مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی
دوره ششم شماره چهارم. ص ۲۸۷-۲۷۲، ۱۳۹۸

مقاله پژوهشی

مدل‌سازی مبتنی بر عامل برای شبیه‌سازی بافت پستان و رشد و گسترش تومور در وضعیت‌های مختلف سرطان پستان

سهیلا مردانی[۱]، آرش رحمان[۲]*، ناهید نفیسی[۳]

• دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۴/۹ • پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۶/۳

مقدمه: سرطان پستان سرطانی است که از رشد غیرعادی سلول‌های پستان ایجاد می‌شود. مدل‌سازی و شبیه‌سازی رشد و درمان سرطان پستان می‌تواند ضمن فراهم آوردن امکان انجام آزمایش‌ها و تحقیقات، زمان و هزینه‌های درمان را از طریق پیش‌بینی برخی موارد کاهش دهد. هدف از پژوهش ایجاد مدلی مبتنی بر عامل برای شبیه‌سازی نمودن بافت پستان و رشد و گسترش تومور در وضعیت‌های مختلف سرطان پستان بود.

روش: در این پژوهش از روش مدل‌سازی و شبیه‌سازی مبتنی بر عامل و مطالعات کتابخانه‌ای استفاده شد. با استفاده از نرم‌افزار NetLogo اقدام به طراحی و مدل‌سازی آناتومی پستان و توسعه مدل با دانش مورد نیاز شد. سپس با توجه به سن بیمار و درجه‌بندی تومور و چگونگی گسترش سلول‌های سرطانی، شبیه‌سازی رشد و تکامل وضعیت‌های مختلف سرطان پستان در زمان‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفت. برای اعتبارسنجی مدل، اطلاعات و گزارش‌های بالینی مربوط به سن، درجه، سایز و رشد و گسترش تومور تعدادی از بیماران مبتلا به سرطان پستان مورد مطالعه و مدنظر قرار گرفت و با خروجی‌های مدل مقایسه شد.

نتایج: آزمایش‌های مربوط به تحلیل و اعتبارسنجی مدل نشان داد که مدل توسعه یافته، توانست نتایج نسبتاً قابل قبولی در خصوص رشد تومور پستان و تکثیر سلول‌های سرطانی در غدد لنفاوی در وضعیت‌های مختلف سرطان پستان به همراه داشته باشد.

نتیجه‌گیری: مدل‌سازی مبتنی بر عامل می‌تواند به طور نسبتاً مفید و کارا در شناسایی و تحلیل رفتار سرطان پستان و پیش‌بینی رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی مورد استفاده قرار گیرد.

کلیدواژه‌ها: مدل‌سازی مبتنی بر عامل، سرطان پستان، شبیه‌سازی سرطان پستان

•**ارجاع:** مردانی سهیلا، رحمان آرش، نفیسی ناهید. مدل‌سازی مبتنی بر عامل برای شبیه‌سازی بافت پستان و رشد و گسترش تومور در وضعیت‌های مختلف سرطان پستان. مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۳۹۸؛ ۶(۴): ۲۷۲-۸۷

۱. کارشناسی ارشد مهندسی کامپیوتر، گروه مهندسی کامپیوتر، دانشکده فنی مهندسی، واحد رودهن، دانشگاه آزاد اسلامی، رودهن، ایران
۲. دکترای مهندسی کامپیوتر، استادیار، گروه مهندسی کامپیوتر، دانشکده فنی مهندسی، واحد رودهن، دانشگاه آزاد اسلامی، رودهن، ایران
۳. فلوشیپ جراحی پستان، استادیار، گروه آموزشی جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
* **نویسنده مسئول:** رودهن، مجتمع دانشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد رودهن، دانشکده فنی مهندسی، گروه مهندسی کامپیوتر
• **شماره تماس:** ۰۲۱۷۶۵۰۹۳۲۷ • **Email:** arahman@riau.ac.ir

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

مقدمه

سرطان پستان که از رشد غیرعادی سلول‌های پستان ایجاد می‌شود یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در میان زنان است. مانند تمام انواع سرطان، سرطان پستان از یک سلول آغاز می‌شود. سلول‌ها، کوچک‌ترین واحد حیاتی هر موجود زنده هستند که می‌توانند در بدن به طور مستقل فعالیت کنند. سلول‌های سالم رشد کنترل شده‌ای دارند و رشد آن‌ها بعد از رسیدن به تکامل سلولی متوقف می‌شود؛ ولی سلول‌های سرطانی سرعت بالایی در رشد خود دارند و به صورت کنترل نشده شروع به تقسیم شدن می‌کنند. برخلاف سلول‌های سالم، سلول‌های سرطانی توانایی‌شان را برای تکثیر و رشد حفظ می‌کنند. این رشد و تکثیر غیرطبیعی ناشی از تغییرات یا جهش‌هایی در ماده ژنتیکی داخل سلول‌ها می‌باشد [۱].

برای درمان سرطان پستان روش‌هایی از جمله جراحی، پرتودرمانی، هورمون‌درمانی و شیمی‌درمانی وجود دارد [۲].

به دلیل وجود برخی از مشکلات و خطرات آزمایشگاهی، تحقیقات درباره سرطان با روی آوردن به روش‌های محاسباتی و مدل‌سازی تداوم یافته است. مدل‌سازی ایجاد نمونه‌ای (مدلی) از یک سیستم با مجموعه‌ای از خواص مربوط به آن است [۳]. مدل‌های محاسباتی و ریاضی کمک زیادی به مطالعه و پیش‌بینی پدیده‌های مرتبط با رشد و توسعه سرطان می‌کنند. این مدل‌ها ممکن است با کشف واقعیت‌هایی که ممکن است در آزمایش‌های بالینی به راحتی کشف نشوند، منجر به معرفی شیوه‌های درمانی جدید یا بهبود شیوه‌های درمانی فعلی شوند [۴]. یکی از اهداف مهم مدل‌سازی سرطان، یافتن چگونگی رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی و مشخص کردن یک الگوی کنترلی مناسب برای تزریق دارو به بیماران است [۵].

به منظور جلوگیری از اتلاف زمان، هزینه و ... در تحقیقات و آزمایش‌های بیولوژیک، مدل‌سازی به عنوان یکی از راهکارهای عملی مطرح شده است و با پیش‌بینی برخی مسائل در رفتار سرطان از آزمایش‌ها و تحقیقات پرهزینه جلوگیری می‌کند و زمان برخی آزمایش‌ها را تا حد زیادی کاهش می‌دهد [۶]. از کاربردهای مدل سازی سرطان پستان می‌توان تولید بسته‌های نرم‌افزاری جهت مشاوره و آموزش پزشکان جوان با ایجاد بیماران مجازی را نام برد، همچنین معادلات رشد سرطان می‌تواند توسط محققین به منظور تحلیل کردن پویایی رشد و گسترش روش‌های درمان با استفاده از روش‌های محاسباتی متفاوت، مورد استفاده قرار گیرد [۷].

یک مدل مبتنی بر عامل (Agent Based Model)، یک کلاس از مدل‌های محاسباتی برای شبیه‌سازی فعالیت‌ها و تعاملات عوامل مستقل با هدف بررسی اثرات آن‌ها بر روی کل سیستم است [۸].

استفاده از روش‌های مبتنی بر عامل برای مدل‌سازی پدیده‌های پیچیده، از اهمیت خاصی برخوردار است. عامل‌ها موجودات نرم‌افزاری هستند که به طور پیوسته و خودمختار به انجام فعالیت در محیطی که برای آن‌ها طراحی شده‌اند، می‌پردازند [۳]. با کمک این مدل‌ها می‌توان پدیده‌های پیچیده را مطالعه و پیش‌بینی نمود و از اتلاف زمان و هزینه زیاد جلوگیری کرد. مدل‌سازی مبتنی بر عامل به یک روش مدل‌سازی قدرتمند تبدیل شده است که می‌تواند به طور گسترده توسط محققان محاسباتی سرطان استفاده شود.

مدل‌سازی‌های انجام شده در رشد و درمان سرطان را می‌توان با توجه به روش انجام مدل‌سازی به چهار گروه تقسیم‌بندی کرد:

گروه اول: مدل‌سازی سرطان با استفاده از معادلات و روابط ریاضی که در گذشته انجام شده، شامل پژوهش‌های زیر می‌باشد:

مدل‌سازی ریاضی با استفاده از قضیه لیاپانوف [۵].

مدل‌سازی ریاضی با استفاده از معادلات دیفرانسیل [۶].

مدل‌سازی ریاضی با استفاده از مدل گومپرتز [۹].

مدل سازی ریاضی با استفاده از معادلات دیفرانسیل جزئی یا PDE (Partial Differential Equations) [۱۰].

مدل سازی ریاضی با استفاده از تئوری کنترل بهینه SDRE (State Dependent Riccati Equation) [۱۱].

مدل‌سازی ریاضی با استفاده از روش خطی‌سازی فیدبک [۱۲].

مدل‌سازی ریاضی با استفاده از مدل CDR (Convection-Diffusion Reaction) [۱۳].

مدل‌سازی ریاضی با استفاده از پارامترهای ضدرگ‌زایی [۱۴].

گروه دوم: مدل سازی سرطان با استفاده از روش‌های مبتنی بر اتوماتای سلولی که در گذشته انجام شده، شامل پژوهش‌های زیر می‌باشد:

مدل‌سازی رشد سلول‌های سرطانی در دو بعد بر اساس اتوماتای سلولی [۱۵].

شبیه‌سازی رشد تومور مغزی GBM (Glioblastoma Multiform) با استفاده از یک مدل چهاربعدی و با استفاده از روش اتوماتای سلولی [۱۶].

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

مدل‌سازی سرطان با استفاده از ترکیب اتوماتای سلولی و شبکه‌های عصبی مصنوعی [۱۷].
مدل‌سازی سرطان با استفاده از ترکیب اتوماتای سلولی و تئوری بازی‌ها [۱۸].
گروه سوم: مدل‌سازی سرطان با استفاده از روش‌های هوشمند شبکه‌های عصبی و کنترل کننده فازی که در گذشته انجام شده، شامل پژوهش‌های زیر می‌باشد:
مدل‌سازی سرطان با استفاده از کنترل کننده فازی [۷].
مدل‌سازی سرطان با استفاده از شبکه‌های عصبی [۱۹].
طراحی نانوربات‌های پزشکی در درمان سرطان [۲۰].
گروه چهارم: مدل سازی سرطان با استفاده از روش‌های مبتنی بر عامل که در گذشته انجام شده، شامل پژوهش‌های زیر می‌باشد:
مدل‌سازی مبتنی بر عامل دوبعدی (Two-dimensional) برای مطالعه رشد تومورهای مغزی بر اساس اثر سیستم ایمنی [۴].
مدل‌سازی سه‌بعدی مبتنی بر عامل برای رشد تومور شامل سلول، بافت و رگ‌های خونی همراه با فرآیند رگ‌زایی [۲۱].
مدل سازی مبتنی بر عامل برای بررسی رشد تومور و پاسخ به رادیوتراپی و تأثیرات جهش و اثرات جانبی [۲۲].
با توجه به سن بیمار و درجه‌بندی تومور، میزان رشد و تکثیر سلول‌ها و افزایش رشد تومور متفاوت خواهد بود که در مدل‌سازی‌های فوق‌الذکر این مهم در نظر گرفته نشده است. هدف این پژوهش مدل‌سازی رشد و گسترش تومور با توجه به سن بیمار و درجه‌بندی تومور که شامل Grade1، Grade2 و Grade3 می‌باشد، بود که در وضعیت‌های مختلف سرطان پستان صورت پذیرد.
تاکنون مطالعات و تحقیقات بسیاری با روش مدل سازی مبتنی بر عامل و با استفاده از نرم‌افزار NetLogo [۲۳] انجام شده است که در این ارتباط می‌توان به موضوعات پایش سلامت در حیات مصنوعی [۲۴]، تأثیر راهبردهای مختلف انتقال تجربه بر رفاه اجتماعی [۲۵]، بهبود عملکرد عاملها با استفاده از یادگیری تقویتی [۲۶] اشاره کرد.

روش

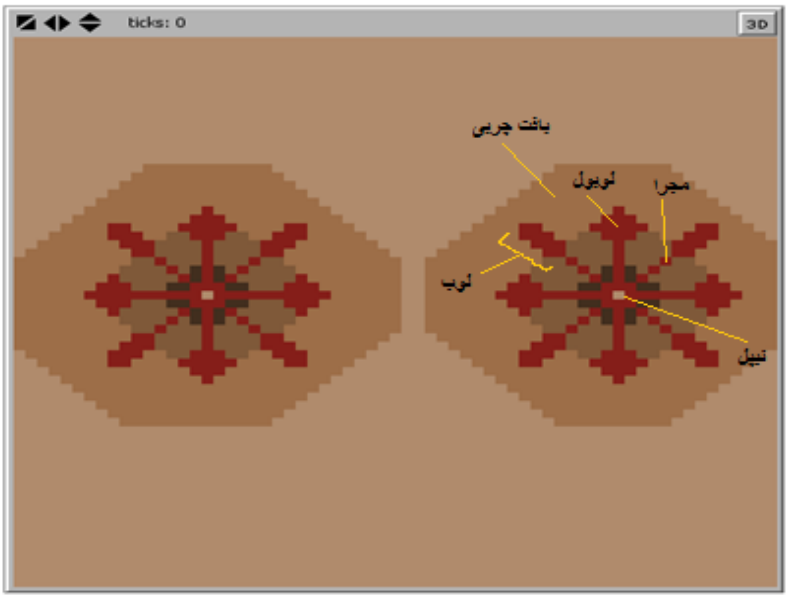
روش پژوهش، محاسباتی بود، به نحوی که از رویکرد یا روش مدل‌سازی و شبیه‌سازی مبتنی بر عامل استفاده شد. با استفاده از ابزار نرم‌افزار NetLogo [۲۳] ابتدا به مدل‌سازی آناتومی پستان و جزئیات مورد نظر پرداخته شد. سپس با توجه به سن بیمار و درجه‌بندی تومور که شامل Grade 1، Grade 2 و Grade 3 بود و چگونگی گسترش سلول‌های سرطانی (طبق پژوهش Habtes و همکاران [۲۷]) شبیه‌سازی رشد و گسترش تومور در وضعیت‌های مختلف سرطان پستان انجام و بررسی صورت گرفت. در جهت ارزیابی و اعتبار سنجی مدل، اطلاعات و گزارش‌های بالینی (از قبیل: سایز، رشد و گسترش تومور، سن بیمار، Grade مربوط به بیمار و ...) مربوط به ۱۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان (جدول ۵) مورد بررسی و مدنظر قرار گرفت و با خروجی‌های مدل مقایسه شد، به نحوی که شبیه‌سازی رشد و گسترش سایز تومور طبق پژوهش‌های مختلف که در جدول ۴ ارائه شد، انجام پذیرفت و تخمین زمان دو برابر شدن سایز تومور پستان (بر مبنای هر پژوهش) با اطلاعات بالینی به دست آمده از بیماران مقایسه شد.
اطلاعات مربوط به ۱۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان که در جهت اعتبارسنجی مدل مورد استفاده قرار گرفته، در جدول ۵ ارائه شد که با توجه به اطلاعات تصاویر بالینی موجود در برخی مقالات و گزارش‌های ماموگرافی و سونوگرافی بیماران استخراج شده است (اطلاعات مربوط به بیماران شماره ۱ و ۲ مربوط به مقاله Förnvik و همکاران [۲۸]، اطلاعات مربوط به بیماران شماره ۶ و ۷ مربوط به مقاله Lee و همکاران [۲۹]، اطلاعات مربوط به بیماران شماره ۳، ۹ و ۱۰ مربوط به مقاله Ryu و همکاران [۳۰] و اطلاعات مربوط به دیگر بیماران طبق گزارش‌های ماموگرافی و سونوگرافی یادداشت شده در پرونده بیماران مراجعه کننده به مطب جمع‌آوری شد). نمونه‌های متعددی از تصاویر سونوگرافی و ماموگرافی در مقالات و در گزارش‌های پرونده بیماران وجود داشت؛ ولی چون فاقد اطلاعات کامل بودند (مشخص نبودن مدت‌زمان بین تهیه دو تصویر، Grade و سن بیمار) به ناچار از آن‌ها صرف‌نظر شد. همچنین اکثر بیماران پس از آگاه شدن از بیماری تحت درمان از جمله جراحی و شیمی‌درمانی قرار گرفته بودند؛ لذا سایز دوم (ثانوی) تومور مربوط به آن‌ها قابل استفاده در این پژوهش نبود.

مدل‌سازی آناتومی پستان و وضعیت‌های مختلف سرطان پستان

در هر پستان قسمت‌هایی به نام «لوب» وجود دارد که حاوی بخش‌های کوچک‌تری بنام «لوبول» هستند. لوبول‌ها و لوب‌ها از طریق مجاری شیری به یکدیگر متصل می‌شوند. با استفاده از ابزار نرم‌افزار NetLogo [۲۳] آناتومی اولیه پستان مطابق با شکل ۱ طراحی و مدل‌سازی شد. محیط یا فضای مورد استفاده سلولی، شامل ۶۵ سطر و ۶۵ ستون بود که در مجموع دارای

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

۴۲۲۵ سلول بود. هر سلول (محیط مصنوعی) در این مدل‌سازی بیانگر سایز ۰/۵ سانتی‌متر و معادل ۵۰۰۰ سلول واقعی بود. وضعیت بیماران مبتلا به سرطان پستان با هم تفاوت دارد و به عواملی مانند سایز تومور، چگونگی گسترش سلول‌های سرطانی و میزان درگیری غدد لنفاوی بستگی دارد. وضعیت‌های مختلف سرطان پستان توسط پزشک و از طریق آزمایش ماستکتومی و لامپکتومی (برداشتن بخشی از پستان) و نمونه‌برداری از گره‌های لنفاوی زیر بغل م شخص می شود [۱]. در مدل سازی وضعیت‌های مختلفی برای بیماران در نظر گرفته شد که در جدول ۱ نشان داده شد.



شکل ۱: نمایی از طرح و مدل اولیه آناتومی پستان

جدول ۱: وضعیت‌های مختلف سرطان پستان [۳۱،۳۲]

شماره وضعیت	نام وضعیت	توضیحات
۱	T1N0	سایز تومور کوچک‌تر از دو سانتی‌متر می‌باشد و هیچ غده لنفاوی درگیر نشده است.
۲	$T1N1_{mic}$ (Micrometastases)	سایز تومور کوچک‌تر از دو سانتی‌متر می‌باشد و یک خوشه از سلول‌های سرطانی در بعضی از غدد لنفاوی مشاهده می‌شود.
۳	T1N1	سایز تومور کوچک‌تر از دو سانتی‌متر می‌باشد و سلول‌های سرطانی در ۱ تا ۳ عدد از غدد لنفاوی نزدیک پستان مشاهده می‌شود.
۴	T2N0	سایز تومور بین ۲ تا ۵ سانتی‌متر می‌باشد و هیچ غده لنفاوی درگیر نشده است.
۵	T2N1	سایز تومور بین ۲ تا ۵ سانتی‌متر می‌باشد و سلول‌های سرطانی در ۱ تا ۳ عدد از غدد لنفاوی نزدیک پستان مشاهده می‌شود.
۶	T3N0	سایز تومور بزرگ‌تر از ۵ سانتی‌متر است و هیچ غده لنفاوی درگیر نشده است.
۷	T3N2	سایز تومور بزرگ‌تر از ۵ سانتی‌متر است و بیش از سه عدد از غدد لنفاوی درگیر شده است (زیر بغل و نزدیک سینه).
۸	$T3N1_{mic}$	سایز تومور بزرگ‌تر از ۵ سانتی‌متر است و یک خوشه از سلول‌های سرطانی در بعضی از غدد لنفاوی مشاهده می‌شود.
۹	T0N2	هیچ توموری در سینه نباشد و بین ۴ تا ۹ عدد از غدد لنفاوی را درگیر کرده باشد.
۱۰	T?N3	تومور به هر اندازه‌ای می‌تواند باشد و بیشتر از/ یا ۱۰ عدد از غدد لنفاوی را درگیر کرده باشد؛ یا تومور به هر اندازه‌ای می‌تواند باشد و غدد لنفاوی زیر بغل و نزدیک جناغ را درگیر کرده باشد. "؟" بیانگر آن است که تومور به هر اندازه‌ای (کوچک‌تر از دو سانتی‌متر، بین دو تا پنج سانتی‌متر و یا بزرگ‌تر از ۵ سانتی‌متر) می‌تواند باشد.

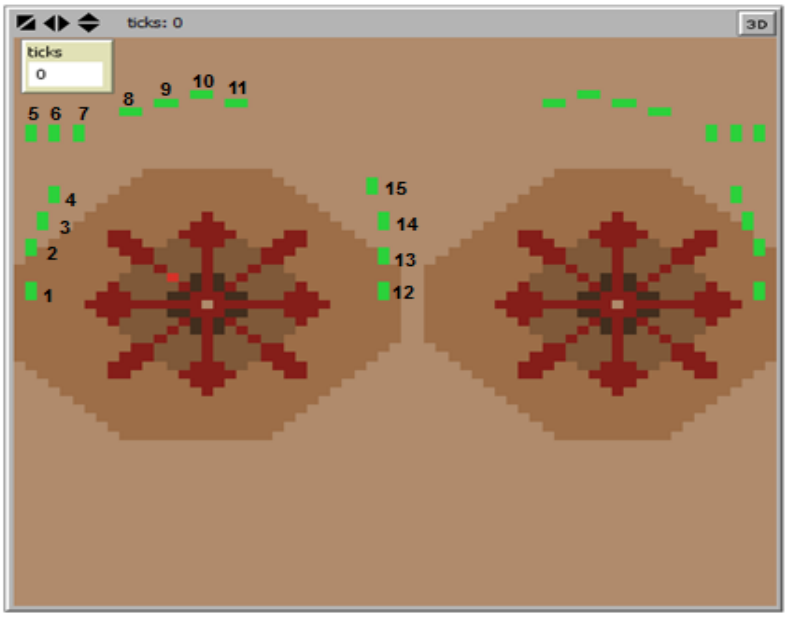
T ابتدای کلمه Tumor است و نشان‌دهنده سایز توده سرطانی است که در پستان به وجود می‌آید؛ بدین معنی که عددی که بعد از T می‌آید هر چقدر بالاتر باشد، نشان‌دهنده اندازه بزرگ‌تر تومور خواهد بود [۳۲].

N ابتدای کلمه Node به معنی گره ا ست (گره لنفاوی). این‌ها فیلترهای کوچکی هستند که در سراسر بدن یافت می‌شوند و به طور ویژه‌ای در اطراف پستان متراکم‌تر هستند. در این جا هم از اعداد ۰ تا ۳ استفاده شد که نشان دهد آیا سرطان به گره‌های

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

لنفاوی گسترش یافته است یا خیر و همچنین اگر به گره لنفاوی گسترش یافته باشد، تعداد گره‌های لنفاوی درگیر را مشخص می‌کند [۳۲].

زمانی که یک خوشه از سلول‌های سرطانی در غده لنفاوی وجود دارد، به معنی درگیری بیشتر از ۰/۲ میلی‌متر تا کمتر از ۲ میلی‌متر از غده لنفاوی توسط سلول‌های سرطانی می‌باشد [۳۲]. به منظور توسعه مدل ابتدا غدد لنفاوی به مدل اضافه شدند. در شکل ۲ نمای مدل توسعه یافته از آناتومی پستان که در آن غده‌های لنفاوی شماره‌گذاری شده‌اند، ارائه شد.



شکل ۲: طراحی و مدل‌سازی آناتومی پستان به همراه غدد لنفاوی

غدد لنفاوی در مدل به شکل مستطیل‌های سبز رنگ مشخص شده‌اند (در مدل، هر غده لنفاوی که هنوز درگیر سلول‌های سرطانی نشده است به رنگ سبز است). زمانی که یک خوشه از سلول‌های سرطانی در غده لنفاوی وجود دارد، در مدل با رنگ سفید نشان داده شد و زمانی که غده لنفاوی کاملاً درگیر سلول‌های سرطانی شد، با رنگ زرد پررنگ نشان داده شد. هر غده لنفاوی دو سلول از فضا را در بر گرفت. همان‌طور که قبلاً توضیح داده شد، چون هر سلول در محیط مصنوعی بیانگر سایز نیم سانتی‌متر است، پس اندازه هر غده لنفاوی یک سانتی‌متر و معادل دو سلول محیط مصنوعی است.

مدل‌سازی رشد و گسترش تومور

با توجه به سن بیمار و درجه‌بندی تومور، میزان رشد و تکثیر سلول‌ها و افزایش رشد تومور متفاوت خواهد بود [۲۷،۳۳]. پس علاوه بر تعیین وضعیت سرطان پستان، سن بیمار و درجه‌بندی تومور (Grade) نیز باید مشخص شود.

مطالعه منابع و پژوهش‌های مختلف نشان داد که رشد سلول‌های سرطانی از نظر درجه‌بندی را می‌توان به سه گروه Grade 1، Grade 2 و Grade 3، تقسیم‌بندی کرد [۳۶-۲۷،۲۸،۳۴]. Grade 1 به معنای رشد آهسته، Grade 2 به معنای رشد متوسط و Grade 3 به معنای سرعت رشد بالا است. در مدل توسعه یافته نیز این مهم مورد توجه قرار گرفت. همچنین نتایج پژوهش‌های مختلف نشان داد که در سنین مختلف سرعت رشد تومور متفاوت است، پس نیاز است که سن بیماران نیز تقسیم‌بندی شود. با توجه به مطالعه پژوهش‌های مرتبط می‌توان سن بیماران را به سه گروه کمتر از ۵۰ سال، بین ۵۰ تا ۷۰ سال و بیشتر از ۷۰ سال تقسیم‌بندی کرد [۲۷،۳۳].

با توجه به مطالعات و بررسی‌های انجام شده و با بهره‌گیری از پژوهش Habtes و همکاران [۲۷]، در جهت توسعه بیشتر و تکمیل مدل، قابلیت رشد و گسترش تومور با توجه به سن بیمار و درجه‌بندی تومور به مدل اضافه شد (جدول ۲).

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

جدول ۲: زمان دو برابر شدن سایز تومور (بر حسب روز) با توجه به سن بیمار و درجه‌بندی تومور [۲۷]

درجه‌بندی تومور / سن بیمار (سال)	Grade 1	Grade 2	Grade 3
کمتر از ۵۰	۱۳۱	۹۶	۶۱
بین ۷۰ – ۵۰	۱۹۰/۵	۱۶۳	۱۳۵
بیشتر از ۷۰	۲۴۳/۵	۱۵۸	۱۴۹

مطابق با جدول ۲، رشد و گسترش تومور در بیمارانی که در گروه سنی کمتر از ۵۰ سال قرار دارند و همچنین دارای Grade3 می‌باشند، نسبت به بیمارانی که بیشتر از ۵۰ سال سن دارند و دارای Grade1 و یا Grade2 می‌باشند، خیلی سریع‌تر صورت می‌پذیرد.

بررسی پژوهش Aziz و همکاران در ارتباط با ارزیابی و مقایسه تکثیر سلول‌های سرطانی در تومور پستان و غدد لنفاوی با استفاده از مارکرهای تکثیر (تست ki-67 و شمارش میتوزها) [۳۷]، نشان داد که در انجام مدل‌سازی تکثیر سلول‌های سرطانی در غدد لنفاوی، پژوهش Habtes و همکاران مد نظر قرار گرفته شده است.

نتایج

در شبیه‌سازی‌ها هر یک از وضعیت‌های سرطان پستان که در جدول ۱ ارائه شد، می‌تواند در مدل انتخاب شود و در ادامه با تعیین سن بیمار و درجه‌بندی تومور، رشد و گسترش تومور مشاهده و بررسی شود. در ادامه برای نمونه آزمایش‌هایی ارائه و نتایج آن‌ها آورده شد که مرتبط با وضعیت دوم سرطان پستان ($T1N1_{mic}$) و در بیمارانی است که در گروه سنی کمتر از ۵۰ سال قرار می گیرند که با توجه به Grade 1، Grade 2 و Grade 3 تومور، ارائه شد تا بدین‌وسیله، علاوه بر رشد و گسترش تومور پستان، چگونگی گسترش سلول‌های سرطانی در غدد لنفاوی نیز بررسی شود. هدف از انجام آزمایش‌ها بررسی رفتار تومور در بافت پستان و همچنین چگونگی گسترش سلول‌های سرطانی در غدد لنفاوی بود.

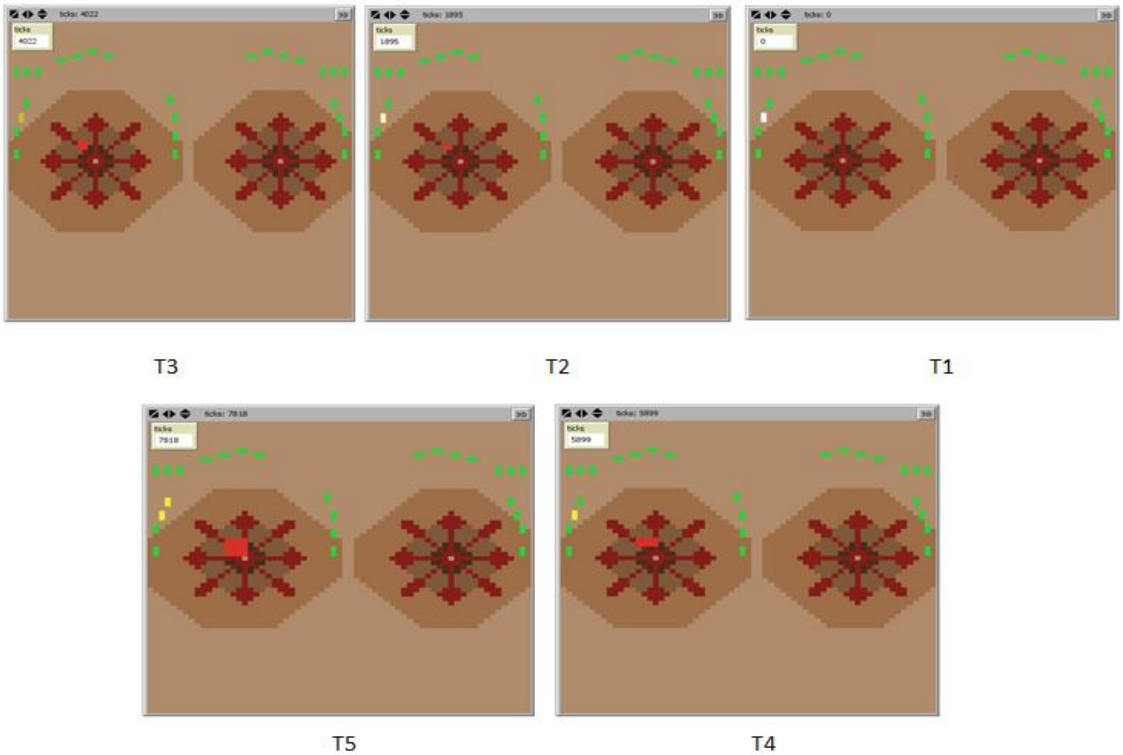
چنانچه گزینه $T1N1_{mic}$ در مدل انتخاب شود، سایزهای اولیه مختلف تومور در این وضعیت که شامل ۰/۵ cm، ۱cm، cm ۱/۵ و ۲cm بود، به طور تصادفی شکل گرفت و همچنین چون در این وضعیت خوشه‌ای از سلول‌های سرطانی در ۱ تا ۳ عدد از غدد لنفاوی وجود دارد، با هر بار اجرای مدل در شروع کار به طور تصادفی ۱ یا ۲ و یا ۳ عدد از غدد لنفاوی به رنگ سفید نمایش داده می‌شود. در این مدل‌سازی مفهوم خوشه میزان ۱۲۵۰ سلول سرطانی که فضایی معادل ۱/۲۵ میلی‌متر از غده لنفاوی را درگیر نمود، بود (۰/۲ mm<۱/۲۵mm <۲mm).

در ادامه برای نمونه حالتی از وضعیت دوم که در آن سایز تومور ۰/۵cm است و یک غده لنفاوی درگیر سلول‌های سرطانی است، ارائه شده است.

با انتخاب گزینه T1N1mic در مدل، توموری به اندازه نیم سانتی‌متر که معادل یک سلول در فضا بود و میزان ۱۲۵۰ سلول سرطانی که فضایی معادل ۱/۲۵ میلی‌متر از غده لنفاوی را درگیر نمود با رنگ سفید در غده شماره ۳ در شبیه‌سازی (نمای T1 در شکل ۳)، هویدا شد (شماره‌گذاری غده‌های لنفاوی در شکل ۲ ارائه شد). نماهای مختلف شکل ۳ به ترتیب از راست به چپ مرتبط با زمان‌های مختلف اجرای آزمایش در وضعیت $T1N1_{mic}$ و در گروه سنی کمتر از ۵۰ سال و در Garde 1 تومور بود که مراحل رشد سرطان را نشان می‌دهد.

همان‌طور که در این شکل ملاحظه می‌شود، در زمان اولیه (T1) توموری به سایز ۰/۵ سانتی‌متر در بافت پستان و یک خوشه از سلول‌های سرطانی در غده لنفاوی شماره ۳ وجود دارد و در زمان T5 یعنی بعد از گذشت ۵۲۴ روز، تعداد ۱۶ سلول در این فضا که معادل توموری به سایز ۸ سانتی‌متر است، به رنگ قرمز وجود دارد و غدد لنفاوی شماره ۳ و ۴ به صورت زرد پررنگ هستند.

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]



شکل ۳: مراحل رشد و گسترش سلول‌های سرطانی در زمان‌های مختلف؛ در وضعیت $T1N1_{mic}$، در Grade 1 و در گروه سنی کمتر از ۵۰ سال

با تغییر در تنظیمات (ورودی) مدل و اجرای آزمایش‌های مختلف سایز تومور و وضعیت غدد لنفاوی در زمان‌های مختلف ثبت و بررسی شد (جدول ۳). از آنجا که به طور معمول سایز تومورهای پستان کمتر یا مساوی ۸ سانتی‌متر است [۲۸]، در شبیه‌سازی نیز رشد تومور تا زمانی ادامه پیدا کرد که سایز تومور کوچک‌تر یا مساوی ۱۶ سلول یا ۸ سانتی‌متر باشد.

جدول ۳: نتایج آزمایش‌های مختلف در وضعیت $T1N1_{mic}$ و در گروه سنی کمتر از ۵۰ سال

نام وضعیت	درجه‌بندی	زمان (t)	سایز تومور	وضعیت غدد لنفاوی
$T1N1_{mic}$	Grade 1	T1 = زمان اولیه	۰/۵ سانتی‌متر	غده ۳ سفید رنگ (۱/۲۵mm)
		T2 = پس از ۱۳۱ روز	۱ سانتی‌متر	غده ۳ زرد کم‌رنگ (۲/۵mm)
		T3 = پس از ۲۶۲ روز	۲ سانتی‌متر	غده ۳ فسفری رنگ (۵mm)
		T4 = پس از ۳۹۳ روز	۴ سانتی‌متر	غده ۳ زرد پررنگ (۱۰mm)
		T5 = پس از ۵۲۴ روز	۸ سانتی‌متر	غده‌های ۳ و ۴ زرد پررنگ
	Grade 2	T1 = زمان اولیه	۰/۵ سانتی‌متر	غده ۳ سفیدرنگ (۱/۲۵mm)
		T2 = پس از ۹۶ روز	۱ سانتی‌متر	غده ۳ زرد کم‌رنگ (۲/۵mm)
		T3 = پس از ۱۹۲ روز	۲ سانتی‌متر	غده ۳ فسفری رنگ (۵mm)
		T4 = پس از ۲۸۸ روز	۴ سانتی‌متر	غده ۳ زرد پررنگ (۱۰mm)
		T5 = پس از ۳۸۴ روز	۸ سانتی‌متر	غده‌های ۳ و ۴ زرد پررنگ
	Grade 3	T1 = زمان اولیه	۰/۵ سانتی‌متر	غده ۳ سفیدرنگ (۱/۲۵mm)
		T2 = پس از ۶۱ روز	۱ سانتی‌متر	غده ۳ زرد کم‌رنگ (۲/۵mm)
		T3 = پس از ۱۲۲ روز	۲ سانتی‌متر	غده ۳ فسفری رنگ (۵mm)
		T4 = پس از ۱۸۳ روز	۴ سانتی‌متر	غده ۳ زرد پررنگ (۱۰mm)
		T5 = پس از ۲۴۴ روز	۸ سانتی‌متر	غده‌های ۳ و ۴ زرد پررنگ

جدول ۳ نشان می‌دهد که رشد تومور و گسترش سلول‌های سرطانی در غدد لنفاوی در بیماری که در وضعیت $T1N1_{mic}$ و Grade 3 است، نسبت به بیماری که در وضعیت $T1N1_{mic}$ و Grade 1 یا Grade 2 است، خیلی سریع‌تر صورت می‌پذیرد. همان‌طور که مشاهده می‌شود در وضعیت $T1N1_{mic}$، تغییر سایز تومور از ۰/۵ سانتی‌متر به ۸ سانتی‌متر، در بیماری که دارای

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

Grade 3 باشد، پس از ۲۴۴ روز صورت می‌پذیرد، در صورتی که این افزایش سایز در بیماران در وضعیت T1N1mic و دارای Grade 1 و یا Grade 2 در مدت‌زمان بیشتری (به ترتیب ۵۲۴ روز و یا ۳۸۴ روز) اتفاق می‌افتاد.

در شکل ۴ خروجی یکی از آزمایش‌ها که بیانگر چگونگی رشد و گسترش تومور در وضعیت T1N1mic، Grade 1 و در گروه سنی کمتر از ۵۰ سال بود، مشخص شد. این شکل بیانگر این نکته است که زمانی که روشی درمانی مانند شیمی‌درمانی، پرتو-درمانی، جراحی و ... برای کاهش سایز تومور و یا از بین بردن آن به کار گرفته نشود، افزایش سایز تومور به صورت صعودی قابل انتظار است.

شکل ٤: نمودار رشد و گسترش تومور در وضعیت T1N1mic، Grade 1 و در گروه سنی کمتر از ۵۰ سال

اعتبارسنجی

تخمین زمان دو برابر شدن سایز تومور پستان با توجه به Grade مربوط به بیمار و همچنین در برخی موارد با توجه به سن بیمار در پژوهش‌های مختلف مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته که نتایج آن در جدول ۴ ارائه شد.

جدول ٤: تخمین زمان دو برابر شدن سایز تومور پستان در پژوهش‌های مختلف

پژوهش	تخمین زمان دو برابر شدن سایز تومور پستان			
Habtes و همکاران [۲۷]	Age/Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3
	<۵۰	۱۳۱	۹۶	۶۱
	۵۰–۷۰	۱۹۰/۵	۱۶۳	۱۳۵
	>۷۰	۲۴۳/۵	۱۵۸	۱۴۹
Förnvik و همکاران [۲۸]	Grade 1 = 296 days Grade 2 = 353 days Grade 3 = 105 days			
Ryu و همکاران [۳۰]	Mean doubling time = 141 days			
Peer و همکاران [۳۳]	Mean doubling time for Age < 50 = 80 days Mean doubling time for 50 <= Age < 70 = 157 days Mean doubling time for Age > 70 = 188 days			
Kuroishi و همکاران [۳۸]	Grade 1 = 252 days Grade 2 = 205 days Grade 3 =126 days			
Brekelmans و همکاران [۳۹]	Grade 1 = 193 days Grade 2 = 128 days Grade 3 = 79 days			
Lundgren [۴۰]	Mean doubling time = 211 days			
Zhang و همکاران [۴۱]	Mean doubling time = 164 days			

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

همان‌طور که در جدول ۴ مشاهده شد، زمان دو برابر شدن سایز تومور پستان در پژوهش‌های مختلف، متفاوت است. به منظور اعتبارسنجی مدل توسعه یافته، ۱۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان در نظر گرفته شد و از هر بیمار با توجه به تصاویر و گزارش ماموگرافی و سونوگرافی دو سایز تومور هر کدام مربوط به دو زمان مختلف تهیه شد، به طوری که در فاصله زمانی بین سایز اولیه ثبت شده از تومور تا سایز ثانویه ثبت شده از تومور، هیچ‌گونه درمانی بر روی بیمار صورت نپذیرفته بود. اطلاعات مربوط به این ۱۲ بیمار در جدول ۵ ارائه شد.

جدول ۵: اطلاعات مربوط به بیماران، اخذ شده از گزارش‌های بالینی

شماره بیمار	سایز اولیه ثبت شده از تومور (mm)	سایز ثانویه ثبت شده از تومور (mm)	مدت‌زمان بین سایزهای اولیه تا ثانویه ثبت شده از تومور (day)	سایز محاسبه شده از تومور در زمان پیش‌بینی‌شده برای اولین دو برابر شدن	Grade	سن بیمار
۱	۸	۱۳	۷۲۳	۹/۱۳	۲	۶۶
۲	۱۰	۲۴	۱۸۶	۲۰/۱۶	۳	۵۰
۳	۶	۹	۳۳۵	۷/۳۳	۳	۷۵
۴	۲۷	۳۵	۲۹	۵۳/۴۸	۲	۴۴
۵	۳۰	۵۰	۶۶	۵۹/۰۹	۲	۳۰
۶	۱۷/۸	۲۳/۳	۴۰	۲۶/۱۹	۳	۳۱
۷	۱۷/۱	۱۸/۵	۲۱	۲۶/۱	۳	۵۳
۸	۴۰	۸۰	۲۰۹	۸۶/۶۰	۱	۷۷
۹	۸	۱۰	۳۶۵	۹/۰۴	۱	۶۹
۱۰	۱۱	۲۰	۲۱۰	۱۶/۷۹	۳	۵۹
۱۱	۱۳	۲۰	۹۱	۲۵/۱۵	۲	۷۸
۱۲	۳۴	۴۰	۳۵	۶۶/۶۶	۱	۶۶

سایز اولیه گزارش شده از تومور مربوط به هر بیمار، در مدل توسعه یافته (که هر بار مطابق با زمان دو برابر شدن سایز تومور مربوط به پژوهش‌های مختلف جدول ۵ تنظیم شده بود) اعمال شد و خروجی (ای از) مدل که بیانگر سایز تومور بعد از اولین دو برابر شدن بود، اخذ شد و با سایز محاسبه شده از تومور در زمان پیش‌بینی شده برای اولین دو برابر شدن (قابل مشاهده در جدول ۵) مقایسه و میانگین اختلاف سایزها محاسبه شد (جدول ۶).

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

جدول ٦: اختلاف‌های (mm) خروجی مدل یا خطای مطلق- که سایز تومور بعد از اولین دو برابر شدن می‌باشد- با سایز محاسبه شده از تومور در زمان پیش‌بینی شده برای اولین دو برابر شدن، با توجه به تنظیمات مدل بر پایه نتایج پژوهش‌های جدول ٤

پژوهش / شماره بیمار	Habtes و همکاران [۲۷]	Förnvik و همکاران [۲۸]	Ryu و همکاران [۳۰]	Peer و همکاران [۳۳]	Kuroishi و همکاران [۳۸]	Brekelmans و همکاران [۳۹]	Lundgren [٤٠]	Zhang و همکاران [٤١]
۱	۶/۸۷	۵/۵۶	۷/۰۲	۶/۹۱	۶/۵۸	۷/۱۱	۶/۵۴	۶/۸۷
۲	۰/۱۶	۲/۱	۰/۶۱	۱/۸۲	۰/۵۲	۴/۰۵	۵/۸۸	۲/۳۴
۳	۴/۶۷	۵/۰۶	۴/۷۴	۴/۳۲	۴/۸۷	۵/۲۹	۴/۱۱	۴/۵۳
۴	۰/۵۲	۷۰/۳۸	۱۱/۹۰	۴/۹۳	۲۹/۵۵	۸/۳۱	۳۱/۲۰	۱۸/۲۴
۵	۰/۹۱	۷۶/۹۷	۱۲/۷۳	۵/۷۶	۳۲/۱۲	۸/۷۹	۳۳/۹۴	۱۹/۷۰
۶	۹/۴۱	۳/۳۶	۱/۵۹	۶/۸	۰/۴۸	۶/۹۴	۱۱/۲۱	۴/۷۵
۷	۸/۱	۱۰/۱	۷/۷	۶/۶۳	۸/۷	۱۱/۸۳	۳/۰۳	۶/۱۷
۸	۶/۶	۱۶/۶۵	۱۳/۰۱	۴/۰۲	۸/۲۲	۳/۰۶	۰/۳۸	۸/۶۱
۹	۶/۹۶	۶/۳۸	۷/۲۳	۷/۱۴	۶/۶۲	۶/۹۴	۶/۸۴	۷/۱
۱۰	۵/۲۱	۶/۵	۴/۹۶	۴/۲۷	۵/۶	۷/۶۱	۱/۹۶	۳/۹۷
۱۱	۰/۸۵	۱۴/۱۵	۲/۱۵	۱/۴۶	۲/۷۷	۳/۱۵	۳/۲۳	۰/۳۸
۱۲	۱/۳۴	۱۶/۷۴	۹/۸۳	۷/۰۹	۹/۲	۰/۹۱	۲/۱۷	۵/۸۹
مجموع اختلاف‌ها	۵۱/۶	۲۳۳/۹۵	۸۳/۴۷	۶۱/۱۵	۱۱۵/۲۴	۷۴/۰۲	۱۱۰/۵۱	۸۸/۵۵
میانگین اختلاف‌ها	۴/۳	۱۹/۵	۶/۹۶	۵/۱	۹/۶	۶/۱۷	۹/۲۱	۷/۳۸

نتایج بیانگر آن است که کمترین اختلاف (کمترین خطای مطلق) مربوط به پژوهش Habtes و همکاران [۲۷] و برابر با ۴/۳ میلی‌متر است. اختلاف خروجی مدل (که بیانگر سایز تومور بعد از اولین دو برابر شدن می‌باشد)، با سایز محاسبه شده از تومور در زمان پیش‌بینی شده برای اولین دو برابر شدن در مورد دوازده بیمار در نظر گرفته شده، با توجه به تنظیمات مدل بر پایه نتایج پژوهش Habtes و همکاران [۲۷] در جدول ۷ ارائه شد.

جدول ۷: اختلاف خروجی مدل که بیانگر سایز تومور بعد از اولین دو برابر شدن می‌باشد، با سایز محاسبه شده از تومور در زمان پیش‌بینی شده برای اولین دو برابر شدن در مورد دوازده بیمار در نظر گرفته شده، با توجه به تنظیمات مدل بر پایه نتایج پژوهش Habtes و همکاران [۲۷]

شماره بیمار	سایز محاسبه شده از تومور در زمان پیش بینی شده برای اولین دو برابر شدن (mm)	خروجی مدل که بیانگر سایز تومور بعد از اولین دو برابر شدن است (mm)	اختلاف سایز (mm) یا خطای مطلق	خطای نسبی
۱	۹/۱۳	۱۶	۶/۸۷	۰/۷۵۲
۲	۲۰/۱۶	۲۰	۰/۱۶	۰/۰۰۸
۳	۷/۳۳	۱۲	۴/۶۷	۰/۶۳۷
۴	۵۳/۴۸	۵۴	۰/۵۲	۰/۰۱۰
۵	۵۹/۰۹	۶۰	۰/۹۱	۰/۰۱۵
۶	۲۶/۱۹	۳۵/۶	۹/۴۱	۰/۳۵۹
۷	۲۶/۱	۳۴/۲	۸/۱	۰/۳۱۰
۸	۸۶/۶۰	۸۰	۶/۶	۰/۰۷۶
۹	۹/۰۴	۱۶	۶/۹۶	۰/۷۷۰
۱۰	۱۶/۷۹	۲۲	۵/۲۱	۰/۳۱۰
۱۱	۲۵/۱۵	۲۶	۰/۸۵	۰/۰۳۴
۱۲	۶۶/۶۶	۶۸	۱/۳۴	۰/۰۲۰

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

با توجه به جدول ۷، مجموع اختلاف‌ها برای ۱۲ بیمار، برابر با ۵۱/۶ میلی‌متر و میانگین اختلاف‌ها برابر با ۴/۳ میلی‌متر بود. همچنین مجموع خطای نسبی برای ۱۲ بیمار برابر با ۳/۳۰۱ میلی‌متر و میانگین خطای نسبی برابر با ۰/۲۷۵ میلی‌متر بود. به نظر می‌رسد که دو عامل در به وجود آمدن چنین اختلافی (خطایی) نقش داشته باشند؛ یکی محدودیت در دسترسی به اطلاعات و گزارش‌های بالینی بیماران می‌تواند باشد؛ چرا که اگر تعداد بیماران بیشتر بود این اختلاف به مراتب کمتر بود. دیگری وجود عوامل تأثیرگذار دیگر (علاوه بر سن و Grade مربوط به بیمار) در تعیین زمان دو برابر شدن تومور پستان می‌تواند باشد که هنوز توسط پژوهشگران حوزه بالینی سرطان پستان کاملاً کشف، مشخص و یا قطعی نشده است که خود می‌تواند وجود دانش کافی و به کارگیری قوانین دقیق در مدل را متأثر سازد. در مجموع به نظر می‌رسد که این دو عامل منجر به اختلاف سایز ۴/۳ میلی‌متری شده است.

در هر حال یافته‌های آزمایش‌های فوق نشان داد که مدل توانسته است که پیش‌بینی نسبتاً قابل قبولی در ارتباط با سایز تومور داشته باشد. همچنین یافته‌ها حکایت از آن دارد که نتایج مربوط به پژوهش Habtes و همکاران [۲۷] دارای اعتبار بیشتری است و درست به همین دلیل است که در مدل‌سازی حاضر نیز استفاده از نتایج مربوط به این پژوهش بیشتر مدنظر قرار گرفت.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش Habtes و همکاران [۲۷] که در توسعه مدل نیز مورد توجه قرار گرفت حکایت از آن داشت که اگر بیمار در گروه سنی کمتر از ۵۰ سال باشد، زمان دو برابر شدن تعداد سلول‌های سرطانی یا سایز تومور در هر کدام از Gradeهای ۱، ۲ و ۳ به ترتیب برابر با ۱۳۱، ۹۶ و ۶۱ روز، اگر بیمار در گروه سنی بین ۵۰ تا ۷۰ سال باشد، زمان دو برابر شدن تعداد سلول‌های سرطانی یا سایز تومور در هر کدام از Grade های ۱، ۲ و ۳ به ترتیب برابر با ۱۹۰/۵، ۱۶۳ و ۱۳۵ روز و چنانچه بیمار در گروه سنی بیشتر از ۷۰ سال باشد، زمان دو برابر شدن تعداد سلول‌های سرطانی یا سایز تومور در هر کدام از Gradeهای ۱، ۲ و ۳ به ترتیب برابر با ۲۴۳/۵، ۱۵۸ و ۱۴۹ روز می‌باشد. بدین ترتیب با بهره‌گیری از نتایج پژوهش Habtes و همکاران [۲۷] رشد و تکامل وضعیت‌های مختلف سرطان پستان در زمان‌های مختلف به کمک مدل مورد بررسی قرار گرفت و نشان داده شد که رشد تومور و همچنین گسترش سلول‌های سرطانی در غدد لنفاوی در بیماری که سن کمتر از ۵۰ سال دارد و دارای Grade 3 است، نسبت به بیمارانی که بیشتر از ۵۰ سال سن دارند و دارای Grade 1 و یا Grade 2 می‌باشند، خیلی سریع‌تر صورت می‌پذیرد. آزمایش‌های صورت گرفته ضمن آن که نشان داد که نتایج مربوط به پژوهش Habtes و همکاران [۲۷] دارای اعتبار بیشتری می‌باشد، نشان می‌دهد که مدل نیز توانسته است که پیش‌بینی و نتایج نسبتاً قابل قبولی در ارتباط با سایز تومور داشته باشد.

در پژوهش ابتدا به طراحی و مدل‌سازی آناتومی پستان پرداخته شد. در ادامه وضعیت‌های مختلف سرطان پستان که به عواملی مانند سایز تومور، چگونگی گسترش سلول‌های سرطانی و میزان درگیری غدد لنفاوی بستگی دارد، مدل‌سازی و شبیه‌سازی شد. میزان رشد و تکثیر سلول‌ها و افزایش سایز تومور، با توجه به سن بیمار و درجه‌بندی تومور، متفاوت خواهد بود؛ لذا علاوه بر تعیین وضعیت سرطان پستان، سن بیمار و درجه‌بندی تومور (Grade) نیز در مدل‌سازی مورد توجه قرار گرفت. به کمک این مدل امکان پیش‌بینی رشد تومور پستان و تکثیر سلول‌های سرطانی در غدد لنفاوی در وضعیت‌های مختلف سرطان پستان با در نظر گرفتن سن بیمار و همچنین Grade مربوط به بیمار، میسر خواهد شد.

استفاده از مدل‌سازی و شبیه‌سازی برای بررسی رفتار سرطان پستان به عنوان یک سیستم بیولوژیکی پیچیده امری مناسب به نظر می‌رسد. نتایج نشان داد که مدل‌سازی مبتنی بر عامل می‌تواند به طور نسبتاً مفید و کارا در شناسایی و تحلیل رفتار سرطان پستان و پیش‌بینی رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی مورد استفاده قرار گیرد.

مطالعات مختلفی در زمینه مدل‌سازی رشد سرطان با استفاده از روش‌های مختلف انجام گرفته است. ابراهیمی‌نسب و همکاران با استفاده از معادلات دیفرانسیل، یک مدل ریاضی جهت بررسی رفتار تومور و اجزا اصلی سیستم ایمنی در مقابله با یکدیگر ارائه داده‌اند. در این مدل چگونگی رشد سلول‌های ایمنی و سلول‌های تومور در حضور سلول‌های Treg (Regulatory T cells) شبیه‌سازی شده است. هدف از این مدل‌سازی، نشان دادن دینامیک رشد سلول‌های سیستم ایمنی در مقابله با سلول‌های تومور می‌باشد تا به وسیله آن نحوه تأثیر و میزان کارایی سیستم ایمنی در کنترل رشد تومور بررسی شود. در این مدل نشان داده شده است که سلول‌های سیستم ایمنی در مدت زمان کوتاهی تومور را از بین می‌برند، البته در صورتی که سلول‌های Treg صفر در نظر گرفته شوند [۶]. سلول‌های Treg هم‌زمان با رشد تومور و سلول‌های سیستم ایمنی افزایش پیدا می‌کنند و مانع از

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

تأثیر سیستم ایمنی در حذف سلول‌های تومور می‌شوند؛ بنابراین نمی‌توان وجود این سلول‌ها را نادیده گرفت. باید توجه شود که سیستم ایمنی افراد با یکدیگر متفاوت است و مدت‌زمان حذف سلول‌های تومور توسط سلول‌های سیستم ایمنی در افراد مختلف، متفاوت است و این تفاوت بایستی در مدل‌سازی در نظر گرفته شود. همچنین نحوه رشد و رفتار تومورهای مختلف مانند تومور پستان، تومور مغز و غیره متفاوت می‌باشد و عملکرد سیستم ایمنی در ارتباط با هر کدام از این تومورها متفاوت است که در این پژوهش به تومور خاصی اشاره نشده است و این چنین برداشت می‌شود که عملکرد سیستم ایمنی با هر نوع تومور، یکسان است.

مزدیسنا و همکاران با استفاده از اتوماتای سلولی، مدلی را برای بررسی رشد سلول‌های سرطانی در دو بعد ارائه داده‌اند. نتایج شبیه‌سازی، نشان دهنده رشد تومور سرطانی در حالت بدون رگ و در مجاورت رگ می‌باشد. در مدل سرطان فاقد عروق خونی، لایه خارجی در هر دوره زمانی تکثیر شده و رشد می‌نماید و بافت درونی پس از چند دوره زمانی به علت عدم دسترسی به گلوکز از بین می‌رود. در مدل سرطان احاطه شده توسط عروق خونی گلوکز به عنوان مواد غذایی در نظر گرفته شده و توزیع آن به صورت تصادفی می‌باشد [۱۵]. در این مدل رشد سلول‌های سرطانی فقط بستگی به دسترسی این سلول‌ها به گلوکز به عنوان ماده غذایی دارد، در صورتی که باید توجه داشت عوامل دیگری مانند اکسیژن، کلسترول، سن بیمار و درجه‌بندی تومور نیز بر روی رشد و رفتار تومور تأثیرگذار هستند و باید در مدل لحاظ شوند تا خروجی مدل رفتار نزدیک‌تری به سیستم واقعی داشته باشد. همچنین در این پژوهش مشخص نشده است که بافت درونی تومور به دلیل عدم دسترسی به گلوکز، دقیقاً پس از چه مدت از بین می‌رود و از پژوهش برداشت می‌شود که به طور تصادفی پس از چند دوره زمانی بافت درونی از بین می‌رود. توزیع گلوکز نیز به صورت تصادفی در نظر گرفته شده است و مشخص نشده است با افزایش و کاهش گلوکز که در بیماران مختلف مقدار آن متفاوت است، نحوه رشد تومور به چه صورت است.

همچنین در پژوهش دیگری یک مدل مبتنی بر عامل برای بررسی رشد تومور و پاسخ به رادیوتراپی و تأثیرات جهش و اثرات جانبی ایجاد شده و مورد مطالعه قرار گرفته است. در این مدل منبع اصلی مواد غذایی برای رشد تومور گلوکز در نظر گرفته شده است. وقوع جهش در شبیه‌سازی با استفاده از این مدل بسیار نادر است؛ ولی باید به این نکته توجه داشت که چندین مرحله از رادیوتراپی به طور بالقوه موجب رخ دادن جهش می‌شود و هنگامی که جهش رخ دهد، می‌تواند منجر به درمان نامناسب و یا رشد دوباره تومور شود و موفقیت درمان شدیداً تحت تأثیر قرار می‌گیرد. افزایش شعاع تومور نیز در ترکیب با رادیوتراپی منجر به تعداد زیادی جهش می‌شود و درمان ناموفق می‌شود [۲۲]. بررسی رشد و کنترل تومور در این مدل می‌تواند در بهبود درمان تومورهایی که در بافت‌هایی مانند مغز رخ می‌دهد، مفید باشد و نحوه رشد تومور در این مدل برای تومورهای دیگر مناسب نمی‌باشد. در این پژوهش نیز تنها تأثیر یک پارامتر (گلوکز) در نحوه رشد تومور در نظر گرفته شده است و از دیگر پارامترهای تأثیرگذار در رشد تومور صرف‌نظر شده است.

بسیاری از جنبه‌های مورفولوژی تومور از جمله فرآیند آنژیوژنز، جهش، سازگاری با میکرو محیط‌ها، تأثیر ماتریکس خارج سلولی، واکنش به شیمی‌درمانی یا مداخله جراحی، اثرات اکسیژن و مواد مغذی، متاستاز و حمله به بافت‌های سالم به وسیله مدل‌های مبتنی بر عامل مورد بررسی قرار گرفته است [۴۲].

لازم به ذکر است که در پژوهش‌های فوق‌الذکر شروع شبیه‌سازی برای رشد تومورهای مختلف با در نظر گرفتن چند سلول به صورت فرضی ایجاد شده است، ولی در انجام این پژوهش این مورد اصلاح و با توجه به سایزهای واقعی مربوط به سرطان پستان در هر وضعیت، شبیه‌سازی صورت پذیرفته است. این مطالعه با هدف بررسی رفتار تومور در بافت پستان و همچنین چگونگی گسترش سلول‌های سرطانی در غدد لنفاوی به ایجاد مدلی مبتنی بر عامل برای شبیه‌سازی نمودن بافت پستان و رشد و گسترش تومور در وضعیت‌های مختلف سرطان پستان پرداخت. همچنین با توجه به سن بیمار و درجه‌بندی تومور، میزان رشد و تکثیر سلول‌ها و افزایش رشد تومور متفاوت خواهد بود که در مدل‌سازی‌های فوق‌الذکر این مهم در نظر گرفته نشده است.

از جمله محدودیت‌های این پژوهش، دسترسی به اطلاعات و گزارش‌های بالینی بیماران مورد نیاز بود؛ چرا که به نظر اگر تعداد نمونه‌ها در اعتبار سنجی بیشتر بود نتایج بهتر و قابل قبول‌تر بود. همان‌طور که قبلاً نیز اشاره شد، نمونه‌های متعددی از تصاویر سونوگرافی و ماموگرافی در مقالات و در گزارش‌های پرونده بیماران وجود داشت؛ ولی چون فاقد اطلاعات کامل بودند (مشخص نبودن مدت‌زمان بین تهیه دو تصویر، Grade و سن بیمار) به ناچار از آن‌ها صرف‌نظر شد. همچنین اکثر بیماران پس از آگاه شدن از بیماری تحت درمان از جمله جراحی و شیمی-درمانی قرار گرفته بودند؛ لذا سایز دوم (ثانوی) تومور مربوط به آن‌ها قابل استفاده در این پژوهش نبود.

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

از جمله مواردی که در این مقاله مدنظر قرار نگرفته است و می‌تواند در کارهای بعدی مورد توجه قرار گیرد شامل موارد زیر است:

۱) به منظور جلوگیری از رشد و گسترش تومور، مدل سازی مکانیزم شیمی‌درمانی در کنترل رفتار تومور مورد توجه قرار گیرد.

۲) مطالعه و شناخت فاکتورها و عوامل تأثیرگذار در رشد و تکثیر سلول‌های سرطان پستان و کنترل آن‌ها با بهره‌گیری از مدل‌سازی و شبیه‌سازی

۳) در بررسی روند رشد سلول‌های تومور، پارامترهای سیستم ایمنی که در حذف سلول‌های توموری تأثیرگذار هستند در نظر گرفته شوند.

۴) رژیم‌های دارویی در شیمی‌درمانی سرطان پستان به کمک مدل‌سازی مبتنی بر عامل مورد بررسی قرار گیرد.

۵) همچنین عوامل و متغیرهایی که بر متاستاز تأثیر دارند به کمک مدل‌سازی مورد توجه قرار گیرند تا نتیجه‌گیری کامل‌تری حاصل شود.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافعی توسط نویسندگان بیان نشده است.

References

1. Kaviani A, Ebrahimi M, Majidzade K, Najafi M, Haghighat S. A trip with breast cancer towards hope. 1st ed. Qom: Ebtekare Danesh; 2010. [In Persian]

2. Mehrian M. Modeling Immunotherapy Methods and growth of cancer cells using statistical methods and artificial intelligence [dissertation]. Tehran: Khajeh Nasir Toosi University of Technology; 2012. [In Persian]

3. Khani H, Mirzaei K. Modeling and simulating cancer behavior in the framework of Multi agents systems based on complex networks theory. 8th Symposium on Advances in Science & Technology- Computer Networks, Modeling & System Security (CNMSecur); 2013 Dec 28; Mashhad: Khavaran Institute of Higher Education; 2013. [In Persian]

4. Pourhasanzade F, Sabzpoushan SH, Alizade AM, Esmati E. An agent-based model of avascular tumor growth: Immune response tendency to prevent cancer development. Simulation 2017; 93(8): 641-57. /doi.org/10.1177/0037549717699072

5. Ghaffari A, Azizi K, Amini MR. Mathematical modeling of cancer and designing an optimal chemotherapy protocol based on Lyapunov stability criteria. Journal of Isfahan Medical School 2012; 29(174): 3117-26. [In Persian]

6. Ebrahiminasab H, Motienasrabadi A. Presentation and simulating the mathematical model of tumor growth and immune system in confrontation with each other with considering the impact of the regulatory mechanism of the immune system (Regultory T Cells). 15th Iranian conference on Biomedical Engineering (ICBME); 2009 Feb 24-25; Mashhad: Islamic Azad University of Mashhad; 2009. [In Persian]

7. Askari ziarati B, Ghadami M. Appropriate medicinal diet in chemotherapy for Reference mathematical model of Cancer illness Using Fuzzy Controller. International Conference on Electrical Engineering and Computer Science Finds New research; 2015 Sep 15; Tehran: Nikan High Education Institute; 2015. [In Persian]

8. Grimm V, Railsback SF. Agent-based model. [cited 2018 Feb 14]. Available from: https: //en.wikipedia. org/wiki/ Agent-based_model.

9. Taherkhani N, Taherkhani R. Application of mathematical modeling in the Diagnosis and Treatment of Diseases (Case: Type 2 Diabetes and Cancer). 1st National Conference on Mathematics and engineering sciences with Applied Knowledge Approach; 2015 Dec 5-6; Tehran: Industrial Scientific Institute of Mobtakerane Bazare Asia; 2015. [In Persian]

10. Simbawa E. Mechanistic Model for Cancer Growth and Response to Chemotherapy. Comput Math Methods Med 2017;2017:3676295. doi: 10.1155/2017/3676295.

11. Bahmaei B. Modeling and Investigating the Impact of Environmental Factors on Cancer formation [dissertation]. Tehran: Khajeh Nasir Toosi University of Technology; 2013. [In Persian]

12. Bagheri hashemabad T, Hoseini H, Divandari M. Nonlinear Controller Design of leukemia using feedback linearization method. National Conference on Modern Research in Electrical Engineering; 2016 Jul 28; Babol: Scientific Research Institute of Koome Elmavarane-danesh; 2016. [In Persian]

13. Shahriari Sh, Soltani goharrizi A, Soltani M. Simulation of tumor hypoxia with the help of the Radio-Drug of FMISO in PET scan. 3rd International Conference on Advances research in chemistry and chemical engineering; 2016 Sep 2; Tehran: International Federation of Inventors' Associations (IFIA); 2016. [In Persian]

14. Feizizade A, Ozgoli S, Ghaneie M. Improvement of Modeling the growth of cancerous tumor by combining anti-angiogenesis and Chemotherapy treatment method. 15th Iranian Student Conference on Electrical Engineering; 2012 Aug 7-9; Kashan: University of Kashan; 2012. [In Persian]

15. Mazdeyasna S, Jafari AH. Modeling of tumor Growth in Two Dimensions Using Cellular Automata In the form of Radial and Branched. 14th Iranian Conference on Biomedical Engineering (ICBME); 2008

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

Feb 24-25; Tehran: Shahed University; 2008. p. 285-92. [In Persian]
16. Sabzpoushan SH, Pourhasanzade F, Agin Z. Four-dimensional modeling of GBM brain tumor growth using cellular automata. Iranian Journal of Biomedical Engineering 2013; 7(1): 65-73. [In Persian] doi: 10.22041/ijbme.2013.13081
17. Boostanifar M. Simulates the growth of cancerous tumors using the combination of artificial neural networks and cellular automata [dissertation]. Tehran: Kharazmi University; 2011. [In Persian]
18. Mazdeyasna S, Jafari AH. Modeling of tumor growth by considering immune system cells and extracellular matrix in 2 dimensions by using cellular automata and game theory. Iranian Journal of Biomedical Engineering 2011; 5(3): 181-92. [In Persian] doi: 10.22041/IJBME.2011.13157
19. Biglarian A, Hajizadeh E, Kazemnejad A. Comparison of artificial neural network and Cox regression models in survival prediction of gastric cancer patients. Koomesh 2010;11(3):215-20. [In Persian]
20. Aslfatahi N, Firoozi M. Investigating and designing medical nano-robots for the destruction of cancer cells. 3rd National Conference on the Mechanical systems and Industrial Innovations; 2014 Feb 29-30; Ahvaz: Islamic Azad University of Ahvaz Branch; 2014. [In Persian]
21. Olsen MM. Siegelmann HT, Multiscale Agent-Based Model of Tumor Angiogenesis. Procedia Computer Science. 2013; 18: 1016-25. doi.org/10.1016/j.procs.2013.05.267
22. O'Neil N. An Agent Based Model of Tumor Growth and Response to Radiotherapy [dissertation]. Richmond: Virginia Commonwealth University; 2012.
23. Wilensky U. NetLogo. Version 5.0.5 [software]. Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling, Northwestern University; Evanston, IL. [cited 2019 Apr 6]. Available from: http://ccl.northwestern.edu/netlogo/.
24. Rahman A, Setayeshi S, Shamsaei Zafarghandi M. Health Monitoring in Artificial Life on Contagious Diseases and Pollution. Journal of Health Administration 2008; 11(31): 27-38. [In Persian]
25. Khodabakhshi A, Rahman A. Different strategies of experience transfer among agents and comparison of their implementation effects on social welfare in artificial society. Journal of Social Research 2013; 6 (20): 13-37. [In Persian]
26. Khodabakhshi A, Rahman A, Rohani M. Improvement of Agents Performance in Artificial Society Using Reinforcement Learning. Journal of Social Research. 2016; 8 (29): 107-25. [In Persian]
27. Habtes I, Friedman D, Raskind-Hood C, Adams K, Becker ER, D'Orsi C, et al. Determining the impact of US mammography screening guidelines on patient survival in a predominantly African American population treated in a public hospital during 2008. Cancer 2013; 119(3):481-7. doi: 10.1002/cncr.27698.
28. Förnvik D, Lång K, Andersson I, Dustler M, Borgquist S, Timberg P. Estimates of breast cancer growth rate from mammograms and its relation to tumour characteristics. Radiat Prot Dosimetry 2016;169(1-4):151-7. doi: 10.1093/rpd/ncv417.
29. Lee SH, Kim YS, Han W, Ryu HS, Chang JM, Cho N, et al. Tumor growth rate of invasive breast cancers during wait times for surgery assessed by ultrasonography. Medicine (Baltimore) 2016;95(37):e4874. doi: 10.1097/MD.0000000000004874.
30. Ryu EB, Chang JM, Seo M, Kim SA, Lim JH, Moon WK. Tumour volume doubling time of molecular breast cancer subtypes assessed by serial breast ultrasound. Eur Radiol 2014;24(9):2227-35. doi: 10.1007/s00330-014-3256-0.
31. Mahmoodi MS, Mahmoodi SA, Haghighi F, Mahmoodi SM. Determining the stage of breast cancer by data mining algorithms. Iranian Quarterly Journal of Breast Diseases 2014;7(2):36-44. [In Persian]
32. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Chicago: Springer International Publishing; 2017.
33. Peer PG, van Dijck JA, Hendriks JH, Holland R, Verbeek AL. Age-dependent growth rate of primary breast cancer. Cancer 1993;71(11):3547-51. doi: 10.1002/1097-0142(19930601)71:11<3547::aid-cncr2820711114>3.0.co;2-c
34. Champion HR, Wallace IW. Breast cancer grading. Br J Cancer 1971;25(3):441-8. doi: 10.1038/bjc.1971.56
35. Theissig F, Kunze KD, Haroske G, Meyer W. Histological grading of breast cancer. Interobserver, reproducibility and prognostic significance. Pathol Res Pract 1990;186(6):732-6. doi: 10.1016/S0344-0338(11)80263-3
36. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. Breast Cancer Res 2010;12(4):207. doi: 10.1186/bcr2607.
37. Aziz S, Wik E, Knutsvik G, Klingen TA, Chen Y, Davidsen B, et al. Evaluation of Tumor Cell Proliferation by Ki-67 Expression and Mitotic Count in Lymph Node Metastases from Breast Cancer. PLoS One 2016;11(3):e0150979. doi: 10.1371/journal.pone.0150979.
38. Kuroishi T, Tominaga S, Morimoto T, Tashiro H, Itoh S, Watanabe H, et al. Tumor growth rate and prognosis of breast cancer mainly detected by mass screening. Jpn J Cancer Res 1990;81(5):454-62. doi: 10.1111/j.1349-7006.1990.tb02591.x
39. Brekelmans CT, van Gorp JM, Peeters PH, Collette HJ. Histopathology and growth rate of interval breast carcinoma. Characterization of different subgroups. Cancer 1996;78(6):1220-8. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960915)78:6<1220::AID-CNCR8>3.0.CO;2-D
40. Lundgren B. Observations on growth rate of breast carcinomas and its possible implications for lead time. Cancer 1977;40(4):1722-5. doi: 10.1002/1097-0142(197710)40:4<1722::aid-cncr2820400448>3.0.co;2-2
41. Zhang S, Ding Y, Zhou Q, Wang C, Wu P, Dong J. Correlation Factors Analysis of Breast Cancer Tumor

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

Volume Doubling Time Measured by 3D-Ultrasound. Med Sci Monit 2017;23:3147-53. doi: 10.12659/msm.901566.

42. Wang Z, Butner JD, Kerketta R, Cristini V, Deisboeck TS. Simulating cancer growth with multiscale agent-based modeling. Semin Cancer Biol 2015;30:70-8. doi: 10.1016/j.semcancer.2014.04.001.

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

Original Article

Journal of Health and Biomedical Informatics
Medical Informatics Research Center
2020; 6(4):272-287

An Agent- based Modeling for Breast Tissue Simulation and the Growth and Spread of Tumor in Various Breast Cancer States

Mardani Soheila[1], Rahman Arash[2]*, Nafissi Nahid[3]

• **Received:** 30 Jun, 2019 • **Accepted:** 25 Aug, 2019

Introduction: Breast cancer is a cancer that is caused by abnormal growth of breast cells. Modeling and simulation of the growth and treatment of breast cancer, along with providing the possibility of doing experiments and research, can reduce the time and cost of treatment by predicting some cases. The purpose of the present research was to develop an agent-based model for the simulation of breast tissue and the growth and spread of tumor in various breast cancer states.
Method: In this research, agent-based modeling and simulation method, as well as library studies were used. NetLogo software was used for designing and modeling of breast anatomy and development of model with the required knowledge. Then, according to the patient's age, tumor grading and cancer cells spread, simulation of the growth and development of various breast cancer states in different times were investigated. In order to validate the model, clinical data and reports related to the age and grade, size, growth and spread of tumor in a number of patients with breast cancer were studied and considered and compared with model outcomes.
Results: According to the experiments related to the analysis and validation of the model, the developed model had relatively acceptable results about the growth of breast tumors and the proliferation of cancerous cells in lymph nodes in various breast cancer states.
Conclusion: Agent-based modeling can be used as a relatively useful and efficient method in identifying and analyzing breast cancer behavior and predicting the growth and proliferation of cancer cells.

Keywords: Agent-based modeling, Breast cancer, Simulation of breast cancer

•**Citation:** Mardani S, Rahman A, Nafissi N. An Agent- based Modeling for Breast Tissue Simulation and the Growth and Spread of Tumor in Various Breast Cancer States. Journal of Health and Biomedical Informatics 2020; 6(4):272-87. [In Persian]

1. M.S.c in Computer Engineering, Computer Engineering Dept., Faculty of Engineering, Roudehen Branch, Islamic Azad University, Roudehen, Iran
2. Ph.D. in Computer Engineering, Assistant Professor, Computer Engineering Dept., Faculty of Engineering, Roudehen Branch, Islamic Azad University, Roudehen, Iran
3. Breast Surgery Fellowship, Assistant Professor, Surgery Dept., School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

***Correspondence:** Computer Engineering Dept., Faculty of Engineering, Islamic Azad University of Roudehen Branch, Roudehen
• **Tel:** 02176509327 • **Email:** arahman@riau.ac.ir

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]