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

پرویز زبده[1*]، داریوش سرداری[2]

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 پرتوپزشکی، تهران، ایران

نشریه پایش
سال هجدهم، شماره دوم، فروردین ـ اردیبهشت ۱۳۹۸ صص ۱۵۹-۱۴۹
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 هامی 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 وکلاسیک 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 درنظرگرفتن 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 رشدآمادی 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 ۰/۱ و ۱ 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 برابرآنتی ژن های بیگانه و بیماری زا، رشد تومورا می تواند کنترل کند. نتایج عددی به دست آمده در این تحقیق مدیریت برنامه درمانی بهینه ای را از طریق کاهش حجم سرطان اولیه بامحاسبه 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، رشدتومور، 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

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-10-30]
[DOR: 20.1001.1.16807626.1398.18.2.3.6]

مقدمه

به منظوربررسی رشد سیستم های بیولوژیکی، مدل هـای متعـددی معرفی شده اند. این مدلها به صورت گوناگون به دینامیک جمعیـت می پردازند، که به صورت گسسته یا به طـور عمـده جمعیـت هـای بـزرگ را شـبیه سـازی مـی کننـد. درتحقیقـات صـورت گرفتـه دیگرتاکنون، مدل رشد فیزیکی واقعی برخی از ویژگـی هـای مـورد علاقه برای یک یا چند سازواره (ارگانیسم) را ارایه داده اسـت. مـدل رشد ساده ی نمایی تقریب کافی برای چنین رشـدی در دوره اولیـه می تواند فراهم کند. با این حال، برای جمعیـت هـای بـدون مـرگ ومیر و یا بدون رقابت داخلی، بکار می روند. لذا رشـدجمعیت بـدون محدودیت ادامه می یابد (یا ضرورتا درصورتی که یک کـاهش رشـد اولیه وجود داشت، به صفر میرسد). حتی در مواردی که مرگ ومیـر ناچیز باشد، این مدل به کاهش جمعیت به دلیل رقابت داخلی برای منابع زیست محیطی مانند غذا و زیستگاه نمی پـردازد. بـرای مـورد رشد به تنهایی، رشد بدون محدودیت نیز غیر واقعی است. به عنوان مثال، برای گیاهان نزدیک بلوغ، ویژگی های فیزیکـی مـوردنظر بـه ابعـاد محـدود مـی شـود. جریـان مسـتقیم الکتریکـی (*Direct Electric Current -DEC*) برای کنترل موضـعی تومورهـای بافت توپر در انسـان و حیوانـات اسـتفاده مـی شـود. بـا ایـن حـال، فرآیندهای های ضد تومور آن به خـوبی مـورد مطالعـه قرارنگرفتـه است. یکی از راه های درک تعامل تومورها برای بهبودی بـا جریـان مستقیم الکتریکی، استفاده از مدل های ریاضی است که اثربخشـی جریان مستقیم الکتریکی را با پارامترهای جنبشی رشد تومور تـوپر در یک وابستگی زمان و دوز، پیوند می دهـد. مـدل سـازی ریاضـی ابزار بسیار قدرتمندی درتوسعه دوز موثر جریان مستقیم الکتریکـی است،که ممکن است از طریق مجموعه ای از نتایج تجربـی ارزیـابی شود. چالش های موجود بدون شک منجر به طـرح مسـائل ریاضـی جدید خواهد شد و موجب توسعه روش هـای ریاضـی و محاسـباتی جدید می شود. بااستفاده از میدان های الکتریکـی متغیـر بـا زمـان، اثرات مختلفی در بافت و سلول مشاهده شـده اسـت. ممکـن اسـت تغییرات در عملکرد بیولوژیکی مانند تحریک بافت عصب، عضـله یـا قلب [۱،۲] و همچنین سرعت در بهبودی استخوانهای شکسته شده [۳] و همچنین گرمادرمانی وتخریب تومور [۴] ایجاد شود. همه این اثرات ممکن است با تغییر فرکانس ها و دامنه در میـدان الکتریکـی اعمال شود.

در میدان های الکتریکی میان فرکانسـی (بیشـتراز۱۰ کیلـوهرتز تـا مگاهرتز)، به جز بعضی از پدیده های غیر حرارتی در سـطح سـلول، اثرات بیولوژیکی مهم دیگری گـزارش نشـده اسـت [۸-۵]. در طـی سالهای گذشته، بعضی از نتایج درمان سرطان بـه دلیـل اسـتفاده از میدان های الکتریکی متناوب ضعیف در فرکانس متوسـط و میـدان های الکتریکی متناوب قوی در فرکانس پـایین [۱۲] بـا روش هـای درون کشـتگاهی(In Vivo) و بـرون کشـتگاهی(In Vitro) گزارش شده است [۱۱-۹].

در سال ۲۰۱۳، زیمرمن توقـف رشـد سـرطان را وقتـی کـه بـه آن فرکانس های مدولاسیون مشخصی از میدان های الکتریکی متناوب اعمـال کـرد، بـا مهـار تکثیـر سـلولی و اخـتلال در دوک میتـوزی، مشاهده کرد [۱۰، ۱۱]. زانگ و همکاران [۱۶] میـدان مغناطیسـی پالس با شیب (گرادینت) درفرکـانس بسـیار پـایین Extremely) (Low Frequency -ELFاعمال کردند. آنهـا موفـق بـه نشـان دادن رابطه بین جنبه های مهم خزان یاخته ای (آپوپتوز) و مسدود کردن توسعه وایجاد عروق جدید(neovascularization) مـورد نیاز برای تغذیه تومورشدند[۱۵، ۱۴]. هـریس و همکـاران [۱۷] بـه هنگـام اسـتفاده از فرکـانس بسـیار پـایین، کـاهش یـا تضـعیف را دربررسی نقاط چک در اواخر چرخه سلولی (G2) به همراه تشـدید بی ثباتی ژنتیکی ذاتی یا القایی، مشاهده کردند.

باتحقیقاتی که کامرون و همکاران [۱۸] روی موش ها انجام دادنـد، دریافتندکه پرتودهی با پرتوگامـا، تـابش مـادون قرمزودرمـان هـای الکترومغناطیسی می توانند به طور قابل توجهی نقاط دست انـدازی (متاستاتیک) ریه را کاهش داده ودررشد تومـور ایجـاد تاخیرکننـد. آنها درمان های الکترومغناطیسی را به عنوان روشی از درمـان هـای امن یافتند. برای توده ها تومـوردر نقاط مختلف مانندگلیوبلاستومای مـولتی فـرم (Glioblastoma multiforme یـا GBM) کـه شایعترین تومور بدخیم اولیه سیستم عصبی مرکـزی اسـت کـه (در نخـاع یـا مغـز) بـوده ومنشـأ تومـور از سـلولهای آستروسـیت که نوعی یاختـه گلیـال اسـت ، سـرطان پسـتان وکارسـینوم هـای هپاتوسلولارکه رایجترین سرطان سلول های کبدی می باشند، نتایج کلینیکی زیادی وجود دارد [۱۰،۱۲]. پیش بینی رشد سـلول هـای سرطانی با استفاده از مدل های محاسباتی قابـل تجدیـد و دقیـق از تغییرات ژنتیکی، ورای ژنتیکی (اپی ژنتیک) ، تغییـرات محیطـی و جنبه های مختلف درمان سرطان، متقاعدکننده است.

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-10-30]

[DOR: 20.1001.1.16807626.1398.18.2.3.6]

تومور قبل از اینکه بزرگ شود، مراحل مختلفی رامی 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 ژنتیکیی 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 وتوزیع 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.

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

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

متاستاز یک وضعیت گردشی است که سلول های اولیه تومور با به دست آوردن جریان خون مورد نیازخود، تومورهای ثانویه را ایجاد می کنند. درمان برای بیمارانی که مراحل آنژیوژنزیس 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 تومورهادر مرحله بی رگی را توصیف کند که هنوز بایدکمک به پاسخ به پدیده های بسیاری در فاز عروقی کند که اغلب جداسازی اثرات منحصربه فرد درآن 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 بسیارمرسوم و شناخته شده هستند.

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

تاکنون چهار مرحله مشخص زیردر 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 آنژیوژنزیس، سطحی ازمجموعه پیاده سازی توسعه داده شد و با هم ترکیب گردید و شرایط آنژیوژنزیس و ریزمحیط 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 ریزمحیط موردنظر، واسط ها تکامل می یابند [۲۷،۲۸].

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-10-30]
[DOR: 20.1001.1.16807626.1398.18.2.3.6]

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 برتجزیه و تحلیل رشد تومور و حجم تومورباً 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 رشدتومورادر چنین شرایطی بیان کند:

$$\frac{dV}{dt} = rV(t)\,f(V(t)) \qquad (۱)$$

که دراین رابطه f , r ،v 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 اززمان، می تواند عوامل موثر در رشد تومور را تعیین یا پیش بینی کند. برای دستیابی به یک مدل پذیرفته شده، نکات اساسی واصلی 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 [۳۲، ۳۳].

در این مدل کروی، فاز پیش عروقی رشد تومور، بدون درگیری های تومور- میزبان در نظر گرفته می شود و قوانین رشدتومور 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) وج) 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 تومورکروی 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 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 نلدر برای توصیف معادله ریچاردز استفاده شد. [۳۶]

تابع آماد عمومی می تواند با معادله ۲ توصیف شود:

$$\frac{dV}{dt} = rV^{\alpha}\left[1-\left(\frac{V}{K}\right)^{\beta}\right]^{\gamma} \qquad (۲)$$

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 ازمدل 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 دررشد 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:

$$\frac{dV}{dt} = rV \qquad (۳)$$

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 $\gamma = 0$

$$\frac{dV}{dt} = rV^{\alpha} \qquad (۴)$$

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

هنگامی که $\alpha < 1$ پاسخ

$$v(t) = (v_0^{1-\alpha} + (1-\alpha)rt)^{1/(1-\alpha)} \qquad (۵)$$

خواهد بود.

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

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-10-30]
[DOR: 20.1001.1.16807626.1398.18.2.3.6]

بعدی توصیف می کرد [۳۸]. در طول مشاهده ۲۷ بیمار مبتلا به گلیوما، رشد خطی در قطر تومور گزارش شده است [۳۹].

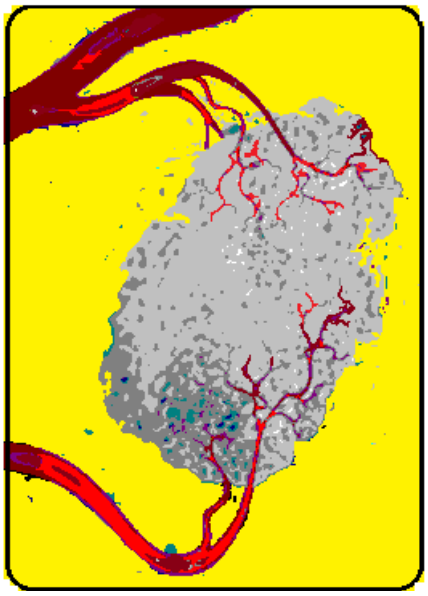
ج)رشد آمادی: در این مدل $\alpha = \beta = \gamma = 1$ ولذا معادله ۶ بیان کننده این مدل است.

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

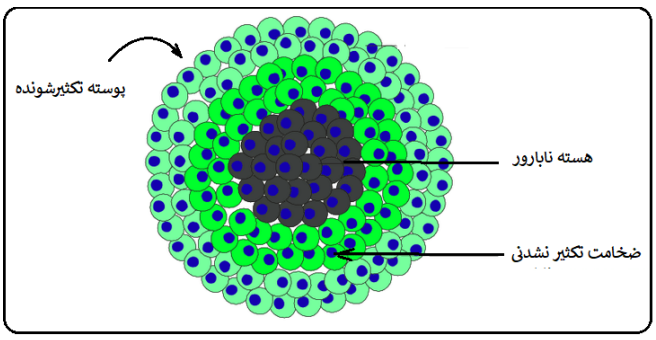
علاوه بر سه مدل فوق مدل های ریاضی دیگری شامل مدل ون برتالانفی(Von Bertalanffy) ، مدل رشد عمومی (Generic Growth)، معادله بلومبرگ (Blumberg's Equation)، معادله ریچاردز(Richards' Equation) ، معادله کومپرتز(compertz) ، تابع فوق گومپرتز *(Hyper-Gompertz Function)* و تابع گومپرتز از مدل های مطرح هستند[۲۹،۳۰،۴۰،۴۱].

یافته‌ها

رشد تومورکروی اغلب با تغییر شعاع همراه است. در این تحقیق، از مدل رشد آمادی استفاده شده و نرخ رشد با درنظرگرفتن آن بصورت تابعی از زمان بصورت الف)خطی با آهنگ رشد $r = k_1.t$ ،ب) رشد نمایی با نرخ $r = k_1.e^{k_2 t}$ وج) رشدخطی- میرایی با نرخ $r = k_1.t.e^{-k_2 t}$ 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.

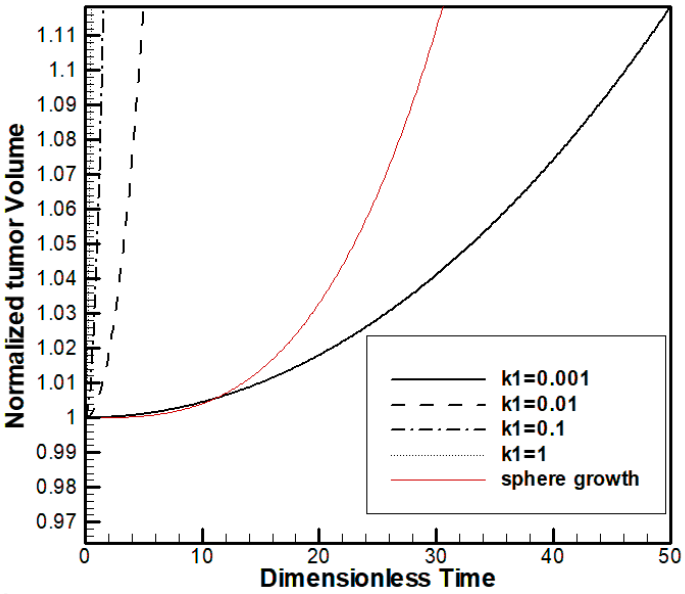


شکل ۱: تشکیل تومورواررتباط آن با رگهای خونی

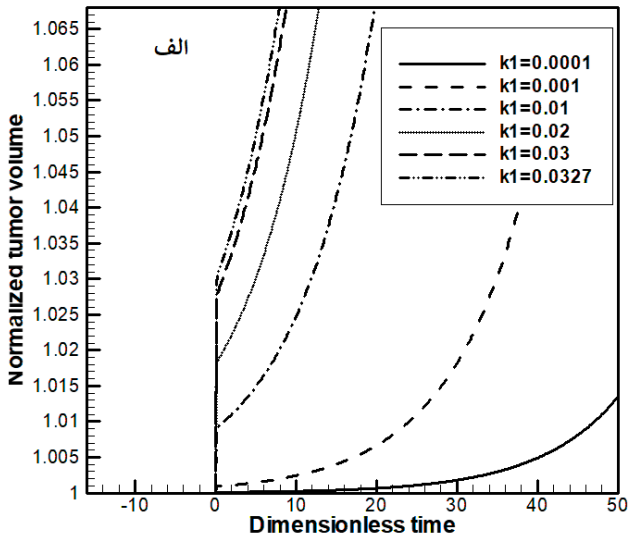


شکل ۲: سه لایه در طرح ایده آل "ام تی اس"

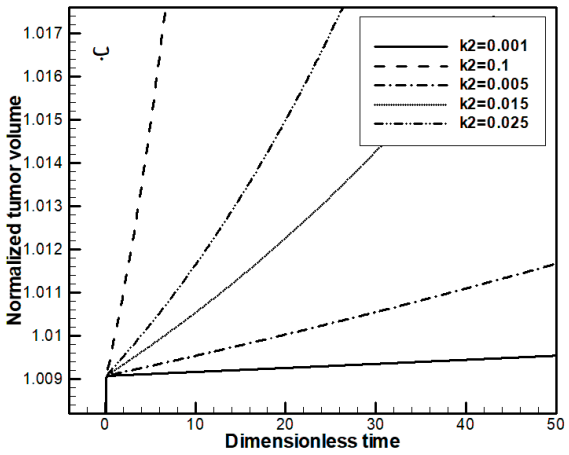
[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-10-30]
[DOR: 20.1001.1.16807626.1398.18.2.3.6]



شکل ۳: رشد توموربا آهنگ رشدخطی $r = k_1.t$

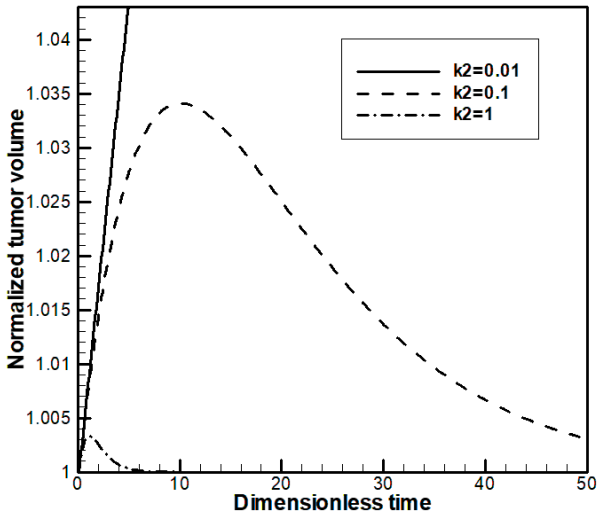


[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-10-30]
[DOR: 20.1001.1.16807626.1398.18.2.3.6]



شکل ٤: رشد تومورباً آهنگ رشدنمایی $r = k_1.e^{k_2 t}$

الف) $k_2 = 0.1$ ب) $k_1 = 0.01$



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

بحث و نتیجه‌گیری

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 متیوتیک سلولی وجود دارد. یک نتیجه عالی برای پیش بینی رفتار حجم تومور در این پژوهش به دست آمد. مدل های ریاضی رشد تومور، اساسا با استفاده از شرایط اولیه و تجزیه واخیرا 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 خواهدداد. مدل سازی ریاضی می تواند برای مدیریت درمانی بهینه با بکارگیری نتایج آنها درجلوگیری ازدرمان های ناموفق باشد.

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-10-30]
[DOR: 20.1001.1.16807626.1398.18.2.3.6]

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، وسپس بابکارگیری روش حل عددی رانگ – کوتا و نیزفرضیات نرخ رشدخطی، نمایی وخطی - میرایی برای اولین بار پاسخ بهینه در شرایط نرخ رشد خطی – میرایی مشاهده گردید.

با روش ارایه شده، رشد اندازه تومور دقیقا 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 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 تواندپیشنهادی برای بهترین کاهش حجم سرطان اولیه، با محاسبه مهار کننده های رگزایی (آنژیوژنیک)، منجربه 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 تواندبر 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.

سهم نویسندگان

پرویز زبده: مجری و نگارنده اصلی مقاله استخراج وآنالیز داده ها
داریوش سرداری: مشاوراصلی ومشارکت دراجرای طرح

تشکر و قدردانی

نتایج حاصل از این پژوهش باحمایت 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 وتیم محققین ازحمایت آن واحدصمیمانه تقدیر وتشکر 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

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

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-10-30]

[DOR: 20.1001.1.16807626.1398.18.2.3.6]

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, Gurvich 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 harring tonine. Science in China. Science in ChinaSeries C: Life Sciences1998; 41:600–607
5.Silva CP, Oliveira CR, Lima MCP.Apoptosis as a mechanism of cell death induced by different hemotherapeutic 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. Hogea 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)

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-10-30]
[DOR: 20.1001.1.16807626.1398.18.2.3.6]

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 932; 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

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-10-30]

[DOR: 20.1001.1.16807626.1398.18.2.3.6]

Payesh

Journal of the Iranian Institute for Health Sciences Research

ABSTRACT

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

Parviz Zobdeh[1*], Darush Sardari[2]

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

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-10-30]

[DOR: 20.1001.1.16807626.1398.18.2.3.6]

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