

A New Method for Slowing Down Avascular Tumor Growth

S. H. Sabzpoushan^{1*}, F. Pourhasanzade²

¹Assistant Professor, Biomedical Engineering Department, Research Laboratory of Biomedical Signals and Sensors, Iran
University of Sciences and Technology (I.U.S.T), Tehran, Iran

²Ph.D Candidate, Biomedical Engineering Department, Research Laboratory of Biomedical Signals and Sensors, Iran
University of Sciences and Technology (I.U.S.T), Tehran, Iran

Receipt in the Online Submission System: 27 August 2017, Accepted: 26 November 2017

Abstract

In this paper, a new method is proposed for slowing down avascular tumor growth. Our method is established on an agent based avascular tumor growth model (ABM). The model is based on biological assumptions with regard to the immune system interactions. The model parameters are fitted in compatibility with cancer biology using in vivo experimental data. The immune cells recruitment, which usually occur after that tumor cells are identified, are also considered in ABM model. The results show that the proposed model not only is able to simulate the tumor growth graphically, but also the in vivo tumor growth quantitatively and qualitatively. Besides, the model proposes a new idea for slowing down the tumor growth considering two types of proliferative tumor cells, i.e. the tumor will grow slowly if the division probability of the proliferative tumor cells depends on the microenvironmental conditions. The proposed idea has been validated using an in silico simulation.

Keywords: *Tumor Growth, Agent Based Models (ABM), Immune System, Division of Proliferative Cell*

*Corresponding author

Address: Bioelectric Department, Biomedical Engineering Faculty, Iran University of Sciences and Technology (I.U.S.T), P. O. Box: 1684613114, Tehran, Iran.

Tel: +98-21-73225600

Fax: +98-21- 73225777

E-mail: sabzposh@iust.ac.ir

پیشنهاد روشی جدید برای کند کردن رشد تومور بدون رگ

سیدحجت سبزویشان^{۱*}، فاطمه پورحسن زاده^۲

^۱استادیار، گروه بیوالکتریک، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران
^۲دانشجوی دکتری مهندسی پزشکی، گروه بیوالکتریک، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران

تاریخ ثبت در سامانه: ۱۳۹۶/۶/۵، پذیرش قطعی: ۱۳۹۶/۹/۵

چکیده

در این مقاله، روشی جدید برای کاهش سرعت رشد تومور بدون رگ پیشنهاد می‌شود. این یافته می‌تواند به برنامه‌ریزی درمان و افزایش طول عمر بیماران سرطانی کمک کند. روش پیشنهادی، براساس مدلی برپایه‌ی عامل برای رشد تومور بدون رگ است. در این تحقیق، پدیده‌ی فراخوانی سلول‌های ایمنی که به‌طور معمول پس از شناسایی سلول‌های توموری انجام می‌شود، در مدل در نظر گرفته شده است. پارامترهای مدل با استفاده از نتایج تجربی و آزمایشگاهی *in vivo*، به‌طور سازگار با بیولوژی سرطان تنظیم می‌شوند. نتایج نشان می‌دهند که مدل پیشنهادی می‌تواند پدیده‌ی رشد تومور بدون رگ را به‌طور کیفی و کمی شبیه‌سازی کند و همچنین ایده‌ای نو برای کند کردن فرآیند رشد تومور پیشنهاد می‌کند. براساس این ایده و با در نظر گرفتن دو نوع سلول سرطانی تکثیرشونده، با افزایش وابستگی احتمال تکثیر سلول‌های توموری به شرایط محیطی، رشد توموری کندتر خواهد شد.

کلیدواژه‌ها: رشد تومور، مدل برمبنای عامل، سیستم ایمنی، تقسیم سلول‌های تکثیرشونده

*نویسنده مسئول

نشانی: گروه بیوالکتریک، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران، کد پستی: ۱۶۸۴۶۱۳۱۱۴

تلفن: +۹۸ (۲۱) ۷۳۲۲۵۶۰۰

دورنگار: +۹۸ (۲۱) ۷۳۲۲۵۷۷۷

پست الکترونیکی: sabzposh@iust.ac.ir

۱- مقدمه

اهمیت مطالعه و بررسی سرطان در دنیا، به‌عنوان دومین دلیل اصلی مرگ‌ومیر انسان‌ها، بر کسی پوشیده نیست. دانشمندان زیادی با تحقیقات گسترده‌ای از مطالعات تجربی و بالینی گرفته تا ارائه مدل‌های ریاضی و بررسی‌های آماری، در این زمینه کار می‌کنند. استفاده از مدل‌سازی ریاضی و شبیه‌سازی‌های کامپیوتری می‌تواند آزمایش‌های تجربی را ساده‌تر کرده و بینش دانشمندان را درباره چگونگی شکل‌گیری، رشد و پراکنده شدن تومور افزایش دهد. این مدل‌ها حتی می‌توانند روند بیماری را پیش‌بینی کرده و ما را نسبت به مکانیزم‌های کنترل‌کننده رشد و تکامل تومور، آگاه کند و در نهایت، روش‌های تشخیصی و درمانی جدیدی را پیشنهاد دهد.

ساخت و توسعه مدل‌های سازگار با بیولوژی سرطان (شامل مدل‌های ریاضی و محاسباتی)، کاری مفید و در عین حال دشوار است؛ زیرا فرآیند بیولوژیکی تشکیل و رشد تومور، پیچیده است و شناخت مکانیزم‌های حاکم بر آن، محدودیت‌های عملی دارد [1]. اندرکنش بین سلول‌های سرطانی و سلول‌های میزبان، به‌طوری که به متاستاز و تهاجم منجر شود و اندرکنش سلول تومور و سلول ایمنی، از جمله این پیچیده‌گی هستند. با توجه به دانش امروزی بشر و شواهد بالینی و آزمایشگاهی، می‌توان گفت که سیستم‌های بیولوژیکی پیچیده‌ای مانند سرطان، سیستم‌های اتفافی هستند یا اینکه بگوییم در پیروی کردن پدیده سرطان از قوانین یقینی از نظر دانش امروز، جای تردید دارد. دلیل اصلی این تردید آن است که براساس دانش امروزی، فرآیندهای بیولوژیکی اصلی مانند جهش ژنتیکی در ژنی مشخص، اساساً پدیده‌ای تصادفی هستند. همچنین پاسخ سرطان به درمان‌ها، اغلب رفتاری تصادفی دارد [3] و هنوز اطلاعات کافی و جزئی درباره اندرکنش سلول‌ها با هم و با محیط اطراف در دست نیست؛ پس پیش‌بینی قطعی درباره رشد سلول و مجموعه‌های سلولی^۱، غیرممکن یا دشوار به‌نظر می‌رسد. اثرات تصادفی حتی در آزمایشات *in vitro* که شرایط محیطی به‌خوبی کنترل می‌شود، همیشه حضور دارند و پیش‌بینی را مشکل می‌کنند [4]؛ بنابراین در بسیاری از تحقیقات، فرآیند رشد سلول‌های سرطانی و اندرکنش بین عوامل دخیل در آن به‌صورت تصادفی فرض شده است [5]. اگر چه سلول‌های تومور در مدل‌های تصادفی از نظر بیولوژیکی یکسان هستند، اما رفتارشان تحت تأثیر پارامترهای ذاتی و خارجی است؛ از این‌رو،

متغیر و غیرقابل پیش‌بینی هستند. نادیده گرفتن ذات تصادفی سرطان به نتایج اشتباه و تفسیرهای نادرست منجر می‌شود [5]. مدل‌های مطرح‌شده برای رشد تومور، صرف نظر از اینکه یقینی یا تصادفی باشند، به سه دسته کلی مدل‌های پیوسته، گسسته و ترکیبی تقسیم می‌شوند. مدل‌های پیوسته، پدیده رشد را با استفاده از معادلات دیفرانسیل معمولی یا معادلات دیفرانسیل جزئی توصیف می‌کنند. مدل‌هایی که از معادلات دیفرانسیل معمولی استفاده می‌کنند، می‌توانند رشد زمانی تومور را شبیه‌سازی کنند؛ اما نمی‌توانند به‌طور مستقیم گرافیک رشد مکانی تومور در بافت را نشان دهند. مدل‌هایی که از معادلات دیفرانسیل جزئی استفاده می‌کنند، بهتر می‌توانند ویژگی‌های زمانی و مکانی رشد تومور را بیان کنند؛ اما حل عددی معادلات دیفرانسیل جزئی، به‌خصوص هنگامی که معادلات انتشار در مکان نیز به آن اضافه شود، خود مشکلی جدی و بزرگ است. دسته مهمی از مدل‌های گسسته، مدل‌های مبتنی بر عامل^۲ (ABM) هستند. در این دسته، سلول‌ها را به‌صورت عواملی گسسته در نظر می‌گیرند و با تعریف قوانینی، اندرکنش بین سلول‌ها را مدل می‌کنند [6]. مدل‌های مبتنی بر عامل می‌توانند پدیده‌های پدیداری^۳ را شبیه‌سازی کنند. در پدیده‌هایی پدیداری، اندرکنش‌های اجزای کوچک‌تر و ساده‌تر با هم، رفتارهای پیچیده‌تر اجزای بزرگ‌تر را می‌سازند؛ در حالی که اجزای بزرگ‌تر ممکن است خواص اجزای کوچک‌تر را نداشته باشند. در واقع، قوانین به تک‌تک عامل‌ها اعمال می‌شود و قانون هر عامل می‌تواند مخصوص و منحصر به آن عامل باشد؛ در حالی که در مدل‌های برمبنای معادلات دیفرانسیل، قوانین به‌گونه‌ای به کل سیستم اعمال می‌شود؛ به همین دلیل، مدل‌های مبتنی بر عامل برای مدل‌سازی پدیده‌های پدیداری، مانند رشد تومور، مناسب‌تر است.

مدل‌سازی برمبنای عامل، یکی از روش‌های مرسوم در مدل‌سازی چندمقیاسه رشد تومور است. از مزایای مدل‌های مبتنی بر عامل، علاوه بر توانایی شبیه‌سازی پدیده‌های پدیداری، پرهیز از درگیری با معادلات دیفرانسیل پیچیده است؛ زیرا حل معادلات دیفرانسیل، حتی پس از گسسته‌سازی آنها، هزینه محاسباتی^۴ زیادی داشته و بسیار زمان‌بر است.

در طول مدت رشد تومور، سلول‌های تومور با اجزای محیط اطرافشان، مانند سلول‌های سالم، سلول‌های ایمنی یا عامل‌های درمانی، اندرکنش دارند. این موضوع که وجود سیستم ایمنی

^۱ Emergent^۲ Computational cost^۳ Cell colonies^۴ Agent based models

پیشنهاد شد. مرور جامعی از این مدل‌ها و دینامیک‌های رشد تومور در [11-14] یافت می‌شود. مدل‌های ابتکاری مطرح‌شده کانسال و همکاران [15] در سال ۲۰۰۰ با استفاده از اتوماتای سلولی برای بیان مسأله رشد تومور مغزی گلیوبلاستوما (GBM) و سپس توسعه آن توسط تورکاتو [16] در سال‌های بعد، تلاش ارزنده دیگری در این زمینه است. مزیت اصلی این مدل، نمایش رفتار ماکروسکوپی تومور بدون رگ براساس ملاحظات میکروسکوپی بود.

در مقاله آرجو و مک الوین^۶ [11]، مرورهایی از مدل‌های ریاضی و محاسباتی ارائه شده که پدیده‌های گوناگونی از رشد تومور بدون رگ [14, 17] تا رگ‌زایی [18, 19] و رشد تومور رگ‌دار [20]، تهاجم [21, 17]، بررسی اثر عوامل محیطی بر رشد [22, 23] و حتی درمان [24] را مورد توجه قرار داده اند و نیز خلاصه‌ای کوتاه از مدل‌های ریاضی به‌همراه سیر تاریخی آن‌ها ارائه شد. بارن^۷ [25]، چاپلین^۸ [26]، هاجیکرو^۹ [27]، ماتری^{۱۰} [1] و رجنیاک^{۱۱} [28] نیز جداگانه مدل‌های ریاضی و محاسباتی رشد یا تهاجم^{۱۲} تومور را مرور کرده‌اند. مدل‌های بسیاری نیز وجود دارند که سیستم ایمنی را از نظر ریاضی توصیف می‌کنند؛ از جمله محققانی چون مریل^{۱۳} که به مدل-ساز سنتیک پاسخ ایمنی پرداخته‌اند [29]. مدل‌هایی نیز اندرکنش سیستم ایمنی و رشد تومور را بررسی کرده‌اند. مروری از این مدل‌ها در [30] دیده می‌شود. بیشتر این مدل‌ها یقینی بوده و از معادلات دیفرانسیل معمولی [31] و جزئی [32] استفاده کرده‌اند. آدام و بلومو^{۱۴} [33] و ویلکی^{۱۵} [34]، مرور کاملی از مدل‌های اندرکنش تومور-سیستم ایمنی انجام داده‌اند. محققانی چون ایتیم^{۱۶} [35] نیز مروری کوتاه از مدل-های ریاضی غیرمکانی^{۱۷} اندرکنش سیستم ایمنی - تومور را ارائه کرده‌اند.

از کارهای انجام‌شده در زمینه مدل‌های بر مبنای عامل رشد تومور، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: ژانگ^{۱۸} و همکارانش، مدلی ABM ای برای تومور GBM معرفی کردند [36]. آنها از

بدن، یکی از عوامل مؤثر در رشد یا عدم رشد تومور است، اثبات شده است [7].

در محیط میکروی اطراف تومور، سلول‌های ایمنی ذاتی (شامل سلول‌های کشنده طبیعی^۱ و سلول‌های دندرتیک) و وفقی (لنفوسیت‌های تی و بی) وجود دارند. سلول‌های ایمنی به‌طور مستقیم یا از طریق محصولات سیتوکین^۲ و کموکین^۳، با هم ارتباط دارند و شکل تومور را کنترل می‌کنند. بیشتر سلول‌های یافت‌شده در محیط اطراف تومور، ماکروفاژهای مرتبط به تومور و سلول‌های تی هستند [8]. لنفوسیت‌های کشنده تی^۴ (CTL) در تومور نفوذ می‌کنند و به القای آپوپتوز در سلول‌های تومور هدف منجر می‌شوند. با توجه به حقیقت وجود سلول‌های ایمنی و نقش مهم آنها، رفتار سلول‌های ایمنی برای اندرکنش و مبارزه با سلول‌های تومور، در مدل پیشنهادی در نظر گرفته شده است. در این مقاله، ابتدا خلاصه‌ای از مدل‌های قبلی رشد تومور ارائه شده است؛ سپس مدل پیشنهادی معرفی شده است. در قسمت نتایج، ابتدا عملکرد کیفی مدل بررسی و تحلیل شده است؛ سپس برای ارزیابی کمی مدل، پارامترهای مدل به‌گونه‌ای تنظیم شده که دو فرآیند واقعی رشد تومور در حالت *in vivo* را شبیه‌سازی کند. در قسمت بحث، درباره این‌که چگونه نتایج به‌دست‌آمده از مدل پیشنهادی می‌تواند فرضیه‌ای برای درمان سرطان پیشنهاد کند، بحث شده و برای اثبات فرضیه پیشنهادی، یک شبیه‌سازی *in silico* تنظیم شده است.

۲-۱ - مروری بر مدل‌های رشد سرطانی

در چند دهه اخیر، مدل‌های رشد تومور و دینامیک سیستم ایمنی بدن بسیار مورد توجه دانشمندان حوزه مدل‌سازی ریاضی قرار گرفته است [9]. مدل ساده مطرح‌شده توسط برتون، که اثر دیفیوژن و محدودکنندگی غلظت مواد غذایی بر رشد تومور را بررسی می‌کرد [10]، یکی از اولین تلاش‌ها برای دستیابی به مدل رشد تومور جامد بود. پس از مدل برتون، مدل‌های زمانی - مکانی بسیاری از معادلات واکنش-انتشار^۵

^{۱۱} Rejniak

^{۱۲} Invasion

^{۱۳} Merrill

^{۱۴} Adam & Bellomo

^{۱۵} Wilkie

^{۱۶} Eftimie

^{۱۷} Non-spatial Mathematical Models

^{۱۸} Zhang

^۱ Natural Killers

^۲ Cytokine

^۳ Chemokine

^۴ Cytotoxic T cells

^۵ Reaction-diffusion

^۶ Araujo & McElwIAN

^۷ Byrne

^۸ ChaplIAN

^۹ Hatzikirou

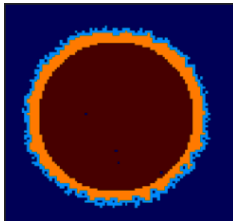
^{۱۰} Materi

تشکیل دهند. بدیهی است که این احتمال برای سلول‌های نزدیک‌تر به مرکز، بیشتر است.

۵- لایهٔ خارجی تومور از سلول‌های فعال، یعنی سلول‌های تکثیرشونده^۸، تشکیل شده است.

۶- فقط سلول‌های لایهٔ خارجی تومور، قابلیت تکثیر دارند و می‌توانند در میتوز شرکت کنند. فضای اطراف لایهٔ خارجی تومور، شامل سلول‌های سالم (فضای خالی) می‌شود. شکل ۱، ساختار لایه‌ای مدل پیشنهادی با استفاده از رنگ را نشان داده است.

۷- سلول‌های ایمنی برای کشتن سلول‌های تومور، به سمت آنها حرکت می‌کنند. سرعت حرکت سلول‌های ایمنی در هنگام ورود به بافت، زیاد بوده و جهت آن به سمت مرکز تومور است. وقتی سلول‌های ایمنی به ناحیهٔ تجمع سلول‌های تومور نزدیک شدند، حرکت آنها ماهیتی تصادفی گرفته و تابع قوانینی می‌شود که در بخش قوانین گفته خواهد شد.



شکل (۱) - سه لایهٔ گوناگون تومور کروی: آبی تیره فضای اطراف تومور، یعنی سلول‌های سالم. آبی روشن، لایهٔ تکثیرشونده. نارنجی، لایهٔ غیرتکثیرشونده یا خاموش. قرمز تیره، ناحیهٔ مرده

تعریف رنگ‌های استفاده‌شده در این تحقیق، مانند جدول (۱) است.

جدول (۱) - معنی رنگ‌های به کار رفته در این مقاله

رنگ	مفهوم
آبی تیره	سلول سالم / فضای خالی
آبی روشن	سلول تومور تکثیرشونده
نارنجی	سلول تومور غیرتکثیرشونده
قرمز	سلول نکروتیک
زرد	سلول ایمنی

^۵ Multicellular Tumor Spheroids

^۶ Quiescence

^۷ Non-Proliferating

^۸ Proliferating

اندرکنش پروتئین-ژن و ساختار ویژهٔ چندسلولی برای سرطان مغزی استفاده کردند. سان^۱ و همکارانش [37] و شواتز^۲ و همکارانش [38] نیز هریک جداگانه مدل‌سازی تومور مغزی بر مبنای عامل را انجام دادند. براون^۳ و همکارانش با استفاده از فرآیند تصمیم‌گیری مارکو، مدل‌سازی چندعاملهٔ سلول‌های سرطانی را انجام دادند. [39]. وانگ^۴ و همکارانش نیز رگرایی با استفاده از مدل سه‌بعدی بر مبنای عامل در پیشرفت سرطان پوست را بررسی کرده‌اند [40].

در این مقاله، یک مدل بر پایهٔ عامل ارائه می‌شود. عملکرد مدل به‌طور کیفی و کمی ارزیابی می‌شود. در این مدل، مفهوم جدیدی به نام نقطهٔ بحرانی در فرآیند رشد تومور تعریف شده است و نشان داده می‌شود که چگونه با تغییر یک پارامتر و در نتیجه تغییر نقطهٔ بحرانی، می‌توان فرآیند رشد را کندتر کرد. این یافته، ایدهٔ جدیدی را برای درمان سرطان پیشنهاد می‌کند.

۲- مواد و روش‌ها

مدل برمبنای عامل پیشنهادی بر چهار اصل فرض‌های بیولوژیکی، ساختار فیزیکی، عوامل و حالت‌های آنها و قوانین تغییر حالت استوار است.

۲-۱- فرض‌های بیولوژیکی

۱- فرآیند رشد از چند سلول سرطانی در مرکز بافت شروع می‌شود [41] و تومور به‌صورت کروی چندسلولی^۵ (MTS)، با قوانینی که در بخش قوانین گفته خواهد شد، به رشد خود ادامه می‌دهد.

۲- هرچه تومور بزرگ‌تر می‌شود، دستیابی سلول‌های مرکزی کره به مواد غذایی دشوارتر می‌شود [15, 16]؛ بنابراین سلول‌های نزدیک به مرکز ممکن است قابلیت تکثیر خود را از دست دهند و به حالت خاموش^۶ بروند.

۳- اگرچه سلول‌های خاموش هنوز زنده‌اند؛ اما غیرتکثیرشونده^۷ هستند و در صورت دستیابی به مواد غذایی کافی، ممکن است دوباره فعال شده و قابلیت تکثیرشوندگی پیدا کنند [15].

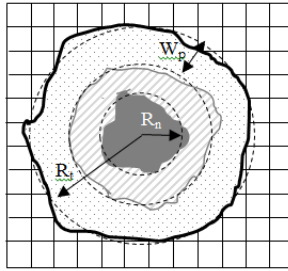
۴- تعدادی از سلول‌های مرکزی ممکن است به دلیل خاموشی طولانی مدت، بمیرند و سلول‌های مرده (نکروتیک) را

^۱ Sun

^۲ Schuetz

^۳ Brown

^۴ Wang



شکل (۲) - ساختار فیزیکی مدل پیشنهادی. بافت مورد مطالعه، مربعی است. تومور سه لایه دارد: لایه سلول‌های نکروتیک (لایه خاکستری تیره)، لایه سلول‌های غیر تکثیرشونده (لایه هاشورخوردۀ میانی) و لایه سلول‌های تکثیرشونده (لایه نقطه‌چین). شعاع متوسط تومور، شعاع متوسط لایه داخلی (سلول‌های نکروتیک) و ضخامت متوسط لایه خارجی تومور (سلول‌های سرطانی تکثیرشونده)، به ترتیب R_t و R_n و W_p هستند. لبه خارجی تومور با خط سیاه پررنگ مشخص شده است

جدول (۲) - معرفی دو عامل در نظر گرفته شده در مدل پیشنهادی و حالت‌های ممکن آنها

نشانه	حالت احتمالی	معرفی	عامل
NA_0	سلول سالم یا فضای خالی	سلول‌های غیر ایمنی	NA
NA_1	(N)		
NA_2	سلول تکثیرشونده توموری		
NA_3	(PT)		
	سلول غیر تکثیرشونده توموری (NT)		
	سلول نکروتیک (Ne)		
IA_0	سلول کشنده طبیعی	سلول‌های ایمنی	IA
IA_1	(NK)		
	لنفوسیت کشنده تی (CTL)		

در واقع، هر عامل یک سلول بیولوژیکی است که مختصات آن با (i, j) ، که $0 < i, j < n_{cell}$ است، نمایش داده می‌شود. برای عامل NA، چهار حالت و برای عامل IA، دو حالت (مانند جدول ۲) فرض شده است.

عامل IA، متحرک است و می‌تواند در طول حرکت خود به‌طور تصادفی به عامل‌های NA، که در حالت‌های ۰ یا ۱ یا ۲ یا ۳ باشند، برخورد کند. نتایج احتمالی آن برخوردها در بخش قوانین توضیح داده شده است. منظور از سلول‌های توموری در سراسر مقاله، مجموع عامل‌های NA_1، NA_2 و NA_3 است.

۲-۲- ساختار فیزیکی

در مدل پیشنهادی، فضای بافت را دوبعدی و شامل تعداد $n_{cell} \times n_{cell}$ مربع یا مکان (مطابق شکل ۲) در نظر می‌گیریم. از این پس، هریک از مربع‌ها را یک سلول می‌نامیم. تومور مورد مطالعه در این مقاله، شامل سه لایه است (شکل ۲): ۱- لایه خارجی، یعنی سلول‌های تکثیرشونده، که با ناحیه نقطه‌چین و مرز بیرونی آن با خط ممتد سیاه نشان داده شده است. ۲- لایه میانی، یعنی سلول‌های غیر تکثیرشونده یا خاموش، که با ناحیه هاشورخوردۀ و مرز بیرونی آن با خط ممتد خاکستری نشان داده شده است. ۳- لایه داخلی، یعنی سلول‌های نکروتیک، که با ناحیه خاکستری تیره نشان داده شده است.

مطابق شکل ۲، ضخامت متوسط لایه خارجی با W_p نشان داده شده است. در این مقاله، مانند کانسال [17, 18]، برای بیان W_p از رابطه (۱) استفاده می‌شود. در این رابطه، b پارامتر ثابت و R_t شعاع متوسط تومور است. R_t از معادله ۲ به دست می‌آید. در معادله ۲، تعداد سلول‌های تومور در لبه بیرونی لایه خارجی با N_p و فاصله هریک از آن سلول‌ها از مرکز تومور با r_i نشان داده شده است. شعاع متوسط لایه نکروتیک (R_n) نیز از رابطه (۳) به دست می‌آید، که در آن a پارامتر ثابت و b همان پارامتر معادله (۱) است.

$$W_p = b \times R_t^{2/3} \quad (1)$$

$$R_t = \frac{\sum_{i=1}^{N_p} r_i}{N_p} \quad (2)$$

$$R_n = R_t - (a + b) \times R_t^{2/3} \quad (3)$$

در این مقاله، همسایگی فیزیکی به صورت همسایگی مور^۱ (۸ سلول اطراف سلول مورد مطالعه) در نظر گرفته شده است و منظور از کلمه همسایگی در هر جای این مقاله، همسایگی مور است؛ مگر آنکه غیر از آن گفته شود.

۲-۳- عوامل و حالت‌ها

در این مدل، دو عامل یعنی سلول‌های ایمنی (IA) و سلول‌های غیرایمنی (NA) در نظر گرفته شده است. شرح کوتاه عوامل و حالت‌های آنها، در جدول ۲ آمده است.

^۱ Moore

رابطه (۴) در حالت کلی بیانگر این حقیقت است که هر عامل NA_1 (سلول PT) می‌تواند با احتمال p_{PT} ، که تابعی از زمان و مکان است، تکثیر شود. وقتی یک سلول PT تکثیر می‌شود، سلول اولیه را والد و دو سلول جدید را دختر می‌گویند.

فرض می‌شود که هر سلول NA_1_1 والد بتواند با احتمال Nmm، به یک سلول NA_1_1 و یک سلول NA_1_2 دختر تکثیر شود و بتواند با احتمال (1-Nmm) به دو سلول NA_1_1 دختر تکثیر شود. همچنین فرض شده که هر سلول NA_1_2 والد، فقط ممکن است به دو سلول NA_1_2 دختر تقسیم شود؛ بنابراین بزرگ بودن عدد احتمال Nmm، به معنی وابستگی بیشتر فرآیند تکثیر سرطانی به شرایط محیطی است.

توابع چگالی احتمال p_1 و p_2 در معادلات (۴)، به‌طور سازگار با بیولوژی سرطان با استدلال زیر تعیین می‌شود.

براساس بیولوژی سرطان، باید اثرات فشار دینامیکی محیط اطراف بر تومور در فرآیند رشد تومور در نظر گرفته شود. وقتی شعاع تومور تا شعاع بیشینه‌ای مانند R_{max} می‌رسد، به‌دلیل کمبود مواد غذایی و کمبود فضا، رشد تومور به‌طور کامل متوقف خواهد شد [15, 16]، بنابراین دینامیک تکثیر عامل NA_1 مطابق معادلات ۵ و ۶، طوری در نظر گرفته شده که احتمال تقسیم عامل NA_1 در شعاع‌های بزرگتر، کمتر شود و این احتمال در R_{max} صفر شود.

$$p_1 = p_{01} \times (1 - r/R_{max}) \quad (5)$$

$$p_2 = p_{02} \times (n/8) \times (1 - r/R_{max}) \quad (6)$$

که p_{01} و p_{02} ، احتمال پایه تقسیم هستند، r موقعیت (مکان) سلول تقسیم‌شونده (والد) و n ، تعداد سلول‌های NA_0 موجود در همسایگی سلول والد است

هنگام شبیه‌سازی، در هر گام زمانی، تلاش برای تقسیم هر عامل NA_1 (سلول‌های NA_1_1 یا NA_1_2) بررسی می‌شود. در تکثیر یک NA_1، ابتدا بررسی می‌شود که آیا فضای خالی در همسایگی برای سلول دختر جدید وجود دارد یا خیر؟ اگر

در مدل پیشنهادی برای هر عامل IA، توانایی فراخوانی^۱ هم نوعان خود، به‌گونه‌ای که در بخش قوانین گفته خواهد شد، در نظر گرفته شده است.

۲-۴- قوانین تغییر حالت

قوانین احتمال حاکم بر مدل پیشنهادی، بر سه دسته است: ۱- قوانین مربوط به تغییر حالت عامل NA، ۲- قوانین مربوط به تغییر حالت عامل IA و ۳- قوانین مربوط به واکنش بین عامل-های IA و NA.

۲-۴-۱- قوانین تغییر حالت عامل NA

۲-۴-۱-۱- قوانین گذر از حالت

در مدل پیشنهادی، سلول‌های NA_0، نقش فضاهای خالی (میزبان) برای پذیرش سلول‌های NA_1 یا IA را بازی می‌کنند. سلول‌های IA ای که در جستجوی سلول‌های سرطانی‌اند یا به مکان خاصی فراخوانی شده‌اند، می‌توانند جانشین سلول‌های NA_0 شوند؛ یعنی جای سلول‌های NA_0 را تصرف کنند.

۲-۴-۱-۲- قوانین گذر از حالت ۱

از بیولوژی سرطان می‌دانیم که هرچه تعداد سلول‌های سالم (فضای خالی) در اطراف یک PT (عامل NA_1) بیشتر باشد، احتمال تکثیر سلول NA_1 بیشتر است؛ زیرا در این شرایط، سلول NA_1 به مواد غذایی و اکسیژن بیشتری دسترسی خواهد داشت. برای وارد کردن نقش وابستگی تکثیر به شرایط محیطی، دو نوع سلول PT در مدل پیشنهادی در نظر گرفته شده است. در نوع اول سلول‌های PT، که آن را با NA_1_1 نشان می‌دهیم، تقسیم سلولی بدون توجه به شرایط محیطی با احتمال $p_{PT}=p_1$ انجام می‌شود؛ در حالی که در نوع دوم، که آن را با NA_1_2 نشان می‌دهیم، تقسیم سلولی تابعی از تعداد سلول‌های سالم (فضای خالی) اطراف سلول PT است، که در این حال $p_{PT}=p_2$ می‌باشد. این موضوع در رابطه (۴) نشان داده شده است.

$$p_{PT} = \begin{cases} p_1 & \text{NA_1_1 division probability} \\ p_2 & \text{NA_1_2 division probability} \end{cases} \quad (4)$$

^۱ Immune cell recruitment

۲-۴-۱-۴-۲- قوانین گذر از حالت ۳

سلول‌های NA_3 تا شعاع Rn از مرکز کره تجمع کرده‌اند و چون مرده‌اند، دیگر تغییر حالتی در طول زمان نخواهند داشت.

۲-۴-۲- قوانین گذر عامل IA

دانشمندان دریافته‌اند که سلول‌های تومور، سیگنال‌هایی در محیط بافت منتشر می‌کنند، که توسط گیرنده‌های خاص سلول‌های ایمنی تشخیص داده می‌شود [43]. سلول‌های ایمنی با دریافت این سیگنال‌ها، به جستجو برای یافتن سلول‌های تومور می‌پردازند. برای وارد کردن این واقعیت بیولوژیک و پیاده‌سازی بند ۷ از فرض‌های بیولوژیکی در مدل پیشنهادی، معیار رشد خالص تومور^۲ یا PGF(m) و معیار کسر رشد تومور^۳ یا GF(m) را در هر زمان m تعریف می‌کنیم. طبق رابطه (۷)، PGF(m) نسبت تعداد کل سلول‌های توموری به تعداد کل سلول‌ها در زمان m است. همچنین طبق رابطه (۸)، GF(m) نسبت تعداد کل سلول‌های تکثیرشونده به تعداد کل سلول‌های توموری در زمان m است.

$$PGF(m) = \frac{nT(m)}{n_{cell}^2} \quad (7)$$

$$GF(m) = \frac{nPT(m)}{nT(m)} \quad (8)$$

در زمان آغاز رشد تومور، عامل‌های IA به‌طور تصادفی از یکی از گوشه‌های شبکه شکل (۲) وارد می‌شوند. در این زمان، فاصله عامل‌های IA از مرکز بافت زیاد بوده و مقدار PGF(m) ناچیز است. در این شرایط، فرض می‌شود که عامل‌های IA به‌طور مستقیم به‌سوی مرکز تومور حرکت می‌کنند؛ به این ترتیب که هر عامل IA، جایگزین سلول خالی‌ای از همسایگی مور خود می‌شود که کم‌ترین فاصله اقلیدسی را نسبت به مرکز تومور داشته باشد. این حرکت مستقیم جهت‌دار به سمت مرکز تومور، تا زمانی مانند t در شکل (۳) ادامه می‌یابد. تا قبل از زمان t، هنوز لایه نکروتیک تشکیل نشده یا ضخامت آن قابل‌توجه نیست. عامل‌های IA در زمان t حرکت، دینامیکی تصادفی به خود می‌گیرد.

دست‌کم یک فضای خالی (سلول NA_0) در همسایگی وجود داشته باشد، سلول NA_1 موردنظر ممکن است به دو سلول دختر NA_1 جدید تقسیم شود. سلول دختر اول در موقعیت قبلی والد خود باقی می‌ماند (در واقع سلول والد اولیه به یک سلول دختر جدید تبدیل می‌شود) و سلول دختر دوم به فضای خالی یافته‌شده در همسایگی، منتقل می‌شود. اگر بیش از یک فضای خالی در همسایگی وجود داشته باشد، سلول NA_1 دختر دوم، یکی از موقعیت‌های خالی را به‌طور تصادفی با احتمال یکسان انتخاب می‌کند. اگر سلول تکثیرشونده، فضای خالی برای قرار دادن سلول دوم دختر خود نیابد یا نتواند با احتمال $1 - p_{PT}$ تکثیر شود، فقط می‌تواند تا زمان مشخصی (به‌صورت تابعی از تعداد گام زمانی مدل) در حالت تکثیرشوندگی باقی مانده و پس از آن، وارد حالت غیرتکثیرشوندگی می‌شود. تحقیقات، نشان داده‌اند که سطوح متفاوتی از غیرتکثیرشوندگی وجود دارند. سیگنال‌های متفاوتی از جمله سیگنال گرسنگی یا کمبود مواد غذایی، سیگنال کمبود چسبندگی^۱، سیگنال بازدارنده ارتباط در چگالی‌های بالای سلولی و ... می‌توانند غیرتکثیرشوندگی را به سلول تکثیرشونده القا کنند [42]. امروزه مطالعه کمتری روی سلول‌های غیرتکثیرشونده در مقایسه با سلول‌های تکثیرشونده می‌شود. در مدل پیشنهادی، اثر بازدارندگی ارتباط برای ورود از حالت تکثیرشوندگی به حالت غیرتکثیرشوندگی، با در نظر گرفتن زمان مشخص age که بیشینه طول عمر یک NA_1 بدون انجام تکثیر سلولی است، نشان داده شده است.

۲-۴-۱-۴-۲- قوانین گذر از حالت ۲

اگر سلول غیرتکثیرشونده در فاصله‌ای کوچک‌تر از یا مساوی با شعاع نکروتیک (Rn) (شکل ۲) نسبت به مرکز تومور قرار داشته باشد، تبدیل به عامل NA_3 (سلول نکروتیک) می‌شود. اگر سلول غیرتکثیرشونده در فاصله کوچک‌تر از W_p نسبت به مرز خارجی تومور قرار داشته باشد (شکل ۲)، به مواد غذایی دسترسی داشته و ممکن است به سلول تکثیرشونده تبدیل شود.

^۳ Growth fraction (GF)

^۱ Adhesion

^۲ Pure Tumor Growth Fraction (PGF)

ρ_t (احتمال ضد توموری)، که از معادله ۹ به دست می‌آید، بر اثر IA_1 بمیرد و حالتش ابتدا به حالتی ناپایدار و در گام زمانی بعدی به NA_0 تغییر یابد. در رابطه ۹، K_{dT} ثابت مرگ تومور و $n_{i,j}$ و $nPT_{i,j}$ به ترتیب تعداد سلول‌های ایمنی IA_1 و تومور NA_1 در همسایگی سلول مورد مطالعه (سلول واقع در مکان (i,j)) ام هستند.

$$p_t = K_{dT} \times \frac{n_{i,j}}{nPT_{i,j}} \quad (9)$$

عامل IA_1 با احتمال K_{dT} جایگزین عامل NA_1 ای که در همسایگی آن قرار دارد می‌شود و عامل NA_1 از محیط حذف می‌شود. اگر بیش از یک عامل NA_1 در همسایگی عامل IA_1 وجود داشته باشد، عامل IA_1 همه را می‌کشد؛ اما به صورت تصادفی جایگزین یکی از آنها می‌شود و NA_1 های دیگر به حالت NA_0 می‌روند. اگر IA_0 عامل برخورد کننده باشد، قوانین مربوطه فقط بر یکی از سلول‌های NA_1 همسایه آن به طور تصادفی (با تابع چگالی یکنواخت) اعمال می‌شود.

۲-۴-۳-۲- حالت خنثی

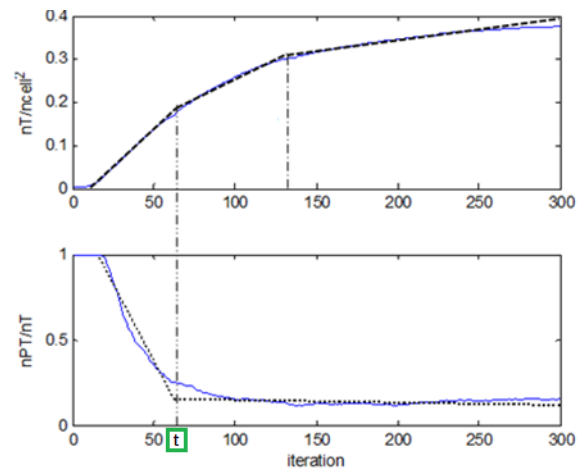
در این حالت، هر دو عامل IA و NA بدون تغییر باقی می‌مانند؛ یعنی سلول NA_1 نجات یافته و حالت خود را حفظ می‌کند. سلول ایمنی نیز به بقای خود ادامه داده و به جستجوی سلول NA_1 دیگری می‌رود.

۲-۴-۳-۳- حالت پیش‌برنده توموری^۵

در این حالت، عامل IA شکست می‌خورد. در اینجا عامل IA با احتمال ρ_t (احتمال پیش‌برنده توموری)، که در معادله ۱۰ داده شده است، می‌میرد و به فضای خالی تبدیل می‌شود؛ یعنی عامل IA از بافت حذف شده و یک عامل NA_0 به جای آن قرار می‌گیرد.

$$\rho_t = K_{dt} \times \frac{nPT_{i,j}}{n_{i,j}} \quad (10)$$

در معادله (۱۰)، K_{dt} ثابت مرگ ایمنی و $n_{i,j}$ و $nPT_{i,j}$ مشابه معادله ۹ هستند.



شکل (۳) - نمونه‌ای از معیار رشد خالص تومور (شکل بالا) و کسر رشد (شکل پایین) در گام‌های زمانی شبیه‌سازی. تشکیل و گسترش لایه نکروتیک، با تغییر شیب دو منحنی قابل توجه می‌شود. در این شکل، تغییر شیب در مرز گام شبیه‌سازی ۶۰ اتفاق افتاده است و پس از این زمان است که راه رفتن تصادفی^۱ عامل‌های IA در بافت برای جستجوی آزاد و تصادفی سلول‌های تومور آغاز می‌شود.

در شکل (۳)، که مربوط به یک شبیه‌سازی نمونه است، دیده می‌شود که معیار کسر رشد در گام $m = 60$ به بعد، تقریباً ثابت می‌ماند که به معنی شکل‌گیری و قابل توجه شدن لایه نکروتیک است. از این زمان به بعد، عامل‌های IA می‌توانند به صورت تصادفی به هر جهت حرکت کنند تا با سلول‌های تومور روبرو شوند.

۲-۴-۳-۴- قوانین اندرکنش IA-NA

در مدل پیشنهادی، سیستم ارتباط بیولوژیکی از نوع با فاصله کوتاه^۲ وابسته به اتصال^۳ در نظر گرفته شده است؛ یعنی قوانین برای سلول‌هایی که با هم ارتباط فیزیکی دارند، اعمال می‌شود. در برخورد یک عامل IA با یک عامل NA ، ممکن است سه حالت زیر اتفاق افتد:

۲-۴-۳-۱- حالت ضد توموری^۴

در این حالت، عامل NA شکست می‌خورد. اگر عامل برخورد کننده IA_1 باشد، سلول NA_1 ممکن است با احتمال

^۴ Anti tumor

^۵ Pro tumor

^۱ Random walk

^۲ Short distance

^۳ Contact-dependent

جدول (۳) - معرفی و شرح کوتاه پارامترهای مدل پیشنهادی

پارامتر	توضیح
$nT(m)$	مجموع تعداد انواع سلول‌های تومور در بافت در زمان m
$nPT(m)$	مجموع تعداد سلول‌های NA_1 در بافت در زمان m
$nBI(m)$	تعداد سلول‌های IA فراخوانی شده به بافت در زمان m
$f(m)$	مجموع تعداد شکست‌های عامل IA در نابودی سلول‌های تومور تا زمان m
$nPTi,j$	تعداد عامل‌های NA_1 در همسایگی مکان (i,j)
nIi,j	تعداد عامل‌های IA در همسایگی مکان (i,j)
Rt	شعاع متوسط تومور (شکل ۲)
Rn	شعاع متوسط لایه نکروتیک (شکل ۲)
$NF(m)$	کسر نکروتیک (نسبت تعداد کل سلول‌های نکروتیک به تعداد کل سلول‌های توموری) در زمان m
$pPT(i,j,m)$	احتمال تکثیر NA_1 واقع در مکان (i,j) در زمان شبیه‌سازی m
age	بیشینه عمر NA_1 بدون انجام دادن تکثیر سلولی
Nmm	احتمال تولد یک سلول NA_1_2 در تکثیر سلول NA_1_1
$v(m)$	مجموع تعداد موفقیت‌های عامل IA در نابودی سلول‌های تومور تا زمان m
ρ_t	احتمال پیش‌برنده توموری
ρ_l	احتمال ضد توموری
Wp	ضخامت لایه NA_1 (شکل ۲)
$PGF(m)$	معیار رشد خالص تومور در زمان m
$GF(m)$	کسر رشد (نسبت تعداد کل سلول‌های تکثیرشونده به کل سلول‌های توموری) در زمان m

ارزیابی کمی و کیفی مدل پیشنهادی براساس تجزیه و تحلیل معیارهای زیر انجام می‌شود: شعاع متوسط تومور؛ $Rt(m)$ ، شعاع نکروتیک؛ $Rn(m)$ ، کسر رشد؛ $GF(m)$ ، کسر نکروتیک؛ $NF(m)$ و تعداد سلول‌های NA_1 ، NA_2 ، NA_3 و IA برحسب زمان. همچنین برحسب مورد، از نمایش گرافیکی فرآیند رشد برای ارزیابی کیفی استفاده می‌شود. در تمام شبیه‌سازی‌ها از مقادیر ارائه‌شده در جدول ۴ برای پارامترها استفاده می‌شود؛ مگر آنکه مقادیر دیگری برای آنها گفته شده باشد.

۲-۴-۴- فراخوانی و تولد سلول‌های ایمنی جدید

در این مدل، با توجه به بیولوژی سرطان، قابلیت فراخوانی و تولد سلول‌های ایمنی جدید در نظر گرفته شده است. تعداد سلول‌های متولدشده جدید در هر گام زمانی m ، با $nBI(m)$ نشان داده شده است. این تعداد سلول، مانند معادله (۱۱)، به صورت تابعی از تعداد موفقیت‌ها $(vm-1)$ و تعداد شکست‌ها $(fm-1)$ در نابودی سلول‌های توموری در گام زمانی قبلی، $m-1$ است.

$$nBI(m) = (v(m-1) - f(m-1)) \times \frac{nPT(m)}{nT(m)} \quad (11)$$

که در آن، nTm و $nPTm$ به ترتیب مجموع تعداد انواع سلول‌های تومور و مجموع تعداد سلول‌های NA_1 در بافت در زمان m هستند.

در واقع، هرچه سلول‌های ایمنی توانایی بیشتری در مبارزه با سلول‌های توموری داشته باشند $(v-f > 0)$ ، فراخوانی سلول‌های ایمنی نیز بیشتر انجام می‌شود و اگر $v-f < 0$ باشد، هیچ فراخوانی انجام نمی‌شود. سلول‌های ایمنی جدید از چهار گوشه شبکه به نسبت تصادفی وارد بافت مورد مطالعه می‌شوند و قوانین گذر حاکم بر عامل IA ، بر هریک از آنها اعمال می‌شود.

۳- یافته‌ها و بحث

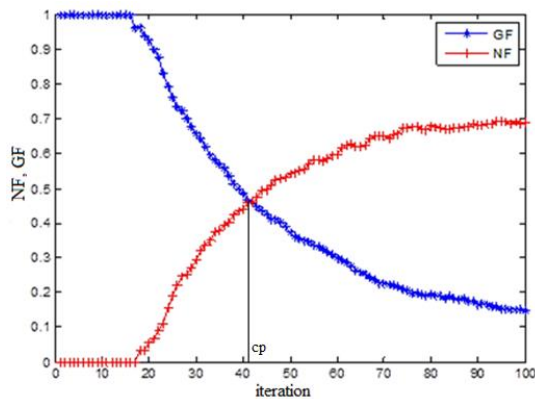
مدل پیشنهادی با استفاده از برنامه متلب پیاده‌سازی شد. در جدول ۳، پارامترهای مدل با توضیح کوتاهی درباره آنها آمده است. در شبیه‌سازی‌ها، $n_{cell}=100$ است.

در ابتدای کار، فرض می‌شود که کل شبکه با سلول‌های NA_0 فرش شده باشد. یک سلول در مرکز شبکه در شروع زمان $(m=0)$ ، از NA_0 به NA_1 تغییر حالت می‌دهد. عامل‌های IA به تعداد ۰.۱٪ از کل سلول‌های بافت، $(0.001 \times n_{cell}^2)$ به طور تصادفی در یکی از گوشه‌های مربع بافت قرار داده می‌شود. شکل ۴، شرایط اولیه برای شروع یک شبیه‌سازی نمونه را نشان می‌دهد.

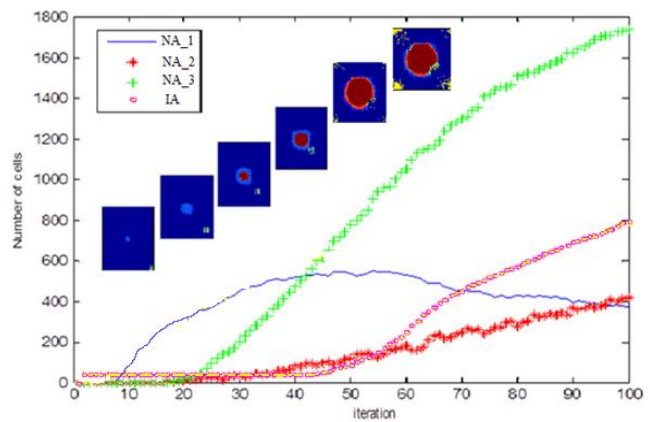


شکل (۴) - شرایط اولیه برای شبیه‌سازی مدل پیشنهادی

الف) مشخص است، می‌توان ادعا کرد که سرعت رشد تومور تا نزدیکی این نقطه، زیاد بوده و پس از آن، سرعت رشد کاهش می‌یابد. در قسمت بحث به تفصیل به این نقطه پرداخته می‌شود. در شکل ۷، نمودار تعداد سلول‌های NA_1 ، NA_2 ، NA_3 به‌ازای مقادیر گوناگون پارامتر Nmm از ۰ تا ۱ و با تغییرات ۰/۱ رسم شده است. دیده می‌شود که نمودار تعداد سلول‌های NA_1 ، NA_2 ، NA_3 به‌ازای $Nmm=0.9$ ، پایین‌تر از سایر نمودارها است. شکل ۸ نشان می‌دهد که با افزایش Nmm ، تعداد سلول‌های NA_1 ، NA_2 ، NA_3 و در نتیجه اندازه تومور کاهش می‌یابد. همچنین از شکل (۷) نتیجه می‌شود که تعداد سلول‌های NA_2 به‌طور به‌نسبت خطی با زمان افزایش می‌یابد و در حالت پایدار، تعداد آنها با تعداد سلول‌های NA_1 قابل مقایسه است.



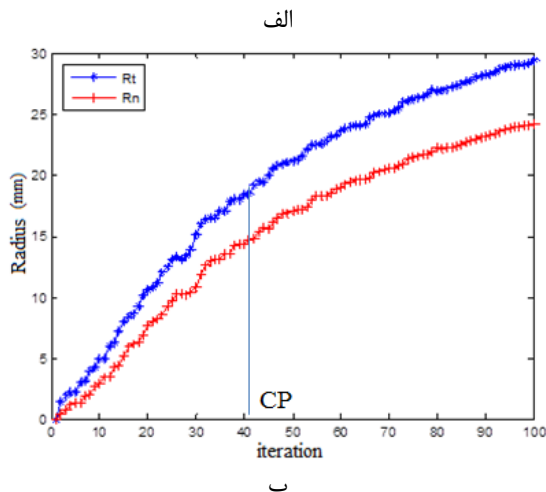
شکل ۵، تعداد سلول‌های NA_1 ؛ NA_2 و NA_3 و نیز ایمنی در طول یک شبیه‌سازی نمونه را نشان می‌دهد. نمایش گرافیکی فرآیند رشد در گام‌های زمانی ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰، ۵۰، ۶۰ و ۸۰ نیز در شکل دیده می‌شود. فراخوانی و افزایش تعداد عامل‌های IA در سازگاری کیفی با بیولوژی سرطان به‌طور کامل مشهود است. در این شبیه‌سازی، اگرچه سلول‌های IA وارد مبارزه با سلول‌های تومور شده‌اند؛ اما سلول‌های سرطانی، NA_1 ، در بافت با تعداد حدود ۴۰۰ عدد حضور پایداری پیدا می‌کنند. شکل ۵ ثابت می‌کند که مدل ارائه‌شده می‌تواند به‌طور کیفی رشد تومور را شبیه‌سازی کند.



شکل (۵) - تعداد سلول‌های NA_1 ، NA_2 ، NA_3 و IA برحسب زمان ($Nmm=0.2$)

شکل ۶، نمودارهای $Rt(m)$ ، $Rn(m)$ ، $GF(m)$ و $NF(m)$ را در یک شبیه‌سازی نمونه نشان می‌دهد. توقف رشد تومور در شعاعی کمتر از شعاع بیشینه، یعنی در حوالی $R_t = 30mm$ دیده می‌شود.

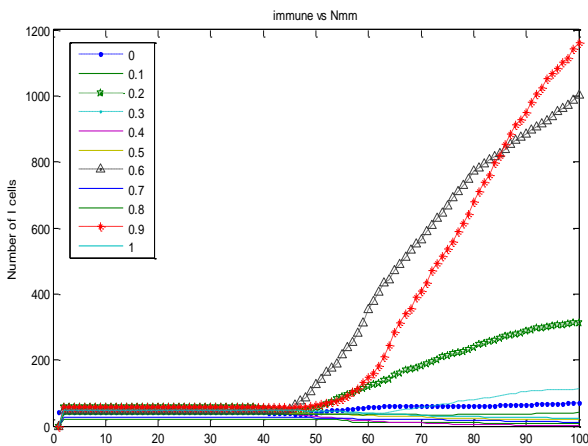
در شکل (۶-ب)، کسر رشد به سمت ۰.۱۵ و کسر نکروتیک به ۰.۷ همگرا می‌شود، که گواهِ بر سازگاری مدل با بیولوژی است؛ زیرا به دلیل محدودیت مواد غذایی، انتظار می‌رود که فرآیند رشد در نهایت به تعادل برسد. در شکل (۶-ب) در همسایگی زمان $m=42$ ، که آن را نقطه بحرانی CP_1 ، در فرآیند رشد می‌نامیم، GF و NF با یکدیگر مساوی می‌شوند. تساوی GF و NF به معنی تساوی تعداد سلول‌های تکثیرشونده و تعداد سلول‌های مرده در یک سیستم سرطانی است. همان‌طور که در شکل (۶-



شکل (۶) - الف) $Rt(m)$ و $Rn(m)$ - ب) $GF(m)$ و $NF(m)$ ($Nmm=0.2$)

^۱ Critical time

است که با سلول‌های CT26-TK درگیر شده‌اند. برای مقایسه بهتر نتایج با یکدیگر، مساحت‌ها نرمالیزه شدند. در این شکل، هر گام شبیه‌سازی، معادل با ۲ ساعت در آزمایش *in vivo* است و شروع شبیه‌سازی‌ها نیز در گام زمانی ۶ در نظر گرفته شده است. همان‌طور که دیده می‌شود، نتایج شبیه‌سازی با استفاده از مدل پیشنهادی منطبق با نتایج گزارش شده تجربی است؛ یعنی مدل پیشنهادی می‌تواند به‌طور کمی یک فرآیند واقعی رشد تومور را شبیه‌سازی کند. مقدار RMSE، اختلاف خروجی ناشی از شبیه‌سازی و نتایج *in vivo* در این حالت ۰/۰۷۲۲ است.



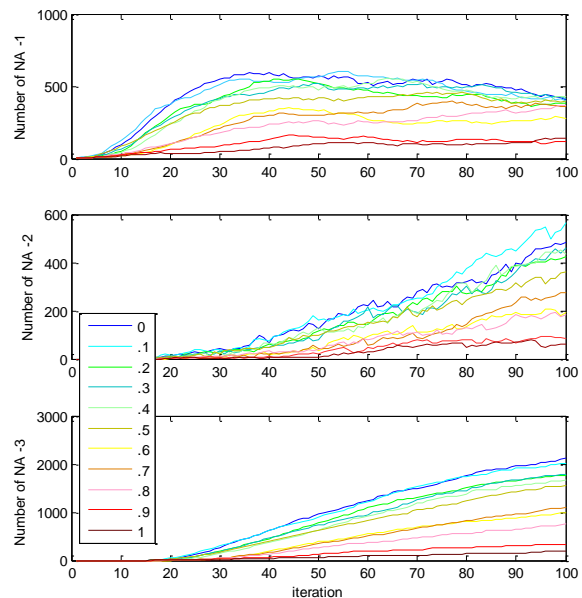
شکل (۸) - تعداد عامل IA در هر تکرار به‌ازای مقادیر گوناگون Nmm

جدول (۴) - مقادیر پارامترهای استفاده‌شده در مدل پیشنهادی برای بازسازی نتایج آزمایش تجربی *in vivo* در [44].

parameters	values
P ₀₁	0.7
P ₀₂	0.5
a	0.42
b	0.11
R _{max}	15
K _{dT}	0.5
K _{dI}	0.2
Nmm	0.2

شکل ۱۰، مقایسه کمی دیگری بین نتایج مدل با نتایج آزمایشگاهی *in vivo* گزارش شده مربوط به سرطان پوست [45] را نشان می‌دهد. در واقع، برای اعتبارسنجی اضافی نتایج مدل پیشنهادی، از داده‌های حاصل از موش‌های دوگانه ترانس ژن E6/E7 با ایمنی بدن [45] برای تشخیص پیشرفت تومور استفاده م‌شود. در اینجا، از موش‌هایی استفاده می‌کنیم که بدون درمان رها شده‌اند. در این موش‌ها، تومورها به علت

در شکل ۸، نمودار تعداد سلول‌های IA برحسب زمان رسم شده است. مشاهده می‌شود که سرعت افزایش تعداد سلول‌های ایمنی و تعداد نهایی آنها به مقدار پارامتر Nmm وابسته است. به‌ازای مقادیر Nmm برابر با ۰/۲، ۰/۶ و ۰/۹، افزایش چشم‌گیری در تعداد سلول‌های ایمنی دیده می‌شود. بیشترین سرعت افزایش تعداد سلول‌های ایمنی مربوط به همسایگی Nmm=0.6 و بیشترین تعداد نهایی سلول‌های ایمنی مربوط به Nmm=0.9 است. به‌عنوان نتیجه کلی از شکل ۸، به‌نظر می‌رسد که هرچه احتمال زایش سلول‌های NA_1_2 بیشتر از سلول‌های NA_1_1 باشد، تعداد سلول‌های ایمنی بیشتری به بافت مورد مطالعه فراخوانی می‌شوند.



شکل (۷) - تعداد سلول‌های NA_1، NA_2، NA_3 برحسب زمان به‌ازای تغییرات Nmm

اندازه تومور (مساحت تومور) که اغلب با کولیس گرفته می‌شود، بیومارکی برای تشخیص میزان رشد تومور است. برای محاسبه مساحت تومور با فرض رشد کروی، از روابط مربوط به مساحت دایره استفاده می‌شود. برای ارزیابی کمی مدل پیشنهادی، نتایج حاصل از مدل را با نتایج دو آزمایش *in vivo* معتبر مقایسه کردیم.

در شکل ۹، اندازه تومور شبیه‌سازی شده با استفاده از مدل پیشنهادی، وقتی پارامترهای آن مانند جدول ۵ باشد، و نتایج آزمایش تجربی *in vivo* [44] مقایسه شده است. آزمایش *in vivo* گزارش شده در این شکل، مربوط به موش‌های BALB/c

جدول (۵) - مقادیر پارامترهای استفاده شده در مدل پیشنهادی برای بازسازی نتایج آزمایش تجربی *in vivo* [45] در شکل ۱۱.

پارامتر	مقدار
P01	0.7
P02	0.5
A	0.42
B	0.11
Rmax	35
KdT	0.5
KdI	0.2
Nmm	0.1

۳-۱- بحث

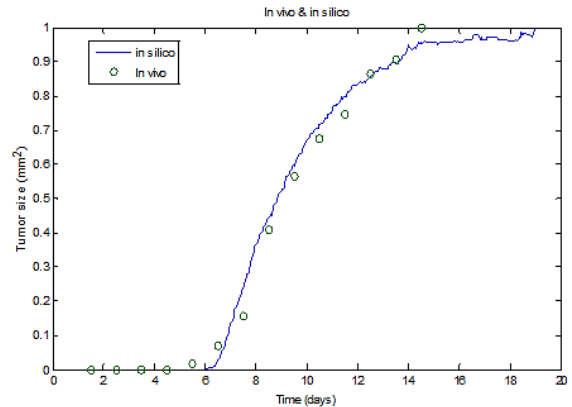
با وجود پیشرفت‌های زیاد در حوزه درمان، متأسفانه هنوز سرطان به‌عنوان یک بیماری بی‌درمان به‌شمار می‌رود. حقیقت این است که رویکردهای درمانی گوناگون امروزی نوعی کنترل کننده و کندکننده پیشرفت سرطان است تا درمان قطعی آن. کاهش سرعت رشد تومور موجب افزایش طول عمر بیمار می‌شود. کوچک نگه‌داشتن و محدود کردن اندازه تومور باعث می‌شود که بافت سرطانی، آسیب کمتری به بافت‌های اطراف خود وارد کند. رویکرد مهم دیگر در کنترل سرطان، زمان شروع و جدول زمانی درمان است.

در این بخش، علاوه بر بحث درباره نتایج به‌دست آمده از مدل پیشنهادی، خواهیم دید که چگونه وابسته کردن فرآیند رشد به شرایط محیطی از طریق پارامتر *Nmm*، می‌تواند راه حلی برای کاهش سرعت رشد، کوچک کردن اندازه تومور و تنظیم جدول زمانی درمان، پیشنهاد کند.

در شکل ۵ مشاهده شد که تعداد سلول‌های *NA_2*، ابتدا کمتر از تعداد سلول‌های *NA_1* بوده و سرعت رشد آنها نیز کم است. در مراحل میانی، یعنی در نزدیکی نقطه بحرانی و جایی که تعداد سلول‌های *IA* شروع به افزایش می‌کند، تعداد سلول‌های *NA_2* نیز افزایش می‌یابد. سلول‌های *NA_2*، سلول‌های سرطانی خاموش هستند و می‌توان آنها را عناصر بی‌طرف در جنگ بین سلول‌های *IA* و *NA_1* در نظر گرفت؛ بنابراین وجود آنها در بافت سرطانی نسبت به سلول‌های *NA_1* ترجیح داده می‌شود. پس اگر بتوان تصمیمی گرفت که در اثر آن، احتمال رفتن سلول‌های سرطانی به حالت خاموش بیشتر از احتمال رفتن آنها به حالت تکثیر شوند، آنگاه تعداد سلول‌های تکثیرشونده کاهش می‌یابد.

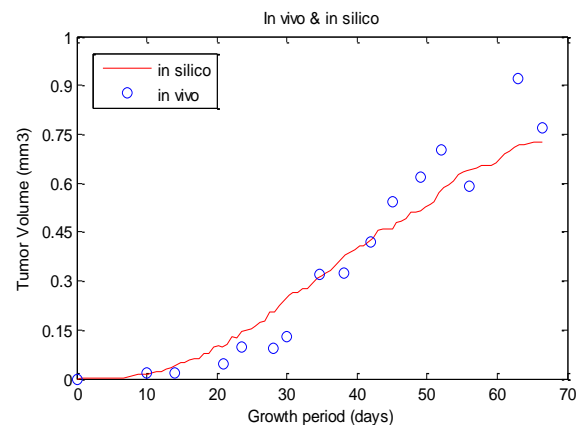
در شکل ۶، سرعت رشد تومور تا نقطه بحرانی، *CP*، زیاد است و بعد از آن، سرعت رشد کاهش می‌یابد. تعداد سلول‌های

موتازن^۱ شیمیایی، به‌صورت *in situ* در ناحیه طبیعی پوست ایجاد می‌شوند. به‌طور طبیعی در زمینه یک سیستم ایمنی کامل رشد می‌کنند؛ در نتیجه از لحاظ پیچیدگی و پویایی، شباهت بیشتری به تومورهای ژنتیکی *in vivo* دارند.



شکل (۹) - ارزیابی کمی مدل *ABM*. مقایسه اندازه (مساحت) تومور شبیه‌سازی شده با مدل پیشنهادی (خط ممتد آبی) و آزمایش تجربی *in vivo* (دایره‌های سبز رنگ) مربوط به موش‌های *BALB/c* که با سلول‌های *CT26-TK* درگیر شده‌اند [44].

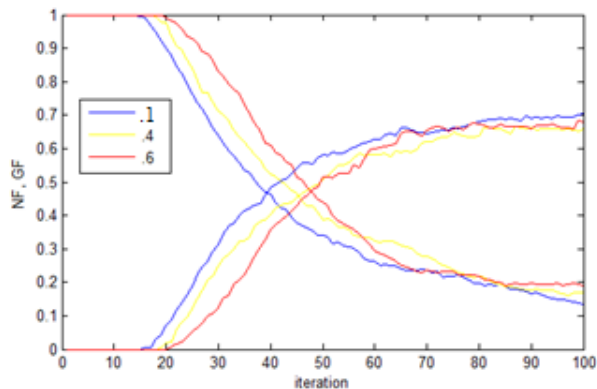
در شکل ۱۰، پارامترهای مدل پیشنهادی مانند جدول ۷ است. در این شکل، هر گام شبیه‌سازی معادل با ۱۶ ساعت در آزمایشات *in vivo* است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، نتایج شبیه‌سازی با نتایج تجربی هم‌خوانی دارد. مقدار *RMSE* اختلاف خروجی ناشی از شبیه‌سازی و نتایج *in vivo*، در این حالت برابر با ۰/۱۶۲۳ است.



شکل (۱۰) - ارزیابی کمی مدل پیشنهادی. مقایسه حجم تومور شبیه‌سازی شده با مدل پیشنهادی (خط ممتد قرمز) و آزمایش تجربی *in vivo* (دایره‌های آبی رنگ) مربوط به موش ترانس ژن با سرطان پوست [45]

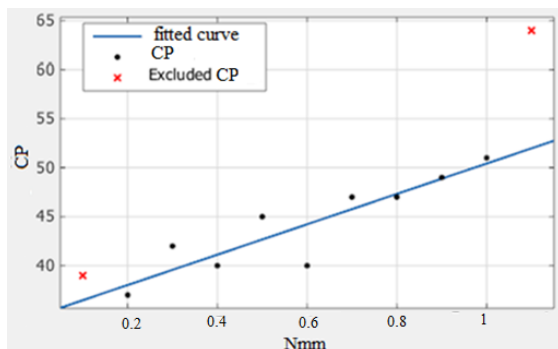
^۱ Mutagenesis

در شکل (۱۱)، نمودار GF(m) و NF(m) برای سه مقدار Nmm رسم شده است. مشاهده می‌شود که با افزایش Nmm، زمان نقطه بحرانبه سمت راست حرکت می‌کند؛ یعنی افزایش می‌یابد.



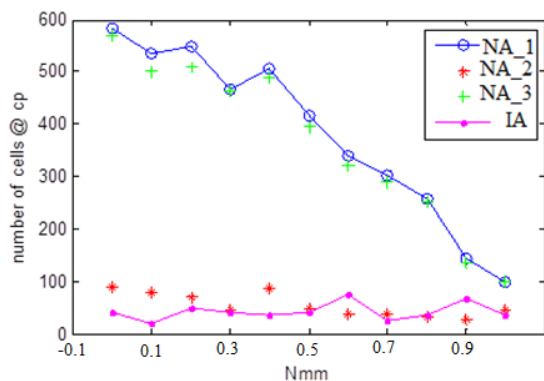
شکل (۱۱) - نمودار GF و NF برای چند مقدار Nmm

در شکل (۱۲)، نمودار اندازه زمان نقطه بحرانی برحسب مقدار پارامتر Nmm رسم شده است. دیده می‌شود که زمان نقطه بحرانی تاحدی به صورت خطی با Nmm افزایش می‌یابد.



شکل (۱۲) - اندازه زمان نقطه بحرانی برحسب مقدار پارامتر Nmm

در شکل (۱۳)، تعداد سلول‌های NA_1، NA_2، NA_3 و IA در نقطه بحرانی برای مقادیر گوناگون Nmm رسم شده است.



شکل (۱۳) - تعداد سلول‌های NA_1، NA_2، NA_3 و IA در نقطه بحرانی برای مقادیر گوناگون Nmm

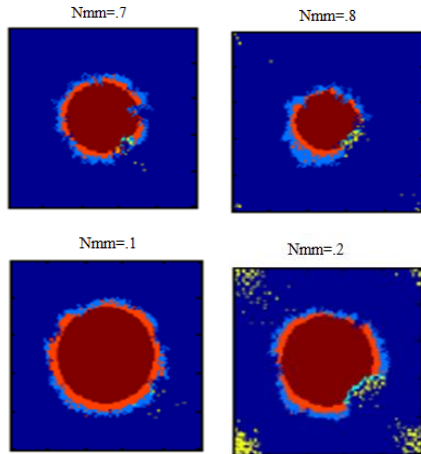
تکثیرشونده با تعداد سلول‌های مرده در نقطه بحرانی برابر می‌شود. به نظر می‌رسد که CP، مقیاس یا مبدأ زمانی خوبی برای تنظیم برنامه درمانی باشد؛ در واقع شناسایی نقطه بحرانی می‌تواند در پیش‌بینی سرعت رشد تومور به پزشک کمک کند. در شکل ۶-الف، شعاع تومور تا زمان CP به حدود 20mm می‌رسد؛ در حالی که از زمان CP تا نزدیکی $m=100$ ، شعاع تومور تا 50% این مقدار، یعنی حدود 10mm، رشد می‌کند. در نتیجه، می‌توان با کنترل زمان CP، زمان آسیب تومور به بافت‌های مجاور و طول عمر بیمار را کنترل کرد.

در شکل ۷ دیده می‌شود که با افزایش پارامتر Nmm، سرعت فرایند رشد و تعداد نهایی تمام انواع سلول‌ها کاهش می‌یابد. برای $Nmm=0.9$ ، نمودار تعداد سلول‌های NA_1 و NA_2 و NA_3، پایین‌تر از سایر نمودارها است؛ در واقع با افزایش Nmm، تعداد سلول‌های سرطانی، یعنی اندازه تومور، کاهش می‌یابد. طبق تعریف پارامتر Nmm، افزایش Nmm به معنی وابستگی بیشتر رشد سرطانی به شرایط محیطی است. این نتیجه، پیشنهاد می‌کند که می‌توان با وابسته‌تر کردن سیستم سرطانی به شرایط محیطی، سرعت رشد و اندازه تومور را کاهش داد.

عملکرد سلول‌های IA، نقش مهمی در نابودی سلول‌های سرطانی و جلوگیری از رشد آنها دارد. در شکل ۸، به‌ازای مقادیر 0.2، 0.6، 0.9 از پارامتر Nmm، افزایش چشم‌گیری در تعداد سلول‌های ایمنی دیده می‌شود و بیشترین سرعت افزایش تعداد سلول‌های ایمنی، مربوط به همسایگی $Nmm=0.6$ است؛ در واقع می‌توان با تنظیم $Nmm=0.6$ ، بیشترین حساسیت سلول‌های IA را در برابر سلول‌های سرطانی ایجاد کرد. همچنین بیشترین تعداد سلول‌های ایمنی تولیدشده در سیستم سرطانی به‌ازای $Nmm=0.9$ است. این نتیجه نیز نشان‌دهنده نقش شرایط محیطی در مبارزه با سیستم سرطانی است.

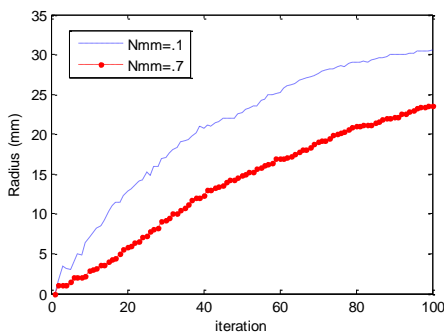
با توجه به نکات بالا، به نظر می‌رسد که پارامتر Nmm، تأثیر زیادی در دینامیک رشد تومور داشته باشد، که شاید این تأثیر دور از انتظار نیز نباشد. در تعریف پارامتر Nmm دیدیم که هر سلول NA_1_1 والد، با احتمال Nmm، به یک سلول NA_1_1 و یک سلول NA_1_2 دختر تکثیر می‌شود. طبق تعریف، تکثیر سلول‌های NA_1_2 بسیار به شرایط محیطی وابسته است؛ بنابراین افزایش پارامتر Nmm، به معنی افزایش وابستگی رشد سرطانی به شرایط محیطی است. در تجزیه و تحلیل‌هایی که در ادامه ارائه می‌شوند، سیستم سرطانی بررسی شده همان موردی است که در شکل ۱۰ شبیه‌سازی شده است.

silico در نظر می‌گیریم. در شکل (۱۶)، رشد گرافیکی این سیستم برای چهار مقدار $N_{mm}=0.7$ و $N_{mm}=0.8$ و $N_{mm}=0.1$ و $N_{mm}=0.2$ ، بعد از ۱۰۰ تکرار زمانی نشان داده شده است. دیده می‌شود که رشد تومور برای حالت $N_{mm}=0.8$ ، بسیار کمتر است؛ همچنین افزایش N_{mm} به کوچک شدن اندازه تومور منجر می‌شود.



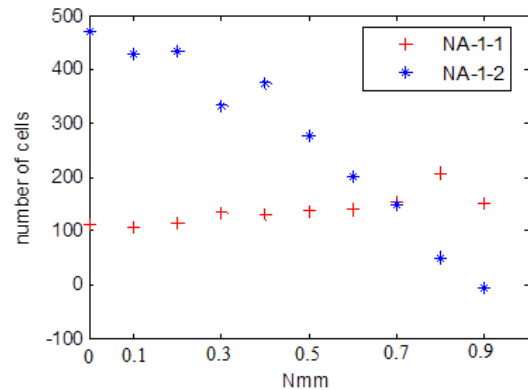
شکل (۱۶) - رشد تومور به‌ازای چهار مقدار $N_{mm}=0.8$ و $N_{mm}=0.7$ و $N_{mm}=0.2$ و $N_{mm}=0.1$ ، بعد از ۱۰۰ تکرار. با افزایش N_{mm} ، رشد تومور کندتر و شعاع تومور در انتهای شبیه‌سازی، کمتر می‌شود.

در شکل ۱۷ شعاع تومور به‌ازای دو مقدار $N_{mm}=0.1$ و $N_{mm}=0.7$ در زمان‌های گوناگون در آزمایش in silico بالا با یکدیگر مقایسه شده است. دیده می‌شود که در طول زمان رشد تومور برای حالت $N_{mm}=0.7$ همواره کندتر است. بدین ترتیب درستی فرضیه‌ی مطرح شده در این تحقیق اثبات می‌شود.



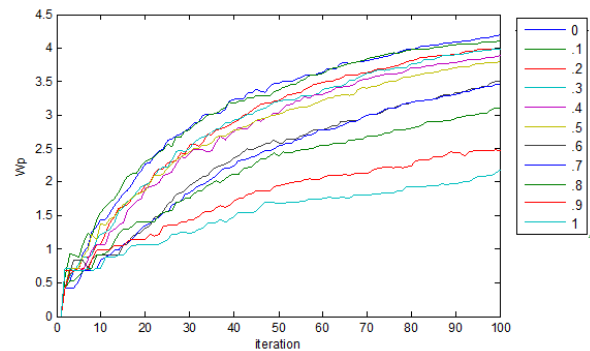
شکل (۱۷) - اندازه شعاع تومور به‌ازای دو مقدار $N_{mm}=0.1$ و $N_{mm}=0.7$ در طول زمان

مشاهده می‌شود که تعداد سلول‌های NA_1 در نقطه بحرانی، با افزایش N_{mm} کاهش می‌یابد؛ در حالی که تعداد سلول‌های NA_2 و سلول‌های ایمنی، تاحدی ثابت است. در شکل ۱۴ مشاهده می‌شود که افزایش N_{mm} ، به کاهش تعداد سلول‌های NA_1_2 در نقطه بحرانی منجر می‌شود؛ در حالی که تغییر خیلی زیادی در تعداد نهایی سلول‌های NA_1_1 ایجاد نمی‌کند.



شکل (۱۴) - تعداد سلول‌های NA_1_1 ، NA_1_2 در نقطه بحرانی به‌ازای مقادیر گوناگون N_{mm}

در شکل ۱۵، ضخامت لایه تکثیرشونده، W_p ، برای مقادیر گوناگون N_{mm} در طول زمان رسم شده است. مشاهده می‌شود که با افزایش N_{mm} ، اندازه W_p کاهش می‌یابد.



شکل (۱۵) - ضخامت لایه تکثیرشونده (W_p) به‌ازای مقادیر گوناگون N_{mm} در طول زمان

با توجه به یافته‌های بالا، فرضیه ما در این تحقیق آن است که می‌توان با وابسته‌تر کردن رشد تومور به شرایط محیطی از طریق افزایش پارامتر N_{mm} ، سرعت رشد تومور و همچنین اندازه آن را کاهش داد. برای اثبات فرضیه خود، سیستم شبیه‌سازی شده در شکل (۹) را به‌عنوان یک سیستم رشد سرطانی به‌صورت in

- [4] M.S. Alber, M.A. Kiskowski, J.A. Glazier, & Y. Jiang, "On cellular automaton approaches to modeling biological cells", In *Mathematical Systems Theory in Biology, Communications, Computation, and Finance*, pp. 1-39, 2003. Springer New York.
- [5] W.Y. Tan, W. Ke, G. Webb, "A stochastic and state space model for tumour growth and applications", *Comput Math Methods Med*, Vol. 10, no. 2, pp. 117-138, 2009.
- [6] R. Durrett, "Cancer Modeling: A Personal Perspective". *Notices of the AMS*, Vol. 60, no. 3, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1090/noti953>.
- [7] B. Burkholder, R.Y. Huang, R. Burgess, S. Luo, V.S. Jones, W. Zhang, Z.Q. Lv, C.Y. Gao, B.L. Wang, Y.M. Zhang, R.P. Huang, "Tumor-induced perturbations of cytokines and immune cell networks". *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer* 1845, no. 2, pp. 182-201, 2014.
- [8] S. I. Grivennikov, F. R. Greten, and M. Karin, "Immunity, Inflammation, and Cancer". *Cell*, Vol. 140, pp. 883-899, March 19, 2010, Elsevier Inc, DOI 10.1016/j.cell.2010.01.025
- [9] D.G. Mallet, L.G. De Pillis, "A cellular automata model of tumor-immune system interactions," *J Theoret Biol*, Vol. 239, no. 3, pp. 334-350, 2006. doi:10.1016/j.jtbi.2005.08.002.
- [10] A.C. Burton, "Rate of growth of solid tumours as a problem of diffusion". *Growth*, Vol. 30, pp. 159-176, 1966.
- [11] R.P. Araujo, D.L.S. McElwain, "A history of the study of solid tumour growth: The contribution of mathematical modeling", *Bull Math Biol*, Vol. 66, no. 5, pp. 1039-1091, 2004.
- [12] A. Friedman, "A Hierarchy of Cancer Models and their Mathematical Challenges", *Discrete Contin. Dyn. Syst. Ser. B, Math Models Cancer*, Vol. 4, pp.147-159, 2004.
- [13] S. Habiba, C. Molina-Parish, T.S. Deisboeck, "Complex dynamics of tumors: modeling an emerging brain tumor with coupled reaction-diffusion equations". *Physica A*, Vol. 327, no. 3-4, pp. 501-524, 2003.
- [14] T. Roose, S.J. Chapman, P.K. Maini, "Mathematical Models of Avascular Tumor Growth". *SIAM Rev*, Vol. 49, no. 2, pp. 179-208, 2007.
- [15] A.R. Kansal, S. Torquato, G.R. Harsh, E.A. Chiocca and T.S. Deisboeck, "Simulated brain tumour growth dynamics using a three-dimensional

۴- نتیجه گیری

مدل‌های ریاضی و کامپیوتری، می‌توانند فرصت درک دینامیک شکل‌گیری و رشد تومور را به محققان بدهند. این مدل‌ها به یافتن راه‌حلهایی برای پیش‌گیری یا درمان تومور کمک می‌کنند. در این مقاله، یک مدل ABM برای رشد تومور جامد بدون رگ و با در نظر گرفتن اثر سیستم ایمنی، ارائه شد. عملکرد مدل به‌طور کیفی و کمی ارزیابی شد. در این مدل، مفهوم جدیدی به نام نقطه بحرانی در فرآیند رشد تومور تعریف شد و اثر تغییر آن بر فرآیند رشد، بررسی شد. این یافته، ایده جدید را برای درمان سرطان پیشنهاد می‌کند.

نتایج مدل پیشنهادی، مطابقت کافی با یافته‌های تجربی گزارش شده توسط محققان دارد؛ به‌علاوه، ماهیت گسسته مدل پیشنهادی، ما را قادر به شبیه‌سازی مستقیم موقعیت‌های پیچیده فیزیولوژیکی، فقط با اعمال تغییرات کوچکی در پارامترهای مدل می‌کند، که از مزایای مدل پیشنهادی است.

درمان ایمنی، روش درمان مؤثری برای تومور است. این روش از سیستم ایمنی خود بدن برای مقابله با رشد و گسترش سرطان استفاده می‌کند؛ بنابراین افزودن اثرات سیستم ایمنی به مدل، می‌تواند کمک قابل توجهی به مطالعه بهتر ایمنی درمانی کند. توسعه مدل برای مطالعه اثرات درمانی بر تومور، از اهداف آتی نویسندگان این مقاله است.

۵- سپاس‌گزاری

از انسیتو کانسر ایران و جناب آقای دکتر علیزاده (مرکز تحقیقات بیولوژی سرطان، انسیتو سرطان ایران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران) و جناب آقای دکتر عصمتی (گروه رادیوتراپی بیمارستان امام خمینی- دانشگاه علوم پزشکی تهران)، برای مشاوره و راهنمایی‌های ارزنده‌شان سپاس‌گذاری می‌شود.

۶- مراجع

- [1] W. Materi, D.S. Wishart, "Computational Systems Biology in Cancer: Modeling Methods and Applications". *Gene Regul Syst Bio*, Vol. 1, pp. 91-110, 2007.
- [2] D. Hanahan, R.A. Weinberg, "The hallmarks of cancer". *Cell*, Vol. 100, no. 1, pp. 57-70, 2000.
- [3] L. Hanin, "Why victory in the war on cancer remains elusive: biomedical hypotheses and mathematical models". *Cancers*, Vol. 3, no. 1, pp. 340-67, Jan 2011.

- Med., Vol. 3, no. 1, pp. 115–125, 2011. doi:10.1002/wsbm.102.
- [29] S.J. Merrill, “Foundations of the use of enzyme kinetic analogy in cell-mediated cytotoxicity”. *Math Biosci*, Vol. 62, pp. 219–236, 1982.
- [30] S. Eikenberry, C. Thalhauser, Y. Kuang, C. T. Bergstrom, “Tumor-Immune Interaction, Surgical Treatment, and Cancer Recurrence in a Mathematical Model of Melanoma”. *PLoS Comput Biol*, Vol. 5, no. 4, e1000362, 2009.
- [31] K.P. Wilkie, P. Hahnfeldt, “Modeling the Dichotomy of the Immune Response to Cancer: Cytotoxic Effects and Tumor-Promoting Inflammation”. arXiv preprint arXiv:1305.3634.
- [32] R. Yafia, “A study of differential equation modeling malignant tumor cells in competition with immune system”. *Int. J. Biomath*, Vol. 4, no. 2, pp. 185–206, 2011. DOI: 10.1142/S1793524511001404.
- [33] J.A. Adam, N. Bellomo, “A Survey of Models for Tumor-immune System Dynamics”. Birkhauser, Basel, 1997.
- [34] K.P. Wilkie “Chapter 10: A Review of Mathematical Models of Cancer-Immune Interactions in the Context of Tumor Dormancy”, *Systems Biology of Tumor Dormancy, Advances in Experimental Medicine and Biology* 734, DOI 10.1007/978-1-4614-1445-2 10.
- [35] R. Eftimie, J.L. Bramson, D.J.D. Earn, “Interactions Between the Immune System and Cancer: A Brief Review of Non-spatial Mathematical Models”. *Bull Math Biol*, Vol. 73, pp. 2–32, 2011. DOI 10.1007/s11538-010-9526-3.
- [36] L. Zhang, C.A. Athale, T.S. Deisboeck, “Development of a three-dimensional multiscale agent-based tumor model: simulating gene-protein interaction profiles, cell phenotypes and multicellular patterns in brain cancer,” *J. Theoret. Biol.*, Vol. 244, pp. 96–107, 2007.
- [37] X. Sun, L. Zhang, H. Tan, J. Bao, C. Strouthos, X. Zhou, “Multi-scale agent-based brain cancer modeling and prediction of TKI treatment response: incorporating EGFR signaling pathway and angiogenesis”. *BMC Bioinformatics*, Vol. 13, p. 218, 2012.
- [38] T.A. Schuetz, S. Becker, A. Mang, A. Toma, T.M. Buzug, “Modelling of glioblastoma growth by linking a molecular interaction network with an agent-based model”, *Math Comput Model Dyn Syst*, pp. 1–17, 2013.
- cellular automaton,” *J Theoret Biol*, Vol. 203, No. 4, pp. 367-382, 2000. DOI:10.1006/jtbi.2000.2000.
- [16] S. Torquato, “Toward an Ising model of cancer and beyond”. *Phys. Biol.*, Vol. 8, No. 1, 2011. DOI:10.1088/1478-3975/8/1/015017.
- [17] J. Moreira, A. Deutsch, “Cellular automaton models of tumor development: a critical review”. *Adv. Complex Syst*, Vol. 5, Nos. 2 & 3, pp. 247-267, 2002.
- [18] A.L. Ferreira, D. Lipowska, and A. Lipowski, “Statistical mechanics model of angiogenic tumor growth”. *Phys Rev E* 85, no. 1, p. 010901, 2012.
- [19] S.M. Peirce, “Computational and mathematical modeling of angiogenesis”. *Microcirculation* 15, no. 8, pp. 739-751, 2008. doi:10.1080/10739680802220331.
- [20] M. Scianna, C. Bell, L. Preziosi, “A Review of Mathematical Models for the Formation of Vascular Networks,” *J Theoret Biol*, Vol. 333, pp.174-209, 2013.
- [21] M. Williamson, “Mathematical models of invasion. Biological invasions: a global perspective”. John Wiley and Sons, Chichester. pp. 329-50, 1989.
- [22] P. Vaupel, F. Kallinowski, and P. Okunieff, “Blood Flow, Oxygen and Nutrient Supply, and Metabolic Microenvironment of Human Tumors: A Review”. *Cancer Res*. Vol. 49, pp. 6449-6465, 1989.
- [23] H. Ungefroren, S. Sebens, D. Seidl, H. Lehnert, R. Hass, “Interaction of tumor cells with the microenvironment”. *Cell Commun Signal*, Vol. 9, no. 18, pp. 992-1009, 2011.
- [24] B. Nicola, P. Luigi, “Multiscale Modeling and Mathematical Problems Related to Tumor Evolution and Medical Therapy”, *Comput Math Methods Med*, Vol. 5, no. 2, pp. 111-136, 1990.
- [25] H. Byrne, T. Alarcon, M. Owen, S. Webb, & P. Maini, “Modeling aspects of cancer dynamics: a review”, *Philos Trans R Soc A*, Vol. 364, pp. 1563–1578, 2006.
- [26] M. Chaplain, “Modelling aspects of cancer growth: insight from mathematical and numerical analysis and computational simulation”. In *Lecture notes in mathematics: Vol. 1940. Multiscale problems in the life sciences* (pp. 147–200). Berlin: Springer, 2008.
- [27] H. Hatzikirou, G. Breier, A. Deutsch, “Cellular automaton models for tumor invasion”. *Encyclopedia of Complexity and Systems Science*, pp.1-18, 2008.
- [28] K.A. Rejniak, A.R.A. Anderson, “Hybrid Models of Tumor Growth”, *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol*

- [43] T.L. Whiteside, "The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth". *Oncogene*, Vol. 27, no. 45, pp. 5904-5912, 2008.
- [44] J. Gamrekelashvili, C. Krüger, R. von Wasielewski, M. Hoffmann, K.M. Huster, D.H. Busch., M.P. Manns, F. Korangy, and T.F. Greten, "Necrotic tumor cell death in vivo impairs tumor-specific immune responses". *J Immunol*, Vol. 178, no. 3, pp. 1573-1580, 2007.
- [45] C. Loizides, D. Iacovides, M.M. Hadjiandreou, G. Rizki, A. Achilleos, K. Strati, G.D. Mitsis, "Model-Based Tumor Growth Dynamics and Therapy Response in a Mouse Model of De Novo Carcinogenesis". *PloS one*. Vol. 10, no. 12, p. e0143840, 2015.
- [39] M. Brown, E. Bowring, S. Epstein, M. Jhaveri, R. Maheswaran, P. Mallick, et al., "Applying multi-agent techniques to cancer modeling". In: *Proceedings of the 6th annual workshop on multiagent sequential decision making in uncertain domains (MSDM)*. pp. 8–15, 2011.
- [40] J. Wang, L. Zhang, C. Jing, G. Ye, H. Wu, H. Miao, et al., "Multi-scale agent-based modeling on melanoma and its related angiogenesis analysis", *Theor Biol Med Model*, Vol. 10, p. 41, 2013.
- [41] V. Shankaran, H. Ikeda, A.T. Bruce, J.M. White, P.E. Swanson, L.J. Old, and R.D. Schreiber, "IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity". *Nature*, Vol. 410, no. 6832, pp. 1107-1111, 2011.
- [42] G. Yao, "Modelling mammalian cellular quiescence." *Interface focus*, Vol. 4, no. 3, p. 20130074, 2014.