

بررسی مدل های ریاضی آمادی و ارایه پاسخ مناسب در درمان تومورهای سرطانی

پرویز زبده^{*}، داریوش سرداری^۲

۱. دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم، دانشکده علوم پایه، گروه فیزیک و پرتو پزشکی، قم، ایران
۲. دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات تهران، دانشکده فنی مهندسی، گروه پرتو پزشکی، تهران، ایران

نشریه پایش

سال هجدهم، شماره دوم، فروردین - اردیبهشت ۱۳۹۸ صص ۱۴۹-۱۵۹

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۲/۱۴

[نشر الکترونیک پیش از انتشار - ۲۱ اردیبهشت ۹۸]

چکیده

مقدمه: مدل های مختلفی برای رشد تومورهای سرطانی ارایه شده است که پویایی جمعیت بافت و رشد بیولوژیکی آن را بررسی می کنند. کمی سازی با کمک این مدل هами تواند نتایج تحقیقات سرطان راتا حدود زیادی پیش بینی کند. بسیاری از تحقیقات به یک ابزار ارزشمند برای بهینه سازی مراقبت از بیمار سرطانی، تبدیل خواهد شد.

مواد و روش کار: درک پاسخ سلولهای سرطانی به مداخلات بالینی، هدف اصلی شبیه سازی های مختلف ریاضی، محاسباتی و فیزیکی است که در مورد جنبه های مختلف رشد تومور مورد استفاده قرار می گیرند. موفق ترین مدل های پیش بینی کننده بر اساس گونه های توسعه یافته از معادله رشد آمادی و کلاسیک است. در این پژوهش ضمن بررسی مدلهای مختلف و مقایسه چندین مدل به محاسبه و بررسی پاسخ مدل رشد آمادی به شرایط خاص رشد پرداخته شده است. نرخ رشد با در نظر گرفتن آن به صورت تابعی خطی، نمایی و خطی - میرایی از زمان شبیه سازی شد. پاسخ ها با روش حل عددی رانگ-کوتا (Runge-Kutta) به دست آمد.

یافته ها: شکل عمومی پاسخ به صورت منحنی رشد آمادی بود، لیکن عوامل خارجی در درمان می توانند بصورت کنترل شده پاسخ مدل را به سمت مطلوب هدایت کردند. شرایط بهینه کنترل رشد تومور با آهنگ رشد خطی - میرایی خطی - میرایی برای ثابت های $K1$ و به ترتیب $0/1$ و 1 به دست آمد.

بحث و نتیجه گیری: ساختار تومور جامد، قبل از رگزایی با کاهش مرحله رشد سلول ها همراه است. افزایش عوامل عقب مانده مانند تسریع در پاسخ ایمنی در برابر آنتی ژن های بیگانه و بیماری زا، رشد تومور را می تواند کنترل کند. نتایج عددی به دست آمده در این تحقیق مدیریت برنامه درمانی بهینه ای را از طریق کاهش حجم سرطان اولیه با محاسبه مهار کننده های رگزایی ارایه می دهد. همچنین باتحلیل آسیب شناسی، خواص مکانیکی رشد تومور، انطباق سلول و مقاومت درمانی، می توان بر بعضی محدودیت های قبلی در مدل رشد عمومی فائق گردید.

کلیدواژه: درمان، رشد تومور، سرطان، مدل ریاضی آمادی، کنترل

^{*} نویسنده پاسخگو: قم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم، گروه فیزیک و پرتو پزشکی

E-mail: pzobdeh@cic.aut.ac.ir

مقدمه

به منظور بررسی رشد سیستم های بیولوژیکی، مدل های متعددی معرفی شده اند. این مدلها به صورت گوناگون به دینامیک جمعیت می پردازند، که به صورت گسسته یا به طور عمده جمعیت های بزرگ را شبیه سازی می کنند. در تحقیقات صورت گرفته دیگر تانکون، مدل رشد فیزیکی واقعی برخی از ویژگی های مورد علاقه برای یک یا چند سازواره (ارگانیسم) را ارائه داده است. مدل رشد ساده ی نمایی تقریب کافی برای چنین رشدی در دوره اولیه می تواند فراهم کند. با این حال، برای جمعیت های بدون مرگ و میر و یا بدون رقابت داخلی، بکار می روند. لذا رشد جمعیت بدون محدودیت ادامه می یابد (یا ضرورتاً در صورتی که یک کاهش رشد اولیه وجود داشت، به صفر میرسد). حتی در مواردی که مرگ و میر ناچیز باشد، این مدل به کاهش جمعیت به دلیل رقابت داخلی برای منابع زیست محیطی مانند غذا و زیستگاه نمی پردازد. برای مورد رشد به تنهایی، رشد بدون محدودیت نیز غیر واقعی است. به عنوان مثال، برای گیاهان نزدیک بلوغ، ویژگی های فیزیکی موردنظر به ابعاد محدود می شود. جریان مستقیم الکتریکی (*Direct Electric Current -DEC*) برای کنترل موضعی تومورهای بافت توپر در انسان و حیوانات استفاده می شود. با این حال، فرآیندهای های ضد تومور آن به خوبی مورد مطالعه قرارنگرفته است. یکی از راه های درک تعامل تومورها برای بهبودی با جریان مستقیم الکتریکی، استفاده از مدل های ریاضی است که اثربخشی جریان مستقیم الکتریکی را با پارامترهای جنبشی رشد تومور توپر در یک وابستگی زمان و دوز، پیوند می دهد. مدل سازی ریاضی ابزار بسیار قدرتمندی در توسعه دوز موثر جریان مستقیم الکتریکی است، که ممکن است از طریق مجموعه ای از نتایج تجربی ارزیابی شود. چالش های موجود بدون شک منجر به طرح مسائل ریاضی جدید خواهد شد و موجب توسعه روش های ریاضی و محاسباتی جدید می شود. با استفاده از میدان های الکتریکی متغیر با زمان، اثرات مختلفی در بافت و سلول مشاهده شده است. ممکن است تغییرات در عملکرد بیولوژیکی مانند تحریک بافت عصب، عضله یا قلب [۱،۲] و همچنین سرعت در بهبودی استخوانهای شکسته شده [۳] و همچنین گرمادرمانی و تخریب تومور [۴] ایجاد شود. همه این اثرات ممکن است با تغییر فرکانس ها و دامنه در میدان الکتریکی اعمال شود.

در میدان های الکتریکی میان فرکانسی (بیشتر از ۱۰ کیلوهرتز تا مگاهرتز)، به جز بعضی از پدیده های غیر حرارتی در سطح سلول، اثرات بیولوژیکی مهم دیگری گزارش نشده است [۵-۸]. در طی سالهای گذشته، بعضی از نتایج درمان سرطان به دلیل استفاده از میدان های الکتریکی متناوب ضعیف در فرکانس متوسط و میدان های الکتریکی متناوب قوی در فرکانس پایین [۱۲] با روش های درون کشتگاهی (*In Vivo*) و برون کشتگاهی (*In Vitro*) گزارش شده است [۹-۱۱].

در سال ۲۰۱۳، زیمرمن توقف رشد سرطان را وقتی که به آن فرکانس های مدولاسیون مشخصی از میدان های الکتریکی متناوب اعمال کرد، با مهار تکثیر سلولی و اختلال در دوک میتوزی، مشاهده کرد [۱۰، ۱۱]. زانگ و همکاران [۱۶] میدان مغناطیسی پالس با شیب (گرادینت) در فرکانس بسیار پایین (*Extremely Low Frequency -ELF*) اعمال کردند. آنها موفق به نشان دادن رابطه بین جنبه های مهم خزان یاخته ای (آپوپتوز) و مسدود کردن توسعه و ایجاد عروق جدید (*neovascularization*) مورد نیاز برای تغذیه تومور شدند [۱۵، ۱۴]. هریس و همکاران [۱۷] به هنگام استفاده از فرکانس بسیار پایین، کاهش یا تضعیف را در بررسی نقاط چک در اواخر چرخه سلولی (*G2*) به همراه تشدید بی ثباتی ژنتیکی ذاتی یا القایی، مشاهده کردند.

با تحقیقاتی که کامرون و همکاران [۱۸] روی موش ها انجام دادند، دریافتند که پرتو دهی با پرتوگاما، تابش مادون قرمز درمان های الکترومغناطیسی می توانند به طور قابل توجهی نقاط دست اندازی (متاستاتیک) ریه را کاهش داده و در رشد تومور ایجاد تاخیر کنند. آنها درمان های الکترومغناطیسی را به عنوان روشی از درمان های امن یافتند. برای توده ها تومور در نقاط مختلف مانند گلیوبلاستوما مولتی فرم (*Glioblastoma multiforme* یا *GBM*) که شایعترین تومور بدخیم اولیه سیستم عصبی مرکزی است که (در نخاع یا مغز) بوده و منشأ تومور از سلولهای آستروسیت که نوعی یاخته گلیال است، سرطان پستان و کارسینوم های هیپاتوسلولار که رایجترین سرطان سلول های کبدی می باشند، نتایج کلینیکی زیادی وجود دارد [۱۰، ۱۲]. پیش بینی رشد سلول های سرطانی با استفاده از مدل های محاسباتی قابل تجدید و دقیق از تغییرات ژنتیکی، وراثی ژنتیکی (اپی ژنتیک)، تغییرات محیطی و جنبه های مختلف درمان سرطان، متقاعدکننده است.

متاستاز یک وضعیت گردشی است که سلول های اولیه تومور با به دست آوردن جریان خون مورد نیاز خود، تومورهای ثانویه را ایجاد می کنند. درمان برای بیمارانی که مراحل آنژیوژنیز و متاستاز را گذرانده اند و تومورهای زیادی در اندام های مختلف بدن دارند، بسیار مشکل تر است. بی رگی، رگ زایی و دست اندازی سه مرحله متمایز از پیشرفت سرطان است. دانشمندان در هر مرحله به طور مشخص برای تخریب سرطان تمرکز می کنند. هر یک از این مراحل واجد مدل سازی باعلم ریاضی است که می تواند یک سیستم پیچیده ای برای درک را بیان کند. مدل ساده می تواند فقط رشد تومورهای مرحله بی رگی را توصیف کند که هنوز باید کمک به پاسخ به پدیده های بسیاری در فاز عروقی کند که اغلب جداسازی اثرات منحصربه فرد در آن مشکل است.

هندسه تومور و محدودیت های فیزیکی رشد تومور در اندام می توانند با استفاده از کامپیوتر، جهت توسعه طرح های درمان سرطان مرتبط بالینی، شبیه سازی شوند [۲۰].

ممکن است بعضی از سلول های تومور بصورت برون کشتگاهی به شکل کروی رشد کنند، بنابراین آزمایشات تومورهای کروی بسیار مرسوم و شناخته شده هستند.

مدل های مختلفی از جمله خطی و غیر خطی برای شبیه سازی رشد تومور ارائه شده است. در مدل غیر خطی رشد تومور جامد در مرحله بی رگی و رگ زایی، بر روی عوامل ناپایدار در مطالعات شکل شناسی (مورفولوژی)، صورت گرفته است.

تاکنون چهار مرحله مشخص زیر در مدل غیر خطی بررسی شده و ادامه دارد:

الف - روش انتگرال مرزی توسط کریستین و همکاران (۲۰۰۳) بر روی مراحل رشد تومورهای بی رگ و عروقی با مرزهای دلخواه انجام شد [۲۱].

ب - با در نظر گرفتن مدل ترکیبی پیوسته-گسسته آنژیوژنیز، سطحی از مجموعه پیاده سازی توسعه داده شد و با هم ترکیب گردید و شرایط آنژیوژنیز و ریز محیط فوق توموری به مدل فوق اضافه شده است [۲۶-۲۱].

ج - در بافت ناهمگون با استفاده از روش مجموعه سلول های خونی / سطح، به منظور مطالعه رشد تومور در ریز محیط مورد نظر، واسط ها تکامل می یابند [۲۷، ۲۸].

تومور قبل از اینکه بزرگ شود، مراحل مختلفی را می گذراند. این مراحل می تواند به مرگ بیماران یا کاهش دائمی کیفیت زندگی منجر شوند. به طور کلی به عنوان یکی از دیدگاه های پذیرفته شده در مورد عامل سرطان، برای تبدیل یک سلول طبیعی به سلول سرطانی، یک جهش ژنتیکی به عوامل شروع کننده (ماشه ای) ناشناخته، نیاز است [۲۰-۱۹]. دلایل مختلفی برای تبدیل سلول طبیعی به سلول های سرطانی ارائه شده است، اما به طور کلی، ایده پذیرفته شده، جهش ژن های مختلف است. برخی از عوامل ناشناخته، از جمله عوامل ارثی و زیست محیطی ممکن است باعث این جهش شوند. هر یک از عوامل ارثی و محیطی می توانند به عنوان علتی برای شروع این تبدیل باشند؛ بنابراین منجر به افزایش آهنگ تکثیر و در نتیجه کاهش آهنگ مرگ و میر سلول های مخرب می شود. نتیجه، رشد توده بافت توموری است که سلول های آن بسیار سریعتر از حالت طبیعی تولید می شوند. هنگامی که آهنگ تکثیر از میزان مرگ و میر سلول ها افزایش می یابد، توده سلول های توموری سریعتر از سلول های میزبان رشد می کند. اما به دلیل تعادل بین مصرف مواد مغذی و توزیع این مواد در توده های سلولی، حداکثر حد مشخصی برای اندازه توده در چرخه رشد تومور وجود دارد.

سلول های تومورال بیش از حد معمول مواد مغذی مصرف می کنند. از آنجایی که تعادل بین مواد مغذی ورودی و میزان مصرف آن توسط تومور ضروری است، رشد سریع توده بافت تومور به حد مشخص محدود می شود.

آنژیوژنیز یا تشکیل عروق خونی جدید، مهمترین مرحله رشد تومور بدخیم است که به میزان توسعه تغذیه تومور از خون مرتبط می شود. به همین دلیل است که برخی از داروهای جدید که رگ های خونی را هدف قرار می دهند، به بازار آمده اند. آنژیوژنیز مرحله قابل توجهی از رشد تومور است. این مرحله، شیوه ای است که تومور کوچک برای دسترسی به خون فراهم می کند (شکل ۱). بنابراین، بعضی از داروهای جهت مقابله در برابر توسعه عروق خونی تومور طراحی می شوند.

از این پس، برخی از سلول های سرطانی متعلق به تومور اولیه می توانند از طریق سیستم گردش خون به بخش های دیگری از بدن انتقال یابند. این شرایط که دست اندازی (گسترش متاستاتیک) نامیده می شود خود موجب گسترش تومورهای ثانویه خواهد شد.

تخت [۳۵]. در این مطالعه ما از مدل های ریاضی (تجربی، کارکردی و ساختاری) برای این نوع رشد استفاده کردیم. معادله رشد آمادی عمومی، تمام اشکال کاربردی قبلی را به عنوان شرایط ویژه پوشش می دهد. معادله آماد عمومی برای اولین بار توسط نلدِر برای توصیف معادله ریچاردز استفاده شد. [۳۶] تابع آماد عمومی می تواند با معادله ۲ توصیف شود:

$$\frac{dV}{dt} = rV^{\alpha} \left[1 - \left(\frac{V}{K} \right)^{\beta} \right]^{\gamma} \quad (2)$$

که α, β, γ و r اعداد حقیقی مثبت در این معادله هستند (به این دلیل که مدل محتمل بیولوژیکی هیچگاه شاخص های منفی را ارائه نمی دهد). برخی از مدل های مشتق شده تابع آماد عمومی به شرح زیر است:

الف) رشد نمایی: در این مدل $\alpha = 1$ و $\gamma = 0$ است

این مدل برای اولین بار در سال ۱۹۵۶ توسط کالینز و همکاران [۳۷] برای سرطان بکاربرده شد، و بیشترین کاربرد مشترک را در رشد تومورها به ویژه در مراحل اولیه رشد، داشت. در این مدل مستقل از اندازه تومور، سلول ها با آهنگ ثابتی وارد فرآیند تقسیم می شوند، بنابراین حجم تومور (V) می تواند با معادله ۳ توصیف شود:

$$\frac{dV}{dt} = rV \quad (3)$$

پاسخ $V = V_0 e^{rt}$ است که V_0 اندازه اولیه تومور است.

اگرچه، برای رشد طولانی مدت تومورهای جامد، محدودیت هایی به لحاظ در دسترس بودن مواد مغذی، اکسیژن و فضا وجود دارد که سبب توجه به مدل های جایگزین می شود.

ب: معادله دیفرانسیل توانی: این معادله پاسخ نمادین عمومی می سازد. در این مدل $\gamma = 0$

$$\frac{dV}{dt} = rV^{\alpha} \quad (4)$$

درشرایطی که $\alpha = 1$ ، معادله به مدل نمادین کاهش می یابد.

هنگامی که $\alpha < 1$ پاسخ

$$v(t) = (v_0^{1-\alpha} + (1-\alpha)rt)^{1/(1-\alpha)} \quad (5)$$

خواهد بود.

در سال ۱۹۳۲ توسط ماینورد (Mayenord) پیشنهاد در نظر گرفتن $\alpha = 2/3$ شد، که رشد را فقط در سطح یک تومور جامد سه

د- با تحقیق در مورد تکامل سلول های توموری چندگانه، توسعه ای بر پیاده سازی رابط انتشاری رشد تومور جامد انجام می شود [۲۹-۳۱].

مواد و روش کار

در مطالعات بازسازی گسترش سلولهای سرطانی، همواره سعی بر تجزیه و تحلیل رشد تومور و حجم تومور یا بهترین مدل است که می بایست با ملاحظات مربوط به مقادیر برآورد شده از نرخ رشد (r) در مقایسه با حجم اولیه تومور و لحاظ کردن میزان گسترش حجم تومور به صورت تابعی زمانی انجام شود.

معادله ۱ می تواند مدل رشد تومور را در چنین شرایطی بیان کند:

$$\frac{dV}{dt} = rV(t) f(V(t)) \quad (1)$$

که در این رابطه V, r, f بترتیب حجم تومور، نرخ رشد و عامل اصلاح هستند (عامل اصلاح نشان دهنده انحراف از رشد نمایی است).

یک بیان ریاضی از ابعاد تومور بصورت تابعی از زمان، می تواند عوامل موثر در رشد تومور را تعیین یا پیش بینی کند. برای دستیابی به یک مدل پذیرفته شده، نکات اساسی و اصلی عبارتند از: الف) فرضیه های بیولوژیکی پایه های مدل ب) اعتبار تجربی برای مدل ریاضی و ج) تغییر بعضی از فرضیات جهت تصحیح نتایج. برخی از دلایل رد مدل، مفروضات غیرمرتبط یا اشتباه هستند. تومور چند سلولی کروی (Multicellular tumor spheroid) یا MTS، یکی از نمونه های بسیار مفید تجربی تومور است [۳۳، ۳۲].

در این مدل کروی، فاز پیش عروقی رشد تومور، بدون درگیری های تومور-میزبان در نظر گرفته می شود و قوانین رشد تومور در تعاملات سلول - سلولی سه بعدی مورد بررسی قرار می گیرد. به عنوان فرضیه، تغذیه و اکسیژن از سطح کروی تامین می شود و مرکز تومور از سلول های نابارور تشکیل شده است.

طرح ایده آلی از "ام تی اس" شامل الف) هسته نابارور، ب) سلول های خاموش (سلول های غیر تکثیری) و ج) سلول های تکثیرشونده است که در شکل ۲ نشان داده شده است. اندازه گیری های تراکم منحصر به فرد و دقت بالا می تواند به راحتی رشد تومور کروی را مشخص کند [۳۴].

در "ام تی اس"، رشد یک منحنی سیگموئید را با سه مرحله جداگانه دنبال می کند: مرحله نمایی اولیه، فاز خطی و فاز

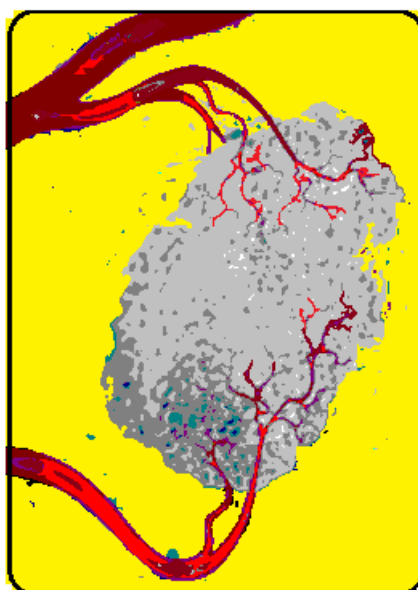
یافته ها

رشد تومور کروی اغلب با تغییر شعاع همراه است. در این تحقیق، از مدل رشد آمادی استفاده شده و نرخ رشد با در نظر گرفتن آن بصورت تابعی از زمان بصورت الف) خطی با آهنگ رشد $r = k_1 \cdot t$ ، ب) رشد نمایی با نرخ $r = k_1 \cdot e^{k_2 t}$ (ج) رشد خطی-میرایی با نرخ $r = k_1 \cdot t \cdot e^{-k_2 t}$ شبیه سازی شد. پاسخ ها با توجه به روش حل عددی رانگ-کوتا (Runge-Kutta) به دست آمده و نتایج در شکل های ۴، ۳ و ۵ نشان داده شده است. برای به دست آوردن یک وضعیت کنترل شده، مقدار ثابت k در معادله ۶ را کاهش دادیم. همانطور که در شکل ۵ نشان داده شده است با داشتن شرایط بهینه برای نرخ رشد خطی ($k_1 = 0.001$)، افزایش حجم تومور بسرعت با افزایش نرخ میرایی تومور (k_2) کنترل می شود.

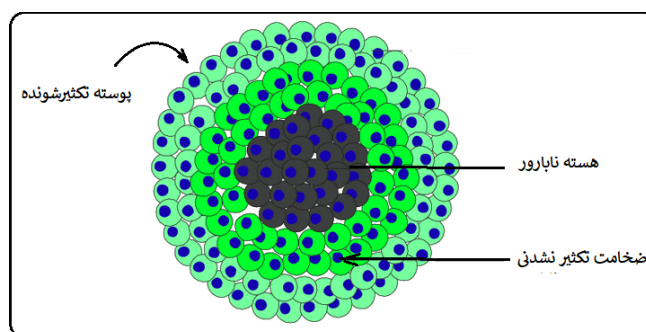
بعدی توصیف می کرد [۳۸]. در طول مشاهده ۲۷ بیمار مبتلا به گلیوما، رشد خطی در قطر تومور گزارش شده است [۳۹]. ج) رشد آمادی: در این مدل $\alpha = \beta = \gamma = 1$ و لذا معادله ۶ بیان کننده این مدل است.

$$\frac{dV}{dt} = rV \left[1 - \left(\frac{V}{K} \right) \right] \quad (۶)$$

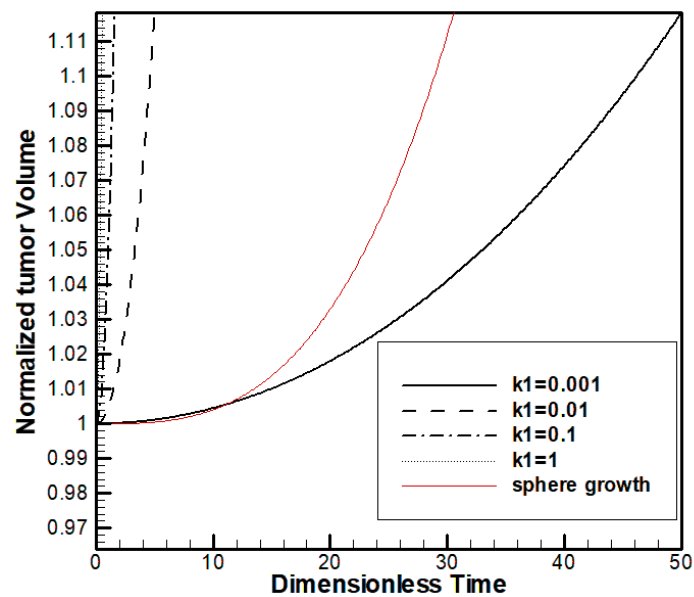
علاوه بر سه مدل فوق مدل های ریاضی دیگری شامل مدل ون برتالانفی (Von Bertalanffy)، مدل رشد عمومی (Generic Growth)، معادله بلومبرگ (Blumberg's Equation)، معادله ریچاردز (Richards' Equation)، معادله کومپرتز (compertz)، تابع فوق گومپرتز (Hyper-Gompertz Function) و تابع گومپرتز از مدل های مطرح هستند [۲۹، ۳۰، ۴۰، ۴۱].



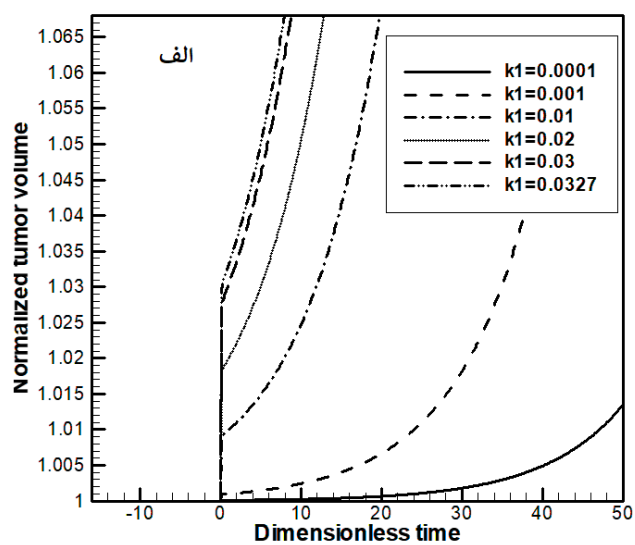
شکل ۱: تشکیل تومور و ارتباط آن با رگهای خونی

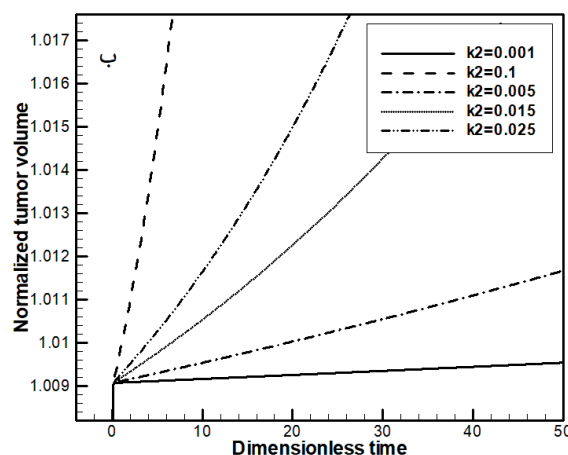


شکل ۲: سه لایه در طرح ایده آل "ام تی اس"



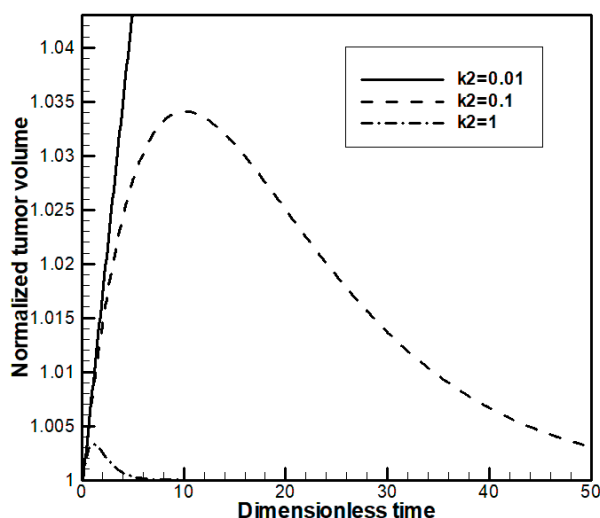
شکل ۳: رشد تومور با آهنگ رشد خطی $r = k_1.t$





شکل ۴: رشد تومور با آهنگ رشد نمایی $r = k_1 \cdot e^{k_2 t}$

الف) $k_2 = 0.1$ ب) $k_1 = 0.01$



شکل ۵: بهینه سازی رشد تومور با آهنگ رشد خطی - میرایی $r = k_1 \cdot t \cdot e^{-k_2 t}$ و $k_1 = 0.1$

آمد. مدل های ریاضی رشد تومور، اساسا با استفاده از شرایط اولیه و تجزیه واکهرا تحلیل تصویر، برای ارزیابی سرطان ها استفاده می شود. در طی درمان های پزشکی، این مدل ها به منظور پیش بینی تکامل سرطان ها و درک عوامل مرتبط با آن (مانند اثرات مکانیکی و بیولوژیکی) در رشد بافت ها استفاده می شود. مدل ریاضی که بتواند رشد کلی بیولوژیکی و پویایی سلول های سرطانی را به طور غیر منتظره و درون فردی نشان دهد، درمان سرطان را توسعه خواهد داد. مدل سازی ریاضی می تواند برای مدیریت درمانی بهینه با بکارگیری نتایج آنها در جلوگیری از درمان های ناموفق باشد.

بحث و نتیجه گیری

سلول سرطانی مشخصا دارای چرخه زمانی متغیر و طولانی است و می تواند قبل از رونویسی "دی ان ای" و تقسیم سلولی با وقایع تصادفی کنترل شود. درمان سلول های سرطانی میتواند با درگیر شدن برخی از وقایع در طول زمان چرخه سلولی، مانند توقف چرخه سلولی که ممکن است با شیمی درمانی یا پرتودرمانی اتفاق بیافتد، به دست می آید. در این مطالعه با توسعه یک مدل ریاضی امکان پیش بینی از دست دادن میتوتیک سلولی وجود دارد. یک نتیجه عالی برای پیش بینی رفتار حجم تومور در این پژوهش به دست

هر زمان برای جلوگیری از جایگزینی تومور، کنترل کند. نتایج عددی حاصل از این پژوهش می تواند راهبرد درمانی بهینه را ارائه دهد. این روش می تواند سازوکار مداخلات زیست شناختی و فیزیولوژیک را در رشد بافت ها برای جلوگیری از نتایج منجر به شکست های درمانی، ارزیابی کند. نتیجه نهایی توسط بسیاری از فرآیندهای متضاد شامل اثرات تابش و درمان های برانگیزنده سیستم ایمنی (آنتی ژنیک)، تحت تاثیر قرار می گیرد. یافته های این روش می تواند پیشنهادی برای بهترین کاهش حجم سرطان اولیه، با محاسبه مهار کننده های رگزایی (آنتیوژنیک)، منجر به کنترل رشد تومور باشد.

همچنین مفهوم ظرفیت حمل به عنوان حداکثر حجم متغیری که توسط برخی محدودیت های محیطی مانند مواد مغذی اعمال شده است، باید مورد توجه قرار گیرد. از سوی دیگر برای کنترل رشد تومور، اغلب در واقعیت نیاز به سازگاری با مراحل اولیه رشد تومور دارند و غیر واقعی است که آن را کمتر از ۱۰ ساعت بدانیم. روش ارایه شده با استفاده از آنالیز آسیب شناسی، از جمله خواص مکانیکی رشد تومور، انطباق سلول و مقاومت درمانی، منجر به نتایج قابل توجهی می شود. این روش می تواند بر بعضی محدودیت های قبلی از مدل رشد عمومی، با گسترش منحنی های رشد، فائق گردد. با این روش، توصیف برخی از ویژگی های رشد اضافی و دینامیک جمعیت غیر معمول ممکن است.

سپم نویسندگان

پرویز زبده: مجری و نگارنده اصلی مقاله استخراج و آنالیز داده ها
داریوش سرداری: مشاور اصلی و مشارکت در اجرای طرح

تشکر و قدردانی

نتایج حاصل از این پژوهش با حمایت مالی طرح پژوهشی داخلی، مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم با عنوان "توسعه مدل ریاضی-بیولوژیکی برای واکنش تومور به حضور میدان های الکتریکی فرکانس پایین" می باشد و تیم محققین از حمایت آن واحد صمیمانه تقدیر و تشکر می نماید.

منابع

1. Lin JC. Advances in Electromagnetic Fields in Living Systems. Vol. 1, 1st Edition, Plenum Press: New York, 1994
2. Palti Y. Stimulation of internal organs by means of externally applied electrodes. Journal of Applied Physiology 1966; 21:1619-1623

این مدلها، تاثیرات بیولوژیکی و مکانیکی را به صورت سطوح پیچیده ای از متغیرها در نظر می گیرند و می توانند پیچیدگی رشد تومور را با در نظر گرفتن تمام اندازه های بافت مانند مولکولها، سلول، ارگان و کل بدن توضیح دهند.

برای یک لایه نازک از سطح تومور، رشد خطی می تواند در طول تقسیم سلولی به صورت شعاعی در نظر گرفته شود. اما مدل های حیوانی نشان می دهند که کل تومور بصورت میتوتیک فعال است. رشد تومور می تواند در نرخ رشد زیر-نمایشی در طول رشد سلول های تومور باکسر ثابت، خاموش باشد، اما با افزایش درصد رشد سلول های تومور، بصورت میتوتیک غیر فعال خواهد بود. ساختار تومور جامد، قبل از رگزایی دارای یک عرض ثابت از ناحیه تکثیر است که باعث کاهش مرحله رشد سلول ها می شود. همچنین با توجه به اینکه بخش بزرگی از تومورهای جامد خاموش هستند، میزان تقسیم سلول ها نسبت به مراحل اولیه رشد تومور قابل مقایسه است و این نشان می دهد که علت بیولوژیکی طبیعی دراستهلاک نرخ رشد وجود ندارد. به نظر می رسد که نتیجه کل به دلیل ترکیب بسیاری از عوامل مخالف منفی است. با افزایش عوامل عقب مانده مانند شتاب دادن پاسخ ایمونولوژیکی در طول توابع رشد نمایی، رشد تومور می تواند کنترل شود. در این پژوهش سه جنبه نرخ رشد در مدل ریاضی رشد آمادی با حفظ سادگی ارایه شده است. هر دو ملاحظات قوانین مکانیکی و بیولوژیکی در معادلات در نظر گرفته شد. در این مقاله ابتدا تعدادی از مدل های مطرح، بررسی و مقایسه گردید. سپس با معرفی منحنی رشد آمادی در شکل عمومی، ترکیب این مدل ها به عنوان موارد خاص نشان داده شده است، و سپس با بکارگیری روش حل عددی رانگ - کوتا و نیز فرضیات نرخ رشد خطی، نمایی و خطی - میرایی برای اولین بار پاسخ بهینه در شرایط نرخ رشد خطی - میرایی مشاهده گردید.

با روش ارایه شده، رشد اندازه تومور دقیقاً می تواند مورد بررسی قرار گیرد. نتایج می تواند برای تعیین بهترین برنامه درمان وابسته به اندازه تومور استفاده شود. تیم درمانگر می تواند شدت دوز را در

3. Besset CA. The development and application of pulsed electromagnetic fields (PEMFs) for ununited fractures and arthrodesis. Clinics in Plastic Surgery 1985; 12:259-277
4. Bronzino JD. The Biomedical Engineering Handbook. 3th Edition, CRC Press: Boca Raton 1995

5. Bronzino JD. The Biomedical Engineering Handbook. 3rd Edition, CRC Press: Boca Raton, 1995
6. Zimmerman U, Vienken J, Piwat G. Rotation of cells in an alternating electric field: the occurrence of a resonance frequency. *Zeitschrift für Naturforschung C* 1981; 36:173–177
7. Holzapfel C, Vienken J, Zimmermann U. Rotation of cells in an alternating electric field. Theory and experimental proof. *Journal of Membrane Biology* 1982; 67:13–26
8. Pawlowski P, Szutowicz I, Marszalek P, Fikus M. Bioelectrorheological model of the cell. 5. Electrodestruction of the cellular membrane in alternating electrical field. *Biophysical Journal* 1993; 65:541–549
9. Kirson ED, Gurchich Z, Schneiderman R, Dekel E, et al. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. *Cancer Research* 2004; 64:3288–3295
10. Kirson ED, Dbaly V, Tovarys F, Vymazal J, et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007; 104:10152–10157
11. Zimmerman JW, Pennison MJ, Brezovich I, Yi N, et al. Cancer cell proliferation is inhibited by specific modulation frequencies. *British Journal of Cancer* 2012; 106:307–313
12. Barbault A, Costa FP, Bottger B, Munden RF, et al. Amplitude-modulated electromagnetic fields for the treatment of cancer: discovery of tumor-specific frequencies and assessment of a novel therapeutic approach. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2009; 28:51
13. Zimmerman JW, Jimenez H, Pennison MJ, Brezovich I, et al. Targeted treatment of cancer with radiofrequency electromagnetic fields amplitude-modulated at tumor-specific frequencies. *Chinese Journal of Cancer* 2013; 32:573–581
14. Fang M, Zhang HQ, Xue SB. Role of Calcium in apoptosis of HL-60 cells induced by harringtonine. *Science in China. Science in China Series C: Life Sciences* 1998; 41:600–607
5. Silva CP, Oliveira CR, Lima MCP. Apoptosis as a mechanism of cell death induced by different chemotherapeutic drugs in human leukemic T-lymphocytes. *Biochemical Pharmacology* 1996; 51:1331–1340
6. Zhang X, Zhang H, Zheng C, Li C, et al. Extremely Low Frequency (ELF) pulsed-gradient magnetic fields inhibit malignant tumor growth at different biological levels. *Cell Biology International* 2002; 26:599–603
17. Harris PA, Lamb J, Heaton B, Wheatley DN. Possible attenuation of the G2 DNA damage cell cycle checkpoint in HeLa cells by extremely low frequency (ELF) electromagnetic fields. *Cancer Cell International* 2002; 2:3
18. Cameron IL, Sun LZ, Short N, Hardman WE, et al. Therapeutic Electromagnetic Field (TEMF) and gamma irradiation on human breast cancer xenograft growth, angiogenesis and metastasis. *Cancer Cell International* 2005; 5:23
19. Costa FP, de Oliveira AC, Meirelles R, Machado MCC, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with very low levels of amplitude-modulated electromagnetic fields. *British Journal of Cancer* 2011; 105:640–648
20. Gevertz JL, Gillies GT, Torquato S. Simulating tumor growth in confined heterogeneous environments. *Physical Biology* 2008; 5:036010
21. Cristini V, Lowengrub JS, Nie Q. Nonlinear simulation of tumor growth. *Journal of Mathematical Biology* 2003; 46:191–224
22. Zheng X, Wise SM, Cristini V. Nonlinear simulation of tumor necrosis, neo-vascularization and tissue invasion via an adaptive finite element/level set method. *Bulletin of Mathematical Biology* 2005; 67:211–259
23. Sinek J, Frieboes H, Zheng X, Cristini V. Two-dimensional chemotherapy simulations demonstrate fundamental transport and tumor response limitations involving nanoparticles. *Biomedical Microdevices* 2004; 6:197–309
24. Cristini V, Frieboes H B, Gatenby R, Caserta S, et al. Morphological instability and cancer invasion. *Clinical Cancer Research* 2005; 11: 6772– 6779
25. Frieboes HB, Zheng X, Sun C H, Tromberg B, et al. An integrated computational/experimental model of tumor invasion. *Cancer Research* 2006; 66:1597–1604
26. Hoguea C S, Murray B T, Sethian J.A. Simulating complex tumor dynamics from avascular to vascular growth using a general level-set method. *Journal of Mathematical Biology* 2006; 53: 86–134
27. Macklin P, Lowengrub J. Nonlinear simulation of the effect of microenvironment on tumor growth. *Journal of Theoretical Biology* 2007; 245: 677–704
28. Macklin P, Lowengrub J. A new ghost cell/level set method for moving boundary problems: application to tumor growth. *Journal of Scientific Computing* (in review)

29. Wise S M , Lowengrub J S, Frieboes H B, Cristini V. Three dimensional diffuse-interface simulation of multispecies tumor growth-I: Numerical Method. *Bulletin of Mathematical Biology* (in review)
30. Frieboes H B, Lowengrub J S, Wise S, Zheng X, et al. Computer simulation of glioma growth and morphology. *NeuroImage* 2007; 37: 59–S70
31. Frieboes H B , Wise SM, Lowengrub JS, Cristini V. Three dimensional diffuse-interface simulation of multispecies tumor growth-II: investigation of tumor invasion. *Bulletin of Mathematical Biology*, (in review)
32. Bjerkvig R. Spheroid Culture in Cancer Research. 1st Edition, CRC Press: Boca Raton, 1992
33. Sutherland RM. Cell and environment interactions in tumor microregions: the multicell spheroid model. *Science* 1988; 240: 177-184
34. Freyer JP, Sutherland M. Regulation of growth saturation and development of necrosis by the glucose and oxygen supply. *Cancer Research* 1986; 46: 3513–3520
35. Landry J, Freyer JP, Sutherland R. M. A model for the growth of multicellular spheroids. *Cell And Tissue Kinetics* 1982; 15: 585–594
36. Nelder J.A. The fitting of a generalization of the logistic curve. *Biometrics* 1961;17: 89-110
37. Collins VP, Loeffler RK, Tivey H. Observations on growth rates of human tumors. *The American Journal of Roentgenology Radium Therapy and Nuclear Medicine* 1956; 76: 988–1000
38. Mayenord W.V. On a law of growth of Jensen's rat sarcoma. *American Journal of Cancer* 1932; 16: 687–693
39. Mandonnet E, Mandonnet E, Tanguy ML, Swanson K.R, et al. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Annals of Neurology* 2003; 53:524–528
40. Ferrante L, Bompadre S, Possati L, Leone L. Parameter estimation in a Gompertzian stochastic model for tumor growth. *Biometrics* 2000; 56: 1076–1081
41. Miklavci D, Jarm T, Karba R, Ser sa G. Mathematical modelling of tumor growth in mice following electrotherapy and bleomycin treatment. *Mathematics and Computers in Simulation* 1995; 39:597–602

ABSTRACT

Examination of logistic mathematical models and providing an appropriate response for treatment of cancerous tumors

Parviz Zobdeh^{1*}, Darush Sardari²

1. Qom branch, Islamic Azad University, Qom, Iran

2. Science and Research Campus, Azad University, Tehran, Iran

Payesh 2019; 18(2): 149- 159

Accepted for publication: 4 May 2019

[EPub a head of print-11 May 2019]

Objective (s): In this research, we examined the different mathematical models of cancerous tumor growth and compared several models to calculate and evaluate the response of the growth logistic model to the specific growth rate conditions.

Methods: The growth rate was simulated by considering it as a function of time (linear, exponential growth, and linear growth-decay). Responses were obtained by using Range-Kutta's numerical solution method.

Results: The general response is the logistic growth curve, but the external factors in the treatment can be controlled to optimally respond of model. The optimal conditions for controlling the growth of the tumor obtained by the linear growth rate-decay for the constants $k_1 = 0.1$ and $k_2 = 1$.

Conclusion: Solid tumor structure is associated with a decrease in the stage of growth of the cells prior to angiogenesis. Increasing lagging agents such as accelerating immunological response during exponential growth functions can control tumor growth. The numerical results obtained in this study can provide an optimal therapeutic strategy by reducing the volume of primary cancer by calculating angiogenic inhibitors. Also, by analyzing pathology, mechanical properties of tumor growth, cellular adaptation and therapeutic resistance, we can overcome some of the previous constraints in the general growth model.

Key Words: Treatment, Tumor growth, Cancer, logistic mathematical models, Control

* Corresponding author: Qom branch, Islamic Azad University, Qom, Iran
E-mail: pzobeh@cic.aut.ac.ir