulares com células-tronco cancerígenas

The tumor growth paradox through a 3D cellular automata model with cancer stem cells

### Resumo

Na medicina, para combater o câncer, são utilizados tratamentos como quimioterapia e radioterapia, formas comuns para matar as células cancerosas e limitar os danos às células saudáveis adjacentes. Entretanto, na presença de células-tronco cancerígenas pode ocorrer o chamado paradoxo do crescimento do tumor, isto é, ocorre o crescimento tumoral acelerado com o aumento da morte celular. Neste trabalho, apresentamos um modelo de autômatos celulares tridimensional para simular a evolução de um câncer em presença de células cancerígenas e células-tronco cancerígenas. Este modelo aqui apresentado mostra como uma simples abordagem matemática simula a ocorrência do paradoxo do crescimento tumoral, fornecendo uma possível razão da causa do mesmo e mostrando assim, o paradoxo como uma situação esperada.

**Palavras-chave:** Biomatemática. Modelo de Autômatos Celulares. Células-tronco Cancerígenas. Paradoxo do Crescimento Tumoral.

### Abstract

In medicine, to fight cancer, treatments like chemotherapy and radiotherapy, common forms of treatment to kill cancer cells and limit damage to adjacent normal cells are used. But in the presence of cancer stem cells can be occur the so-called tumor growth paradox, that is, accelerated tumor growth with increased cell death. In this work, we present a three-dimensional cellular automata model to simulate the evolution of a cancer in the presence of normal cancerous and stem cells. This model presented here shows how a simple mathematical approach simulates the occurrence of the tumor growth paradox, providing a possible reason for the tumor's cause and thus showing the paradox as an expected situation.

**Keywords:** Biomathematics. Cellular Automata Model. Cancer Stem Cells. Tumor Growth Paradox.



# 1 Introdução

O câncer é o crescimento descontrolado de células não saudáveis no corpo, que se desenvolve quando o mecanismo de controle normal do corpo deixa de funcionar; as células antigas não morrem e, em vez disso, formam novas células não saudáveis (DOMINIK; NATALIA, 2005). Essas células extras podem formar uma massa de tecido, chamada tumor. Existem algumas opções de tratamento dependendo do tipo de câncer e seu estágio, como a quimioterapia (usando produtos químicos) e a radioterapia (usando radiações ionizantes). Em geral, o objetivo do tratamento é matar tantas células cancerosas enquanto reduz o dano às células saudáveis nas proximidades.

Na presença de células-tronco cancerígenas, esta estratégia pode estar errada. Ocorre o chamado “paradoxo do crescimento do tumor”, isto é, dada uma resposta imune ou tratamentos citotóxicos, as células cancerígenas morrem a certa taxa entretanto, há um crescimento tumoral acelerado uma vez que células tronco-cancerígenas não são mortas por esses processos (HILLEN; ENDERLING; HAHNFELDT, 2013). A modelagem matemática e as abordagens computacionais foram provadas úteis para descrever e entender este comportamento e, em geral, o crescimento do tumor (DOMINIK; NATALIA, 2005; MONTEAGUDO INSUA, 2015; MEACCI; PRIMICERIO, 2018). De fato, nossa capacidade de prever e tratar o crescimento do tumor ainda é limitada. Entretanto, já há vários anos, a modelagem matemática para abordagens baseadas em células tem sido reconhecida como particularmente útil para esse fim (QUARANTA et al, 2005). Em particular, com modelos de autômatos celulares (AC) o desenvolvimento do câncer pode ser visto como um exemplo de formação de padrões espaço-temporais. A ideia do modelo AC de crescimento tumoral é entender os mecanismos de crescimento tumoral em escala microscópica que geram a morfologia do tumor (MOREIRA; DEUTSCH, 2002; BOONDIREK; TRIAMPO; NUTTAVUT, 2010). Graças a essas características, esses tipos de modelos podem ser mais adequados para comparação com testes experimentais e, portanto, resultam em maior impacto.

O objetivo deste trabalho é apresentar um modelo de AC tridimensional para simular o crescimento de um tumor com células-tronco cancerígenas. A intenção é mostrar que uma abordagem via AC é um método fácil para modelar esta doença e especificamente a ocorrência do paradoxo de crescimento tumoral, além de fornecer uma possível razão que pode causar esse fenômeno. Isso permitirá concluir como o chamado paradoxo de crescimento tumoral é na realidade uma ocorrência natural e esperada.

Primeiramente descrevemos, na seção Modelo, como aplicar autômatos celulares modelando um crescimento tumoral e apresentamos o algoritmo que propomos como um modelo 3D-AC com células-tronco cancerígenas. Na seção Resultados e discussões nós fornecemos alguns resultados de simulações para mostrar claramente a ocorrência do paradoxo de crescimento tumoral e os discutimos. Na seção Conclusões, destacamos os principais pontos alcançados através deste trabalho e sugerimos alguns desenvolvimentos futuros.

Este artigo expande o trabalho apresentado oralmente no V ERMAC - Encontro Regional de Matemática Aplicada e Computacional na Unesp em Bauru SP (Brasil) e publicado em forma resumida no Caderno de trabalhos completos e resumos do V ERMAC (MEACCI et al, 2018).

## 2 O modelo

Autômatos celulares (AC) são sistemas definidos discretamente no tempo e espaço, composto por um conjunto de células, baseados em certas regras e nas interações entre células vizinhas. Pela sua facilidade de prever eventos e comportamentos naturais, estes sistemas são muitas vezes utilizados em diversas áreas como física, química, biologia, processamento de imagens, entre outros.

Neste sistema cada célula é modificada com o passar do tempo a partir de regras que determinam as mudanças, em função do seu estado atual e do estado das células vizinhas. Algumas das principais características dos AC (MOREIRA;DEUSTSCH, 2002), são:

- **Espaço discreto:** este sistema considera uma estrutura simples e regular, dita malha, seja em 1, 2 ou 3 dimensões.
- **Estados discretos:** para cada célula, apenas um estado é assumido por vez dentre um número finito de estados.
- **Dinâmica discreta:** a cada passo temporal, as células são atualizadas simultaneamente.
- **Regras:** as regras permitem que o estado dinâmico de uma célula se altere baseando-se no seu estado atual e dependendo da configuração das células vizinhas.

Na literatura é possível encontrar diversos modelos de AC utilizados para modelar o desenvolvimento de tumores como apresentam os trabalhos de Iarosz et al (2010) e Martins (2010), entre outros. Aqui vamos utilizá-lo para a predição de crescimento tumoral a partir de um modelo 3D. Em específico, consideramos como **espaço discreto** uma estrutura regular em 3 dimensões  $N \times N \times N$ , que representa uma região infectada. Em particular, a Figura 1 mostra uma visão local desta malha de  $3 \times 3 \times 3$ .

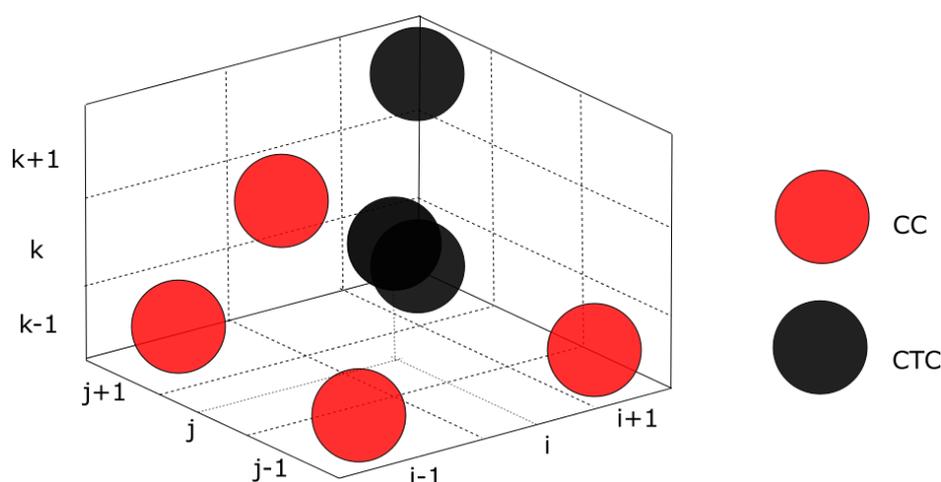


Figure 1: Esboço de uma malha regular 3D.

Como visualizado na Figura 1, os possíveis **estados discretos** para cada célula são três: células-tronco cancerígenas (CTC) em preto, células cancerígenas (CC) em vermelho, e células

saudáveis (CS) representadas pelos espaços vazios. Como descrevemos melhor a seguir, as principais diferenças aqui consideradas entre as células CC e CTC são as diferentes reprodutibilidade e a imunidade destas últimas em tratamentos como quimioterapia e radioterapia.

Propomos, de acordo com uma **dinâmica discreta** no tempo, as **regras** de evolução dos estados. Para isso descrevemos o modelo proposto através do diagrama de fluxo esquematizado na Figura 2.

Para cada instante de tempo  $t$  em uma unidade arbitrária (u.a.) e a cada célula na posição  $(i, j, k)$ , verificamos se a célula é de natureza CTC. Em geral é necessário determinar de que modo as células vizinhas vão influenciar no futuro estado de uma dada célula. Consideramos uma vizinhança do tipo *Moore*, em que fixa uma célula, as células adjacentes na vertical, horizontal e nas diagonais são tomadas como influenciadoras, ou seja, cada célula na posição  $(i, j, k)$  é influenciada pelo estado das células vizinhas no entorno  $[i-1, i+1] \times [j-1, j+1] \times [k-1, k+1]$  como na Figura 1.

A Figura 3 apresenta as possibilidades de reprodução de uma célula do tipo CC (representada pelos círculos em vermelho) à esquerda, e as possibilidades de reprodução das CTC (representada pelos círculos em preto) à direita. As quais são discutidas mais detalhadamente a seguir.

Se a célula é uma CTC, verificamos se esta vai reproduzir-se de acordo com a probabilidade de reprodução de uma CTC, como pode ser visualizada na Figura 3 e é dada da forma:

$$P_r(CTC) = \frac{n_{CS}^{i,j,k} \cdot \rho_{CTC}}{26}. \quad (1)$$

em que,  $n_{CS}^{i,j,k}$  é o número de células saudáveis no entorno da célula avaliada, 26 é o número total de células vizinhas no entorno e  $\rho_{CTC}$  é o parâmetro de reprodução de uma célula do tipo CTC com  $\rho_{CTC} \in [0, 1]$ . Observamos que se não há células vizinhas saudáveis não há possibilidade de reproduzir outra célula tumoral em seu entorno. Por outro lado, a probabilidade de reprodução é diretamente proporcional ao número de células saudáveis vizinhas. De acordo com esta probabilidade, o sistema decide se a CTC vai se reproduzir. Se esta se reproduz, há uma probabilidade de que uma CTC se reproduz em uma nova CTC, como:

$$P_{CTC \rightarrow CTC}(CTC) = \delta, \quad (2)$$

em que  $\delta$  é um parâmetro constante que pertence a  $[0, 1]$ . Claramente, a probabilidade de uma CTC se reproduzir em uma nova CC, deve ser dada por:

$$P_{CTC \rightarrow CC}(CTC) = 1 - \delta. \quad (3)$$

No caso de reprodução as novas células cancerígenas (CTC ou CC), vão se posicionar de forma randômica em um espaço da vizinhança, onde antes havia uma célula saudável.

Se a célula na posição  $(i, j, k)$  é uma CC, então levamos em consideração o efeito dos tratamentos médicos. Observe que, no caso de uma CTC, não levamos em consideração tais efeitos uma vez que as mesmas são imunes a tais tratamentos. Isto significa, olhando para o sistema completo de células como ilustrado na Figura 4, que após a administração de um tratamento tal como por exemplo radioterapia ou quimioterapia, enquanto as células do tipo CTC permanecem CTC, algumas das CC morrem e dão espaço para as CS. Portanto, sendo agora no caso de uma CC há uma probabilidade desta morrer, que definimos como:

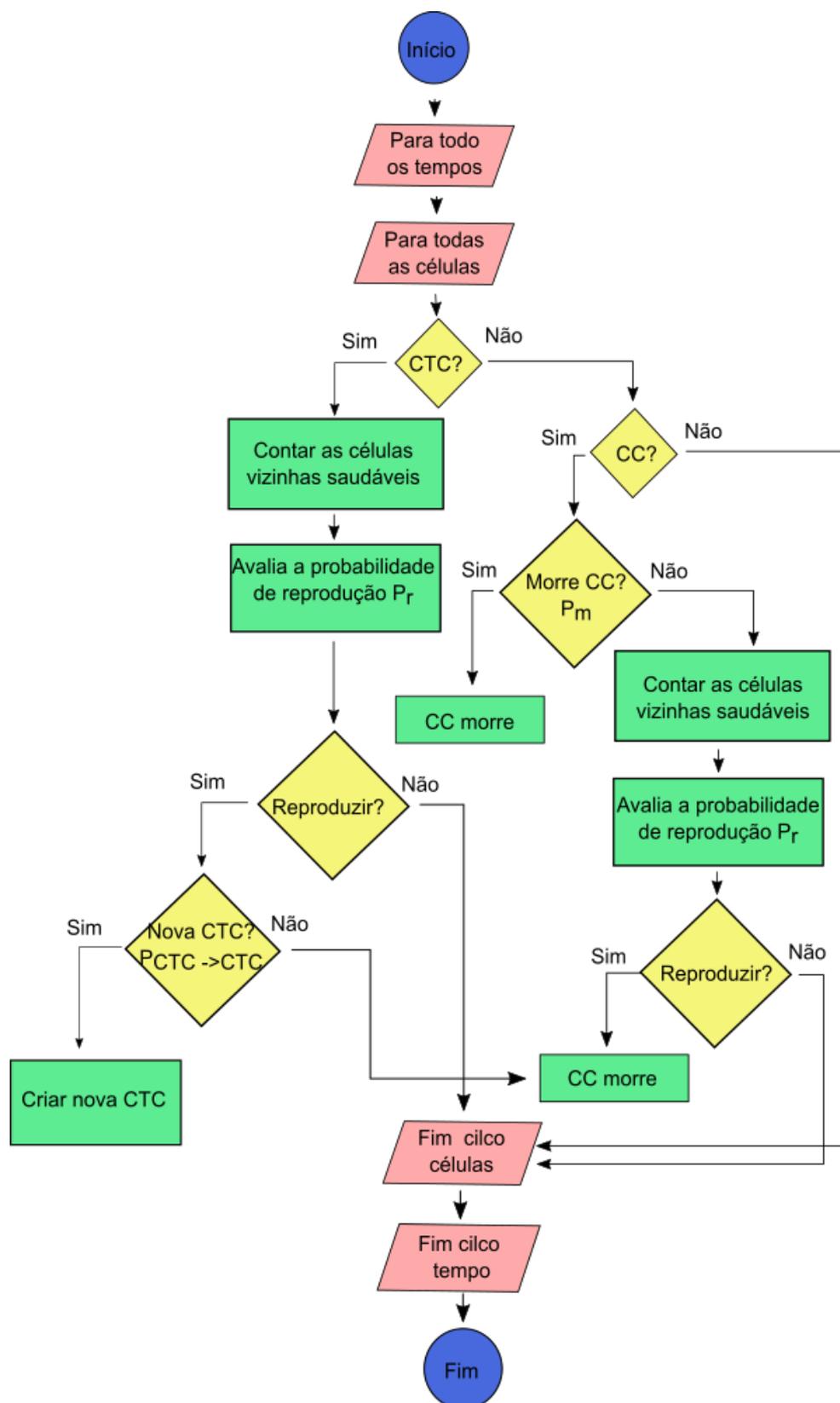


Figure 2: Algoritmo do modelo 3D-AC de evolução do tumor.

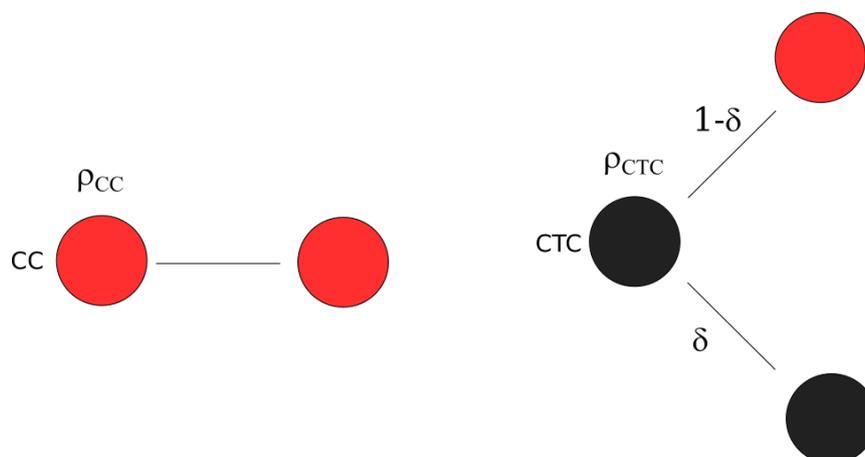


Figure 3: Esboço de possibilidades de reprodução para as células do tipo CC e CTC.

$$P_m(CC) = \mu, \quad (4)$$

onde  $\mu$  é um parâmetro constante de mortalidade com  $\mu \in [\mu_{nat}, 1]$  induzido pelo tratamento anti-cancerígeno escolhido e  $\mu_{nat} > 0$  é a mortalidade natural das células cancerígenas.

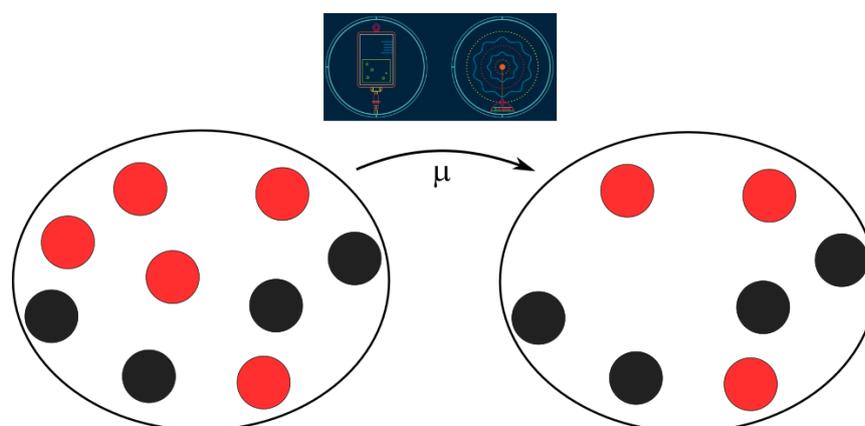


Figure 4: Representação de CC e CTC antes e após um tratamento. Com ilustração utilizada de Biernath (2017).

Conforme esta probabilidade, o algoritmo vai decidir se a célula CC morre. Se não, o algoritmo avalia o número de células vizinhas saudáveis e a probabilidade de reprodução da CC, como ilustra a Figura 3 à esquerda, em que esta última é dada por:

$$P_r(CC) = \frac{n_{CS}^{i,j,k} \cdot \rho_{CC}}{26}, \quad (5)$$

em que  $\rho_{CC}$  é um correspondente parâmetro constante de reprodução de uma célula de tipo CC, com  $\rho_{CC} \in [0, 1]$ . De acordo com esta probabilidade o algoritmo decide se a célula CC vai reproduzir-se, e neste caso, uma CC pode reproduzir apenas uma nova CC.

Estas instruções são reproduzidas de forma iterativa até o final dos ciclos, produzindo como resultado, para cada tempo, a correspondente configuração do tumor dentro do espaço discreto tomado.

### 3 Resultados e discussões

Nós consideramos uma malha de  $20 \times 20 \times 20$ , um período de tempo  $[0, 1000]$  *u.a.* e os parâmetros utilizados são listados na Tabela 1. Observamos que o parâmetro  $\delta$  que representa a fração de reprodução, de CTC que são formadas a partir de uma CTC, pode ser considerada constante. As reproduzibilidades  $\rho_{CC}$  e  $\rho_{CTC}$  são definidas de acordo com o tempo característico escolhido no sistema e baseado no ciclo de vida da célula. Então para dirigir um estudo completo da ocorrência do paradoxo, fixado esses parâmetros, atuamos variando a mortalidade entre um valor mínimo maior que zero e um valor máximo relacionado a um tratamento mais intenso.

Table 1: Configuração de parâmetros.

Nome	Símbolo	Valor
Mortalidade	$\mu$	0.015 – 0.0125
Reproduzibilidade CC	$\rho_{CC}$	0.05
Reproduzibilidade CTC	$\rho_{CTC}$	0.1
Fracção CTC do CTC	$\delta$	0.2

A Figura 5 representa as tendências temporais da fração volumétrica global do tumor (CTC e CC) à medida que a mortalidade varia, obtidas a partir do modelo apresentado. Para valores de mortalidade suficientemente baixos, é possível avaliar uma tendência de acordo com a qual a fração tumoral se estabiliza em um determinado limiar. No entanto, existe um valor crítico de mortalidade com o qual o crescimento do tumor começa a ser monótono. Para valores ainda mais elevados, o perfil da fração do tumor assume a forma sinusoidal característica. Esse comportamento leva à ocorrência do paradoxo e é individualizado na figura pela intersecção das curvas.

Por exemplo, ao considerarmos o perfil preto ( $\mu = 0.015$ ) e amarelo ( $\mu = 0.125$ ) observa-se nos primeiros instantes temporais, que uma menor mortalidade (curva em preto) corresponde a um maior crescimento do tumor em comparação com uma maior mortalidade (curva amarela). Mais precisamente, pode-se notar que nos primeiros momentos a curva amarela é monótona decrescente, ou seja, o tumor está diminuindo em volume. No entanto, enquanto a curva preta se estabiliza para uma certa fração do tumor (0.7), a curva amarela tende a permanecer menor no início. Para o valor de tempo de cerca de 700 *u.a.* a curva amarela excede a preta, cuja o tumor ao qual uma mortalidade induzida mais alta foi aplicada. A este acontecimento chamamos de o paradoxo de crescimento tumoral.

Uma visão espacial da configuração das células tumorais ao longo do tempo, permitida pela natureza espaço-temporal dos autómatos celulares, possibilita identificar uma possível explicação da importância desse fenômeno aparentemente paradoxal.

As imagens da Figura 6 correspondem à configuração do tumor para certos instantes temporais aos quais foi aplicada uma mortalidade  $\mu = 0.005$ , correspondente à curva preta da Figura 5. As imagens da Figura 7 corresponde a curva amarela com mortalidade de  $\mu = 0.125$ .

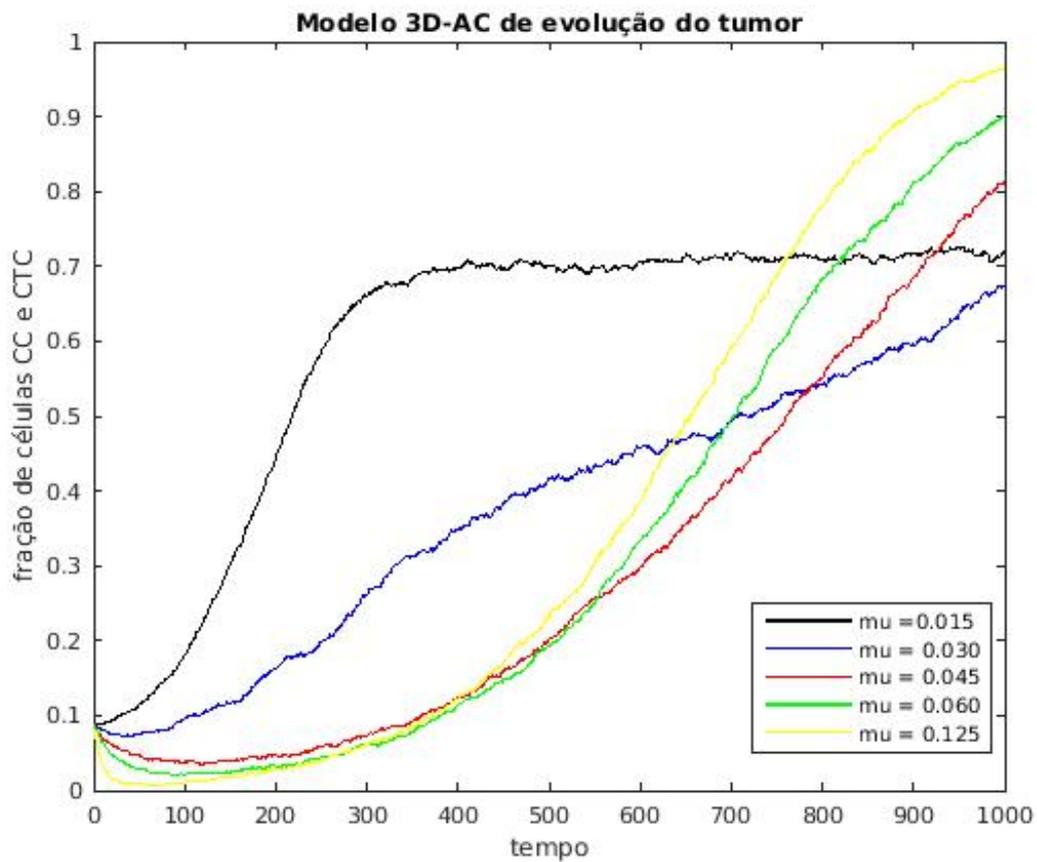


Figure 5: Paradoxo do crescimento tumoral.

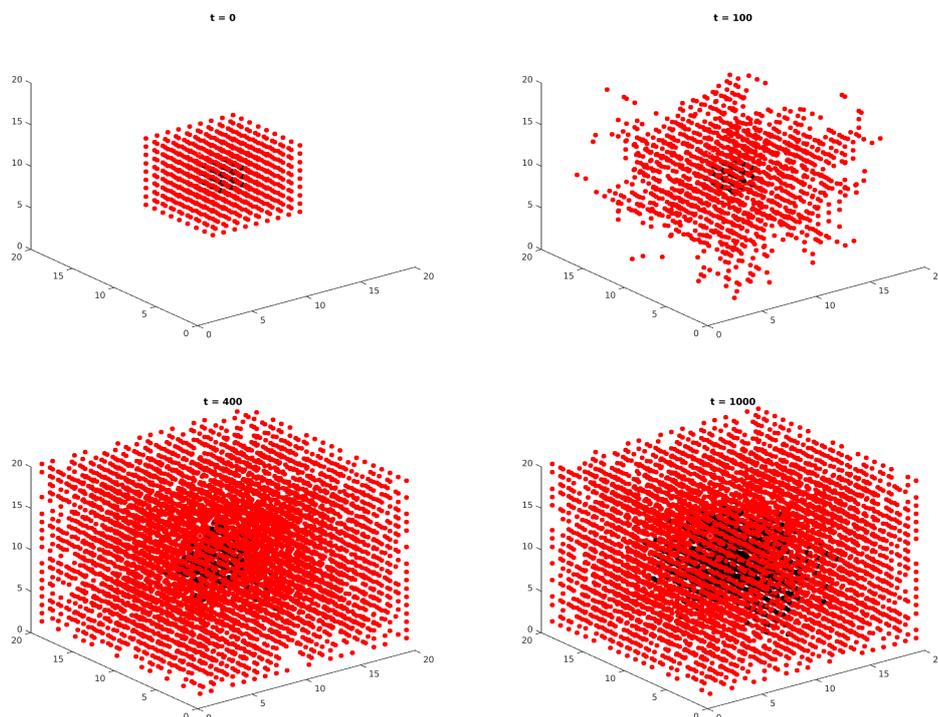


Figure 6: Configuração do tumor para certos instantes temporais com  $\mu = 0.005$ .

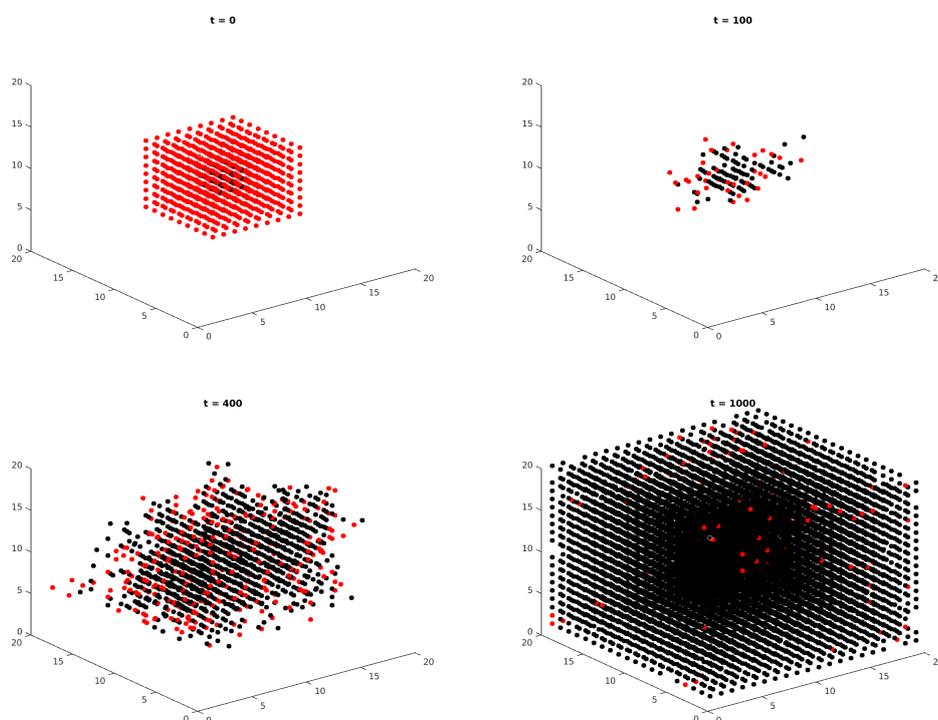


Figure 7: Configuração do tumor para certos instantes temporais com  $\mu = 0.125$ .

Em ambas as simulações, partimos da mesma condição inicial, segundo a qual uma nuca de 27 células-tronco produtoras de câncer é circundada por uma coroa de 702 células saudáveis. Pode ser visto no segundo caso que na primeira fase a redução do volume do tumor é devida à morte de células carcinogênicas (vermelhas). Se isso parece ser uma vantagem a princípio, envolve uma configuração mais agressiva do tumor em que as células tronco-cancerígenas (pretas) têm mais espaço para sua reprodução. Esta situação desencadeia um aumento violento do tumor volumétrico e de natureza mais agressiva, já que segue o paradoxo.

Propomos a seguir uma simulação de um caso de dimensão maior, considerando uma malha de  $100 \times 100 \times 100$ , ou seja,  $10^6$  células. Além disso, introduzimos uma condição inicial do tumor composto de duas massas tumorais separadas de natureza diferente, especificamente um tumor de células CC de forma circular de raio  $7 \text{ u.m.}$  e centro na célula de posição  $(51, 51, 51)$  e outro tumor de células CTC de forma circular de raio  $3 \text{ u.m.}$  e centrado na posição  $(61, 61, 61)$ . Consideramos dois modos de tratamentos correspondentes a mortalidades  $\mu = 0.035$  e  $\mu = 0.235$ , enquanto os demais parâmetros nos referimos aos valores especificados na Tabela 2.

Table 2: Configuração de parâmetros.

Nome	Símbolo	Valor
Mortalidade	$\mu$	0.035 – 0.235
Reprodutibilidade CC	$\rho_{CC}$	0.05
Reprodutibilidade CTC	$\rho_{CTC}$	0.15
Fracção CTC do CTC	$\delta$	0.2

Para este caso, como se mostra na Figura 8, é evidente a ocorrência do paradoxo do crescimento tumoral. Mais uma vez, embora um tratamento correspondente a uma mortalidade mais alta nos primeiros passos temporais diminui o volume global do tumor, todavia, a partir de um certo tempo crítico a velocidade de crescimento tumoral aumenta até resultar em um tumor de dimensões maiores em comparação com um tratamento relacionado a uma mortalidade menor.

Da visão de evolução do tumor sobre a malha no primeiro caso de tratamento, com mortalidade  $\mu = 0.035$ , que vemos na Figura 9 podemos observar que as duas massas tumorais iniciais crescem até se juntarem em um único volume de massa. Outra vez, notamos que o comportamento de evolução do tumor preserva a estrutura do um tumor onde a parte mais interna consiste em um núcleo formado de CTC e envolto por CC. Então, apesar de uma condição inicial distinta com massas tumorais de CC e CTC separadas, depois de um certo tempo o tumor chega novamente a mesma estrutura particular já citada. Isto é digno de nota, pois essa configuração estrutural é a mesma que já identificamos como responsável do acontecimento do paradoxo do crescimento tumoral. Isso se dá porque impor uma mortalidade mais elevada corresponde em se matar mais células tumorais (de natureza CC), o que substancialmente livra a massa tumoral total desta capa de células tumorais que de alguma forma fazem a barreira de um aglomerado interno de células (de natureza CTC) mais agressivas em termos de reprodutibilidade e resistente ao tratamento.

Em efeito, como vemos da evolução do tumor na Figura 10 e referente a uma imposição de mortalidade maior,  $\mu = 0.235$ , o efeito imediato deste tratamento mais forte é positivo no primeiros instantes temporais porque, essencialmente, destrói por completo a massa tumoral inicial formada apenas por CC. Todavia, isto corresponde ao que se foi previsto, isto é, que a massa tumoral inicial formada apenas de CTC (que claramente sobrevive) chega a possuir em seu en-

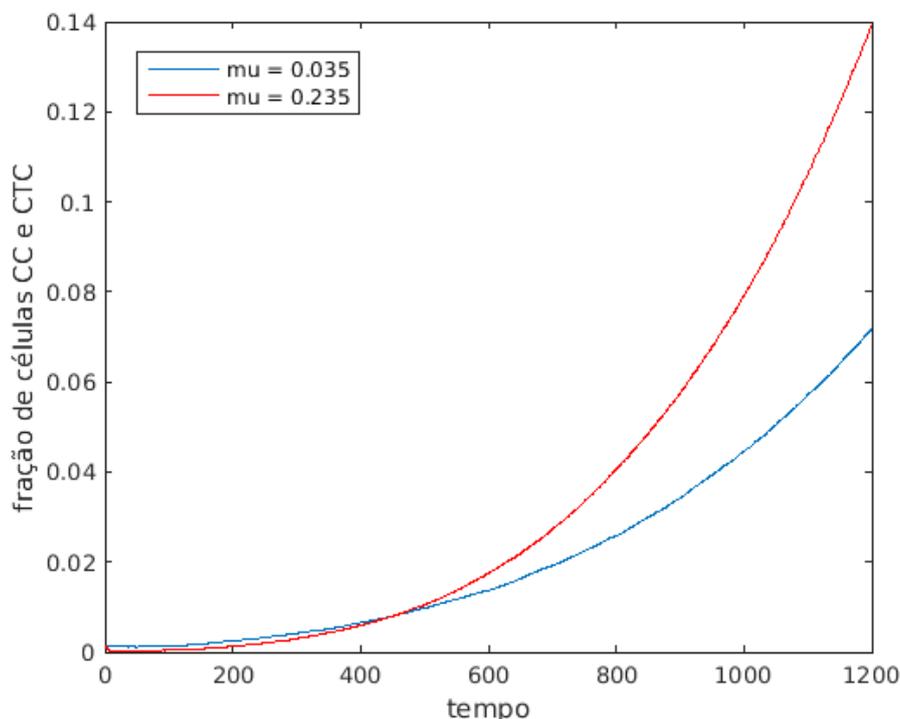


Figure 8: Paradoxo do crescimento tumoral.

torno poucas CC, com resultado que as CTC encontram uma configuração favorável a um crescimento livre e portanto mais significativo em respeito ao tratamento precedente. No tempo final, o volume tumoral global resultante é superior com respeito ao caso anterior com mortalidade menor.

O modelo se presta a simulações de dimensões maiores e portanto viabiliza importações de dados capturados experimentalmente via análises tomográficas.

## 4 Conclusões

O presente trabalho permite concluir que uma simples abordagem tridimensional com autômatos celulares, de acordo com o modelo aqui proposto, é um método eficaz para simular a ocorrência do paradoxo do crescimento do câncer na presença de células-tronco produtoras de câncer e estudar a dinâmica desse fenômeno. Especificamente, os principais resultados obtidos por este trabalho são:

- a apresentação de um modelo tridimensional com autômatos celulares para o estudo da evolução de um tumor na presença de células-tronco cancerígenas após a introdução de uma mortalidade  $\mu$  induzida pelo tratamento médico (quimioterapia, radioterapia, etc.);
- o estudo do fenômeno do paradoxo do crescimento tumoral com o aumento da mortalidade, como mostram as gráficos das Figuras 5 e 8, e a proposta de uma possível explicação

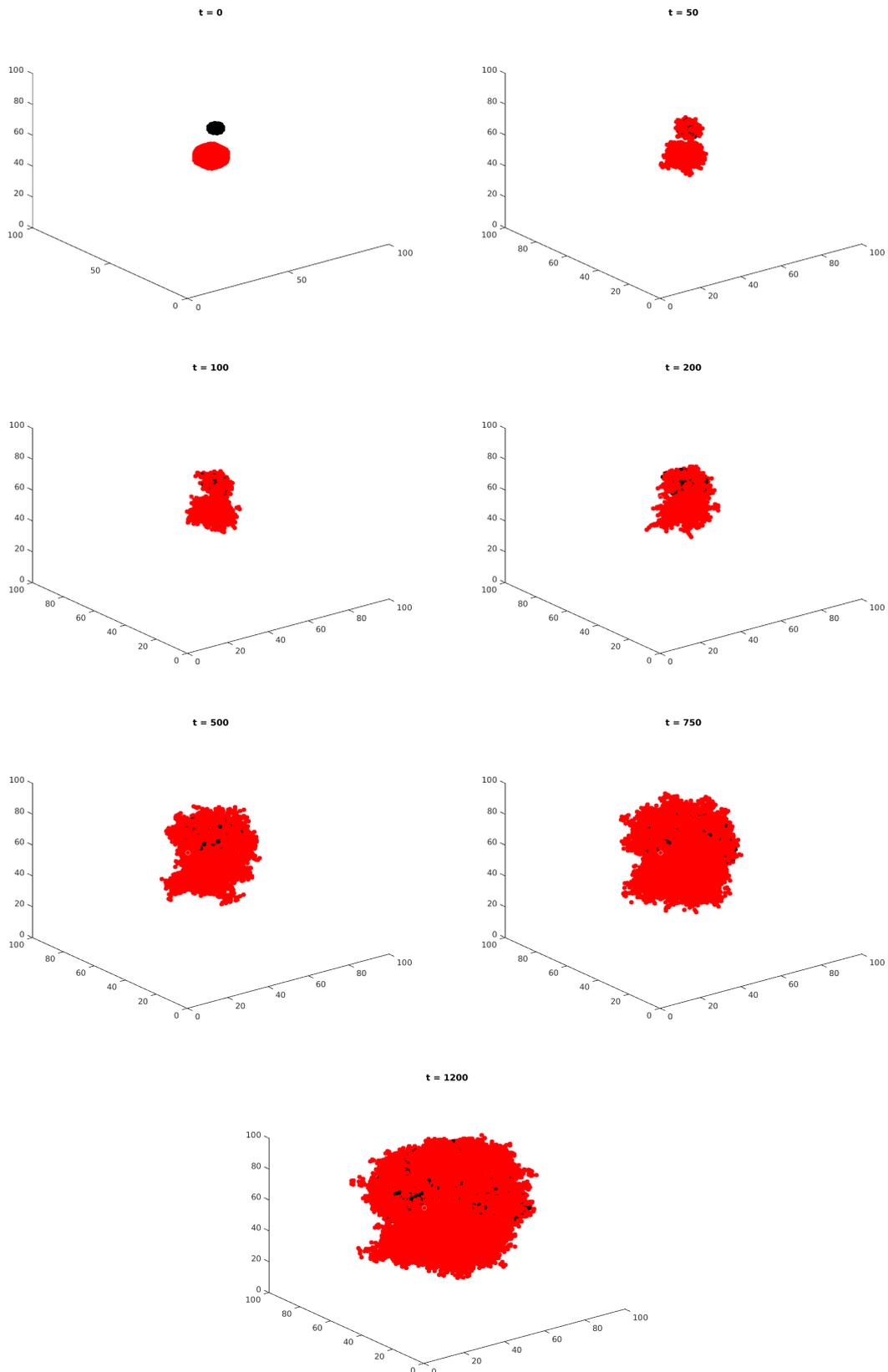


Figure 9: Configuração do tumor para certos instantes temporais com  $\mu = 0.035$ .

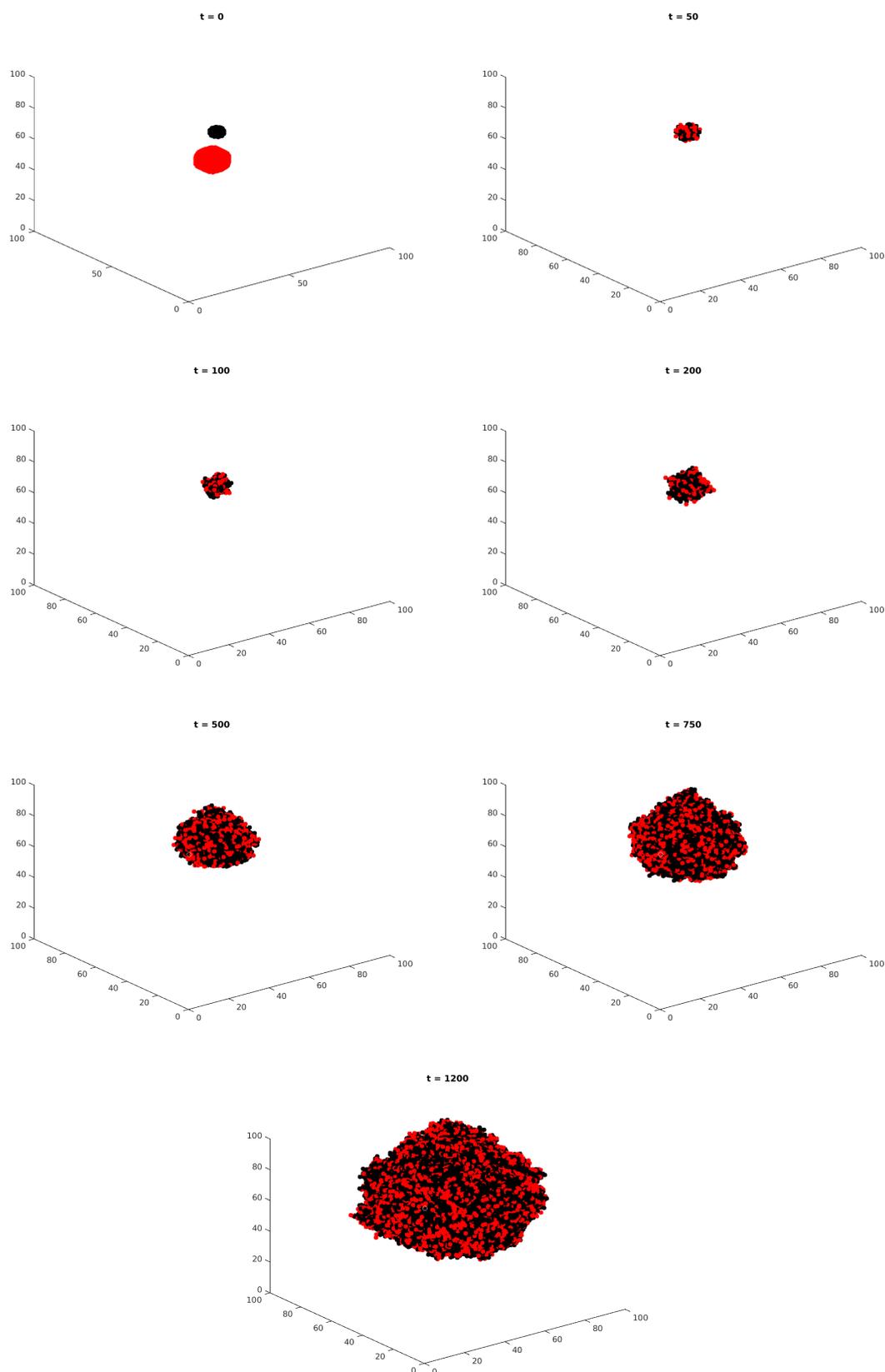


Figure 10: Configuração do tumor para certos instantes temporais com  $\mu = 0.235$ .



do paradoxo supracitado, segundo o qual uma diminuição mais importante das células tumorais (induzidas por um aumento na mortalidade) criaria mais espaço útil para as células-tronco (imunes ao aumento da mortalidade) que, sendo mais reprodutivas, aumentariam a velocidade de crescimento global (e a agressão) do tumor (veja as imagens da evolução do tumor nas Figuras 6, 7, 9 e 10).

- a observação que o paradoxo do crescimento tumoral não é um comportamento inesperado, mas uma consequência natural da presença de células-tronco cancerígenas.

Nossas conclusões sobre o crescimento mais rápido após um tratamento estão de acordo com os resultados de Hillen, Enderling e Hahnfeldt (2013) sobre o chamado “paradoxo do crescimento tumoral” e confirmado, mais recentemente, pelo trabalho de Monteagudo e Santos (2015). Na síntese, se as células cancerígenas normais competirem com as células-tronco cancerígenas por espaço e recursos, as primeiras células podem impedir a divisão de células-tronco cancerígenas e levar os tumores à dormência. Por outro lado, se esta competição é reduzida pela morte de células cancerígenas, o resultado é uma liberação de células-tronco cancerígenas e sua proliferação renovada, o que acaba resultando em um crescimento maior do tumor. Em outras palavras, a ocorrência do paradoxo tem sido associada a um “efeito de aglomeração” (em inglês, “crowding effect”), assumindo que a mitose pode ser inibida quando a densidade das células na vizinhança das futuras células-mãe excede um valor limite. Essa conscientização traz novas ideias sobre o fato de que a tentativa de tornar a proliferação de células-tronco cancerígenas mais difícil, é um ponto importante a ser considerado, especialmente no período imediato após um tratamento padrão para o controle da proliferação de células cancerígenas não-tronco.

## 5 Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento PROEX-9740044/D, do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e do processo nº 2017/11428-0, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). Prof. Mario Primicerio acknowledges with appreciation the support of GNFM (Gruppo Nazionale di Fisica Matematica) of the Istituto Superiore di Alta Matematica, Rome.

## 6 Referências bibliográficas

BOONDIREK, A.; TRIAMPO, W.; NUTTAVUT, N. A review of cellular automata models of tumor growth. **International Mathematical Forum**, v. 5, n. 61, p. 3023-3029, 2010.

BIERNATH, A. 5 tipos de tratamento contra o câncer. **Revista Saúde**, 9 jan. 2017. Disponível em: <<https://saude.abril.com.br/medicina/5-tipos-de-tratamento-contra-o-cancer/>>. Acesso em: 1 jun. 2018.

DOMINIK, W.; NATALIA, K. **Computational biology of cancer: lecture notes and mathematical modeling**. Danvers: World Scientific, 2005.



HILLEN, T.; ENDERLING, H.; HAHNFELDT, P. The tumor growth paradox and immune system-mediated selection for cancer stem cells. **Bulletin of mathematical biology**, v. 75, n. 1, p. 161-184, 2013.

IAROSZ, K. C. et al. Supressão de células cancerígenas em autômato celular. **Publicatio UEPG: Ciências Exatas e da Terra, Agrárias e Engenharias**, v. 16, n. 2, p. 81-87, 2010.

MARTINS, C. C. **Autômato celular aplicado no crescimento de câncer**. 2010. 67 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2010.

MEACCI, L. et al. O paradoxo do crescimento tumoral através de um modelo 3D de autômatos celulares com células-tronco cancerígenas. In: ENCONTRO REGIONAL DE MATEMÁTICA APLICADA E COMPUTACIONAL, 5. 2018, Bauru. **Caderno de trabalhos completos e resumos**. Bauru: Unesp, Faculdade de Ciências, 2018. p. 192-198. Disponível em: <<http://www.fc.unesp.br/#!/departamentos/matematica/eventos2341/ermac-2018/caderno-de-trabalhos-e-resumos/>>. Acesso em: 1 set. 2018.

MEACCI, L.; PRIMICERIO, M. Mathematical models for tumours with cancer stem cells. **Computational and Applied Mathematics**, 2018. <https://doi.org/10.1007/s40314-018-0707-2>.

MONTEAGUDO INSUA, Á. **Tumor growth analysis using cellular automata based on the cancer hallmarks**. 2015. 110 f. Tesis (Doutoramento en Computación)- Departamento de Computación, Universidade da Coruña, Spain, 2015.

MONTEAGUDO, Á.; SANTOS, J. Treatment analysis in a cancer stem cell context using a tumor growth model based on cellular automata. **PloS one**, v. 10, n. 7, p. e0132306, 2015.

MOREIRA, J.; DEUTSCH, A. Cellular automaton models of tumor development: a critical review. **Advances in Complex Systems**, v. 5, n. 2 & 3, p. 247-267, 2002.

QUARANTA, V.; WEAVER, A. M.; CUMMINGS, P. T.; ANDERSON, A. R. Mathematical modeling of cancer: the future of prognosis and treatment. **Clinica Chimica Acta**, v. 357, n. 2, p. 173-179, 2005.