

مدل سازی و شبیه سازی سرطان تخمدان و رشد و گسترش تومور در وضعیت های متفاوت سرطان تخمدان طبق سیستم TNM

مهسا آزادی^۱، آرش رحمان^{۲*}، فرشته شاه محمدی^۳

• دریافت مقاله: ۹۹/۱۰/۲۲ • پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۲/۱

مقدمه: سرطان تخمدان به علت تغییرات بدخیم سلول های تخمدان ایجاد می شود. در مطالعات مختلف، سرطان به عنوان یک سیستم بیولوژیکی مطرح شده است که دارای مجموعه ای از خصوصیات است، پس می توان با مدل سازی به ارائه مدلی از این سیستم پرداخت و کمک فراوانی به مطالعه و پیش بینی پدیده های مرتبط با رشد و گسترش سرطان نمود. این پژوهش به مدل سازی و شبیه سازی رشد و گسترش تومور در وضعیت های مختلف سرطان تخمدان و همچنین بررسی فرآیند متاستاز سرطان تخمدان به بافت ها و اندام های دیگر پرداخته است.

روش: در این تحقیق، از روش مدل سازی و شبیه سازی و مطالعات کتابخانه ای استفاده شد. ابتدا به طراحی و مدل سازی آناتومی تخمدان، لوله های فالوپ، رحم، گره های لنفوی اطراف تخمدان ها، کبد و طحال پرداخته شد. سپس وضعیت های مختلف سرطان تخمدان طبق سیستم TNM مدل سازی و شبیه سازی شد. برای انجام مدل سازی و شبیه سازی از نرم افزار NetLogo استفاده شد.

نتایج: این پژوهش توسعه مدلی در جهت شبیه سازی، نمایان سازی و پیش بینی رشد و گسترش تومور در وضعیت های مختلف سرطان تخمدان مطابق با سیستم TNM و همچنین فرآیند متاستاز سرطان تخمدان بود.

نتیجه گیری: توسعه و بهره گیری از مدل های سرطان تخمدان در وضعیت های مختلف سرطان می تواند با فراهم آوردن امکان مطالعه و بررسی بیشتر، منجر به پیش بینی بهتر توالی رشد و رفتار تومور و انتخاب گزینه درمان بهتر شود.

کلیدواژه ها: سرطان تخمدان، سیستم TNM، مدل سازی سرطان تخمدان، شبیه سازی سرطان تخمدان

ارجاع: آزادی مهسا، رحمان آرش، شاه محمدی فرشته. مدل سازی و شبیه سازی سرطان تخمدان و رشد و گسترش تومور در وضعیت های متفاوت سرطان تخمدان طبق سیستم TNM
 مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۴۰۰؛ ۸(۱): ۵۴-۴۲.

۱. کارشناس 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. متخصص زنان و زایمان، استادیار، گروه زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: آرش رحمان

آدرس: رودهن، مجتمع دانشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد رودهن، دانشکده فنی مهندسی، گروه مهندسی کامپیوتر

• Email: arahman@riau.ac.ir

• شماره تماس: ۰۲۱۷۶۵۰۹۳۲۷

مقدمه

امروزه درمان سرطان به یک مسئله چالش‌برانگیز در طب تبدیل شده است. تومورهای سرطانی نتیجه تقسیم سلولی کنترل نشده و بدون برنامه‌ریزی هستند. سرطان تخمدان به علت تغییرات بدخیم سلول‌های تخمدان ایجاد می‌شود. این بیماری منجر به ایجاد سلول‌های غیرعادی می‌شود که توانایی حمله یا گسترش به دیگر بخش‌های بدن را دارند. در میان سرطان‌های دستگاه تناسلی زنان، سرطان تخمدان دومین رتبه را از نظر شیوع و پنجمین رتبه را از نظر مرگ‌ومیر دارد [۱]. در مطالعات مختلف، سرطان به عنوان یک سیستم بیولوژیکی انتخاب شده است که دارای مجموعه‌ای از خصوصیات است، پس می‌توان با ارائه یک مدل از آن سیستم به انجام مدل‌سازی پرداخت و کمک فراوانی به مطالعه، بررسی و پیش‌بینی پدیده‌های مرتبط با رشد و گسترش سرطان نمود [۲].

در پژوهش Zhang و همکاران [۳]، مدل‌سازی مبتنی بر عامل برای شبیه‌سازی سرطان تخمدان با در نظر گرفتن نقش مسیر پیام‌رسان (STAT3 (Signaling pathway (Signal transducer and activator of transcription 3) ارائه شده است. هدف از این پژوهش بررسی تأثیر مسیر پیام‌رسان STAT3 (STAT3 یک فاکتور رونویسی (Transcription factors) است که در انسان توسط ژن STAT3 کدگذاری می‌شود. با فعال شدن ژن STAT3 در بدن پروتئینی به نام STAT3 حاصل می‌شود که این پروتئین خواص ضد آپوپتوز و خاصیت تحریک‌کنندگی برای رشد دارد [۴]) بر روی فنوتیپ سلول‌های سرطانی تحت تحریک سیتوکین اینترلوکین-۶ (IL-6) می‌باشد. نتایج شبیه‌سازی نشان داد که سلول‌های سرطانی تخمدان با یک مسیر پیام‌رسان STAT3 تحریک شده دارای نرخ بقای بالا و مقاومت دارویی هستند.

پژوهش Li و همکاران [۵] به ارائه یک مدل اپیدمیولوژیک برای پیش‌بینی ریسک ابتلاء به سرطان تخمدان در اروپا پرداخته است. نتایج مدل‌سازی در این پژوهش، نشان داد که افزایش خطر ابتلاء به سرطان تخمدان در زنانی که به سن یائسگی رسیده‌اند و مدت‌زمان طولانی‌تری از هورمون درمانی جایگزین استفاده کرده‌اند و همچنین شاخص توده بدنی (شاخص توده بدنی یا BMI (Body mass index) سنجشی آماری برای مقایسه وزن و قد یک فرد است. در واقع BMI سنجش میزان چاقی را اندازه‌گیری نمی‌کند، بلکه ابزاری

مناسب است تا سلامت وزن فرد با توجه به قدش تخمین زده شود) بالاتری دارند وجود دارد. همچنین در این پژوهش پیشنهاد شده است که به منظور بهبود توانایی پیش‌بینی مدل، بیومارکرهای دیگری نیز به مدل اضافه شوند و تأثیر آن‌ها بررسی شود.

در پژوهش Kohandel و همکاران [۶] به منظور بهبود استراتژی‌های درمان، یک مدل ریاضی برای درمان سرطان تخمدان که شامل رشد تومور و همچنین اثرات درمان‌های شیمی‌درمانی و جراحی است، ارائه شده است. از نتایج مدل‌سازی صورت گرفته پیش‌بینی توالی مطلوب جراحی و شیمی‌درمانی در از بین بردن سلول‌های تومور می‌باشد.

پژوهش Rosner و همکاران [۷] به ارزیابی روش‌ها و رویکردها برای جمع‌بندی خطر ابتلاء به سرطان تخمدان پرداخته است. نتایج نشان دهنده آن است که سن شروع یائسگی به طور مستقیم با خطر ابتلاء به سرطان تخمدان ارتباط دارد و استفاده از داروهای ضدبارداری خوراکی برای ۵ سال قبل از سن ۳۰ سالگی، خطر ابتلاء به سرطان تخمدان را تا ۳۷ درصد کاهش می‌دهد. از این مدل می‌توان در شناسایی زنانی که در معرض خطر ابتلاء به سرطان تخمدان هستند، به منظور انجام آزمایش‌های پیشگیرانه استفاده کرد.

پژوهش Botesteanu و همکاران [۸] با بیان این مطلب که سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی زنان و سرطان تخمدان کشنده‌ترین بدخیمی زنان در ایالات متحده است، با جمع‌آوری داده‌های بالینی شناخته شده در مورد پیشرفت و درمان سرطان‌های پستان و تخمدان، به مدل‌های ریاضی سرطان‌های پستان و تخمدان پرداخته است. در این پژوهش تأکید شده است که هدف اصلی هر مطالعه ریاضی در مورد سرطان‌های زنان باید پرداختن به سؤالات مرتبط بالینی باشد.

در پژوهش Botesteanu و همکاران [۹] به مدل‌سازی دینامیکی از پیشرفت سرطان سرور تخمدان درجه بالا یا HGSOC (High-grade serous ovarian cancer) منظور غربالگری و تشخیص زودهنگام پرداخته شده است. نتایج این مدل‌سازی زمان‌بندی پیشرفت HGSOC را شامل می‌گردد.

پژوهش Kozłowska و همکاران [۱۰] مطرح نموده است که مدل‌سازی ریاضی پاسخ به شیمی‌درمانی و ترکیبات دارویی را در سرطان تخمدان پیش‌بینی می‌کند. در این پژوهش یک مدل جامع ریاضی تصادفی و یک رویکرد شبیه‌ساز برای

که در بیماران مختلف متفاوت می‌باشد، در نظر گرفته نشده است. همچنین، سرطان تخمدان در مراحل بالاتر موجب متاستاز به بافت، اندام و غده‌های اطراف تخمدان می‌شود؛ مدل‌سازی فرآیند متاستاز سرطان تخمدان در مدل‌سازی‌های انجام شده در گذشته، چندان مورد توجه قرار نگرفته است. هدف این پژوهش این بود که رشد و گسترش تومور در وضعیت‌های مختلف سرطان تخمدان مطابق با سیستم TNM و همچنین فرآیند متاستاز سرطان تخمدان، با مدل‌سازی و شبیه‌سازی بررسی شود.

روش

در این تحقیق، از روش مدل‌سازی و شبیه‌سازی و مطالعات کتابخانه‌ای استفاده شد. برای انجام کار در ابتدا به طراحی و مدل‌سازی آناتومی تخمدان، لوله‌های فالوپ، رحم، گره‌های لفاوی اطراف تخمدان‌ها، کبد و طحال پرداخته شد. در مرحله بعد وضعیت‌های مختلف سرطان تخمدان طبق سیستم TNM (مخفف تومور (T)، غده (N) و متاستاز (M))، که پزشکان به منظور تعیین مرحله سرطان، از این سیستم استفاده می‌کنند: سایز و گسترش توده سرطانی (تومور اولیه) چقدر است (تومور، T)؟ آیا غدد لفاوی منطقه‌ای درگیر شده‌اند (غده یا گره، N)؟ آیا سرطان به سایر نقاط بدن متاستاز داده است (وجود و یا عدم وجود متاستاز دور) (متاستاز، M)؟ [۱۳] مدل‌سازی شد و با توجه به چگونگی گسترش سلول‌های سرطانی (طبق پژوهش [۱۴])، رشد و گسترش تومور در هر یک از وضعیت‌ها مورد بررسی قرار گرفت. برای انجام مدل‌سازی و شبیه‌سازی از ابزار نرم‌افزاری NetLogo [۱۵] استفاده شد.

طراحی و مدل‌سازی آناتومی تخمدان، لوله‌های فالوپ، رحم، گره‌های لفاوی اطراف تخمدان‌ها، کبد، ریه و طحال

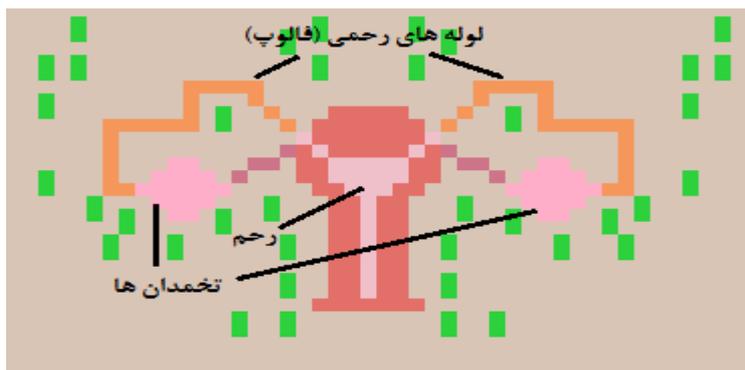
تخمدان‌ها در طرفین رحم در حفره لگن قرار دارند. لوله‌های فالوپ (لوله‌های رحمی) نیز آن‌ها را به رحم وصل می‌کند. با استفاده از ابزار نرم‌افزار NetLogo [۱۵] آناتومی تخمدان، لوله‌های فالوپ و رحم مطابق با شکل ۱ طراحی و مدل‌سازی شد.

توصیف مقاومت به پلاتین و درمان استاندارد مراقبت (SOC: Standard-of-Care) در HGSOE ارائه شده است. مدل ریاضی و چارچوب شبیه‌سازی ارائه شده در این پژوهش، ارزیابی سریع و دقیق مزایای (سود) یک داروی هدفمند یا درمان ترکیبی را در بیماران مجازی قبل از آزمایش‌های بالینی امکان‌پذیر می‌سازد.

در پژوهش Gu و همکاران [۱۱] سرطان سرور تخمدان با درجه بدخیمی بالا به عنوان شایع‌ترین نوع سرطان تخمدان مطرح شده است که بدترین پیش‌آگهی (پیش‌بینی) را دارد. در این پژوهش از مدل‌های محاسباتی برای شبیه‌سازی پویایی پیشرفت HG-SOC با درمان‌های مختلف استفاده شده و یک چارچوب ریاضی برای پیش‌بینی تکامل مقاومت در برابر شیمی‌درمانی ایجاد شده است. مدل توسعه‌یافته پیش‌بینی می‌کند که با سنجش‌های کاملاً حساس، تشخیص زودهنگام می‌تواند زمان بقاء را بهبود بخشد و شانس درمان را افزایش دهد، زیرا تشخیص زودتر، تعداد سلول‌های مقاوم به شیمی‌درمانی را کاهش می‌دهد و موجب بهبود روند شیمی‌درمانی می‌شود.

در پژوهش صفدری و همکاران [۱] مدل‌سازی تصمیم برای تشخیص و غربالگری سرطان اپی تلیال تخمدان مطرح شده است. هدف این مطالعه بررسی و استخراج فاکتورهای مؤثر در پیش‌بینی و تشخیص این نوع از سرطان در قالب مدل درخت تصمیم به قصد تسهیل تشخیص در حوزه سرطان تخمدان بود. در مقاله رخس و جعفریه [۱۲] مدل‌سازی تومورهای سرطان تخمدان با استفاده از اتوماتای سلولی مطرح شده است. در این پژوهش تلاش شده است تا رشد تومورهای کروی، پایداری و ناپایداری رشد نوسانی تومور، تومورهای ایجاد شده در سیستم عصبی و نفوذ در تومور به وسیله گلبول‌های سفید (لنفوسیت‌ها) بررسی شود که این بررسی علاوه بر حالت آزمایشگاهی، به وسیله مدل اتوماتای سلولی به حالت دینامیک، می‌تواند مکان سلول‌های محافظ و لنفوسیت‌های نوع T را مشخص نموده تا بیشتر برای جذب تومور سرطانی و از میان بردن آن فعالیت نمایند.

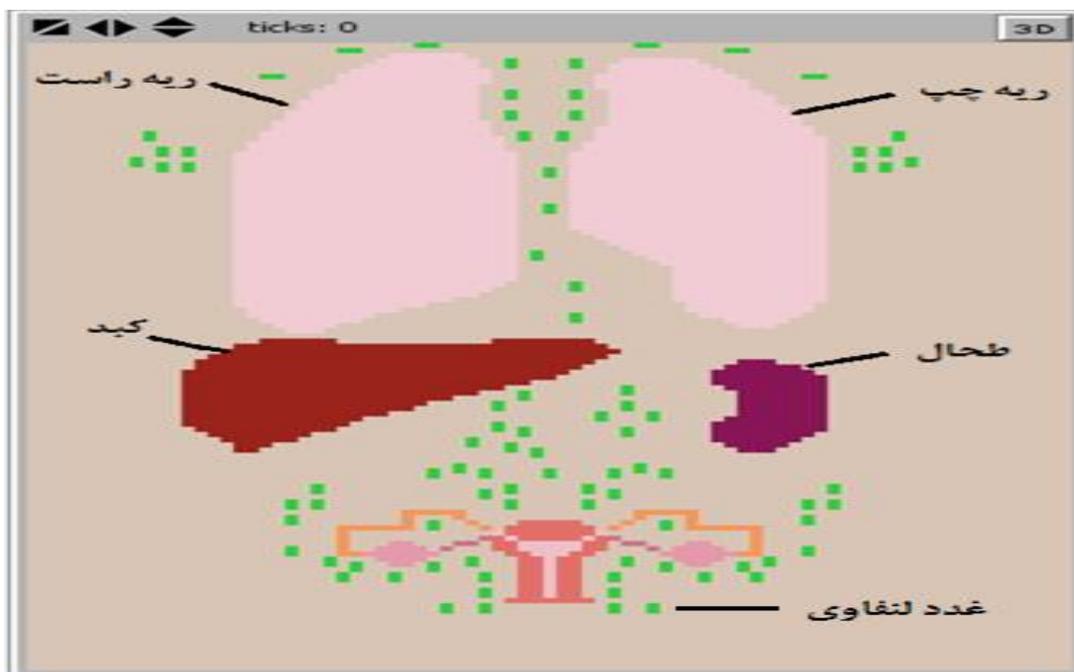
در پژوهش‌های انجام گرفته فوق، وضعیت اولیه مربوط به تومور طبق سیستم TNM (Tumor Node Metastasis)



شکل ۱: طراحی و مدل‌سازی آناتومی تخمدان، لوله‌های فالوپ و رحم

در مدل‌سازی تلاش شد که آناتومی طحال، ریه، کبد و غدد لنفاوی نیز مطابق با شکل ۲ مدل‌سازی شود.

از آنجایی که سرطان تخمدان در مرحله (Stage) های بالاتر به بافت و اندام‌های دیگر از جمله طحال، ریه، کبد و غدد لنفاوی اطراف تخمدان و اطراف رحم و ریه، متاستاز می‌دهد؛ بنابراین



شکل ۲: طراحی و مدل‌سازی آناتومی تخمدان، لوله‌های فالوپ، رحم، گره‌های لنفاوی اطراف تخمدان‌ها، کبد، ریه و طحال

وضعیت بیماران مبتلا به سرطان با هم تفاوت دارد و به عواملی مانند نحوه توسعه و پیشرفت تومور، میزان درگیری غدد لنفاوی و متاستاز به بافت و اندام‌های دوردست بستگی دارد. تعیین مرحله سرطان، در تصمیم‌گیری‌های مربوط به درمان به پزشک کمک می‌کند [۱۶].

سرطان تخمدان دارای ۴ مرحله (Stage) می‌باشد، هر کدام از این مراحل به بخش‌های دیگری نیز تقسیم‌بندی می‌شوند که در جدول ۱ ارائه شده‌اند.

فضایی که در آن به انجام مدل‌سازی پرداخته شد شامل ۱۲۰ سطر و ۸۰ ستون بود که در مجموع دارای ۹۶۰۰ سلول بود. هر سلول در این مدل‌سازی بیانگر سایز 0.5 سانتی‌متر و معادل ۳۹۴ سلول اپیتلیال بود.

مدل‌سازی رشد و گسترش تومور در وضعیت‌های مختلف سرطان تخمدان

جدول ۱: مراحل مختلف سرطان تخمدان [۱۷،۱۸]

مرحله ۱ (Stage I)		
IA	سرطان محدود به یک تخمدان است (تومور به یک تخمدان محدود شده است).	
IB	سرطان در دو تخمدان قرار دارد (تومور به هر دو تخمدان محدود شده است).	
IC	تومور در یکی از تخمدان‌ها یا هر دوی آن‌ها و همچنین در سطح یک تخمدان وجود دارد.	
مرحله ۲ (Stage II)		
IIA	توسعه سرطان به لوله‌های فالوپ یا رحم	
IIB	توسعه سرطان به بافت لگن	
مرحله ۳ (Stage III)		
III ¹	III A1	III A1 (i) گره‌های لنفاوی به میزان کوچک‌تر یا مساوی یک سانتی‌متر درگیر سلول‌های سرطانی شده‌اند (N1a) III A1 (ii) گره‌های لنفاوی به میزان بیشتر از یک سانتی‌متر درگیر سلول‌های سرطانی شده‌اند (N1b).
	III A2	سرطان در یک یا هر دو تخمدان یا لوله‌های فالوپی قرار دارد و به صفاق خارج لگن (بالتر از لبه لگن) گسترش پیدا کرده است، گره‌های لنفاوی (رتروپریتونال) نیز ممکن است درگیر سلول‌های سرطانی شده باشند یا نشده باشند (N1 / N0).
IIB	تومور در یک یا هر دو تخمدان وجود دارد و روی شکم (صفاق ^۲) هم گسترش یافته است (متاستاز صفاقی ماکروسکوپی فراتر از لگن تا ۲ سانتی‌متر در بزرگ‌ترین اندازه). با یا بدون متاستاز به غدد لنفاوی رتروپریتونال	
IIIC	تومور روی شکم (صفاق) گسترش یافته است (متاستاز صفاقی ماکروسکوپی فراتر از لگن بیش از ۲ سانتی‌متر در بزرگ‌ترین اندازه) و ممکن است متاستاز سطحی کبد یا طحال نیز در این حالت رخ دهد (اما به داخل کبد یا طحال گسترش نیافته است). گره‌های لنفاوی کشاله ران یا گره‌های لنفاوی رتروپریتونن نیز ممکن است درگیر سلول‌های سرطانی شده باشد یا نشده باشد (N0 / N1).	
مرحله ۴ (Stage IV)		
IVA	سرطان علاوه بر این که در تخمدان وجود دارد و هر گسترشی (محدوده‌ای) می‌تواند داشته باشد (any T) موجب ایجاد مایع در ریه نیز شده است (پلورال افیوژن با سیتولوژی مثبت).	
IVB	سرطان علاوه بر این که در تخمدان وجود دارد و هر گسترشی (محدوده‌ای) می‌تواند داشته باشد (any T) به کبد، طحال و لنف (گره‌های لنفاوی شامل حالت‌های NO، N1، N2 می‌باشد) نیز گسترش پیدا کرده است (متاستاز به اندام‌های خارج شکمی).	

۱. IIIA به IIIA1 و IIIA2 تقسیم‌بندی می‌شود، IIIA1 نیز به دو بخش IIIA1(i) و IIIA1(ii) تقسیم‌بندی می‌شود.
۲. یک لایه نازک از بافت پوشش در داخل شکم که بسیاری از ارگان‌ها در آن وجود دارد.

چهار مرحله ارائه شده در جدول ۱، وضعیت‌های مختلفی را
برای بیماران طبق سیستم TNM ایجاد می‌کند که در جدول

جدول ۲: وضعیت‌های مختلف سرطان تخمدان [۱۷]

نام وضعیت	شماره وضعیت
T1aN0M0	۱
T1bN0M0	۲
T1cN0M0	۳
T2aN0M0	۴
T2bN0M0	۵
T1N1aM0	۶
T1N1bM0	۷
T2N1aM0	۸
T2N1bM0	۹
T3a2N0M0	۱۰
T3a2N1M0	۱۱
T3bN0M0	۱۲
T3cN0M0	۱۳
T3cN1M0	۱۴
Any T, Any N, M1a	۱۵
Any T, Any N, M1b	۱۶

شده در جدول ۲) و درجه‌بندی High-grade (درجه بالا) مربوط به مرحله پیشرفته (Advanced stage) (وضعیت ۶ تا ۱۶ ارائه شده در جدول ۲) می‌باشد [۱۹]. به بیان دیگر بیماری‌های که در Early stage (مرحله اولیه) می‌باشند، دارای درجه‌بندی پایین یا Low-grade می‌باشند و بیماری‌های که در Advanced stage (مرحله پیشرفته) می‌باشند، دارای درجه‌بندی بالا یا High-grade می‌باشند.

قابلیت رشد و گسترش تومور با توجه به مرحله‌بندی و درجه‌بندی تومور و مطابق با جدول ۳ در توسعه مدل لحاظ شد؛ بنابراین هر کدام از وضعیت‌های سرطان تخمدان که در جدول ۲ ارائه شده است، می‌تواند در مدل انتخاب و رشد و گسترش تومور مشاهده شود.

لازم به ذکر است N ابتدای کلمه Node به معنی گره است (گره لنفاوی). NO؛ بدین معنی می‌باشد که گره‌های لنفاوی درگیر سلول‌های سرطانی نشده‌اند. N1؛ بدین معنی است گره‌های لنفاوی درگیر سلول‌های سرطانی شده‌اند.

با توجه به درجه‌بندی (درجه‌بندی پایین و درجه‌بندی بالا) و مرحله‌بندی تومور، مدت‌زمان دو برابر شدن سایز تومور (رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی) متفاوت خواهد بود؛ بنابراین علاوه بر تعیین وضعیت تومور به عنوان ورودی مدل، درجه‌بندی و مرحله‌بندی تومور نیز باید مشخص باشد.

درجه‌بندی‌های مختلف تومور تخمدان در مراجع متفاوت به دو صورت درجه پایین (Low-grade) و درجه بالا (High-grade) می‌باشد. درجه‌بندی Low-grade (درجه پایین) مربوط به مرحله اولیه (Early stage) (وضعیت ۱ تا ۵ ارائه

جدول ۳: میانگین زمان دو برابر شدن سایز تومور (بر حسب روز) با توجه به مرحله‌بندی و درجه‌بندی تومور [۱۴]

مدت‌زمان دو برابر شدن سایز تومور	مرحله‌بندی تومور
تقریباً هر چهار ماه (۱۲۰ روز)	مرحله اولیه (Early stage)
تقریباً هر دو و نیم ماه (۷۵ روز)	مرحله پیشرفته (Late stage (Advanced stage))

تومور کوچک‌تر یا مساوی ۱۰/۷ سانتی‌متر باشد.

میانگین سایز تومورهای تخمدان در مرحله‌بندی ابتدایی (مراحل ۱ و ۲)، ۱۰/۷ سانتی‌متر و در مرحله‌بندی پیشرفته (مراحل ۳ و ۴)، ۴/۸ سانتی‌متر می‌باشد [۲۰]. بر این مبنا در شبیه‌سازی صورت گرفته در این پژوهش نیز رشد تومور در مرحله‌بندی Early stage تا ۱۰/۷ سانتی‌متر و رشد تومور در مرحله‌بندی Advanced stage تا ۴/۸ سانتی‌متر ادامه می‌یابد. لازم به ذکر است که این مقادیر در مدل توسعه‌یافته قابل تغییر و تنظیم می‌باشد، بدین معنی که رشد تومور می‌تواند تا سایز بیشتری ادامه یابد، لکن مقادیر مبنا در شبیه‌سازی، میانگین سایزهای به دست آمده از آزمایش‌های بالینی مطالعه Horvath و همکاران [۲۰] است.

نتایج

نتایج مربوط به آزمایش‌هایی که مرتبط با وضعیت اول سرطان تخمدان (T1aN0M0) و وضعیت شانزدهم سرطان تخمدان (Any T, Any N, M1b) می‌باشند، به عنوان نمونه در این قسمت ارائه شده است.

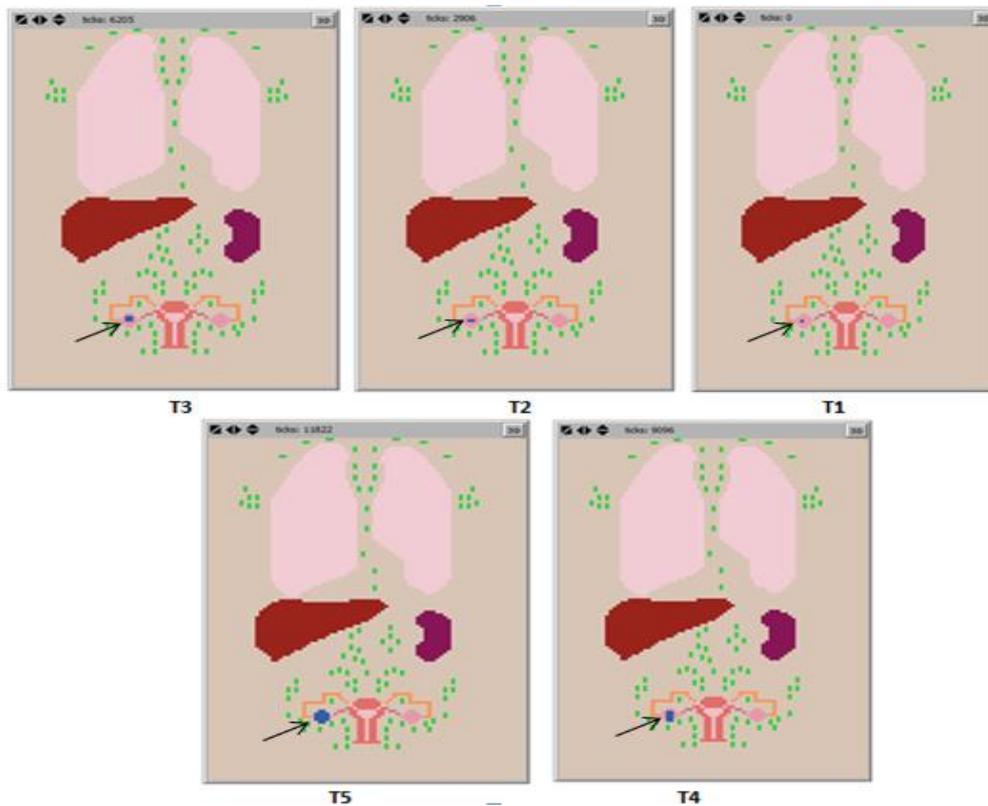
چنانچه در مدل توسعه‌یافته گزینه T1aN0M0 انتخاب شود، توموری به شکل مربع به سایز نیم سانتی‌متر که شامل یک سلول در این فضا و به رنگ آبی می‌باشد، به طور تصادفی در تخمدان راست و یا تخمدان چپ شکل خواهد گرفت. رشد تومور در این وضعیت پس از اجرا در زمان‌های مختلف در هر دو تخمدان بررسی شد. یافته‌ها در جدول ۴ برای حالتی که تومور در تخمدان راست وجود دارد، نشان داده شده است. در شبیه‌سازی، رشد تومور تا زمانی ادامه پیدا می‌کند که سایز

جدول ۴: یافته‌های رشد تومور در وضعیت اول و در تخمدان راست

نام وضعیت	درجه بندی	مرحله بندی	زمان (t)	سایز تومور (x)
T1aNOM0	درجه پایین (Low-) grade	مرحله اولیه (Early stage)	t1 = زمان اولیه	x1 = ۰/۵ سانتی‌متر
			t2 = پس از ۱۲۰ روز	x2 = ۱ سانتی‌متر
			t3 = پس از ۲۴۰ روز	x3 = ۲ سانتی‌متر
			t4 = پس از ۳۶۰ روز	x4 = ۴ سانتی‌متر
			t5 = پس از ۴۸۰ روز	x5 = ۸ سانتی‌متر

همان‌طور که در جدول ۴ مشاهده گردید، زمانی که وضعیت مربوط به بیمار T1aNOM0 باشد، چون این وضعیت مربوط به مرحله بندی ابتدایی (مرحله ۱) سرطان تخمدان است، پس از هر ۱۲۰ روز سایز تومور دو برابر می‌شود (جدول ۳).

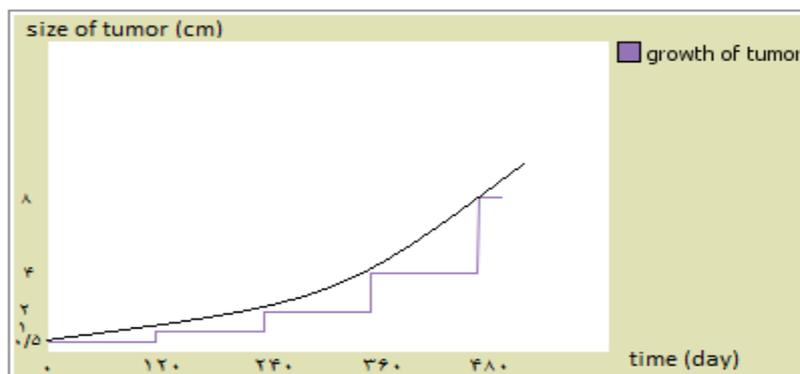
شبهه‌سازی وضعیت T1aNOM0 برای حالتی که تومور در تخمدان راست باشد، در زمان‌های مختلف، به ترتیب از راست به چپ در نماهای مختلف شکل ۳ ارائه شده است.



شکل ۳: نماهای مختلف از شبهه‌سازی رشد و گسترش تومور در وضعیت T1aNOM0، تومور در تخمدان راست

همان‌طور که در شکل ۳ ملاحظه شد، در زمان t5 یعنی بعد از گذشت ۴۸۰ روز، تعداد سلول محیط در تخمدان راست که معادل توموری به سایز ۸ سانتی‌متر است، به رنگ آبی می‌باشد. غده‌های لنفوی نیز در این وضعیت چون هنوز درگیر سلول‌های سرطانی نشده‌اند، به رنگ سبز می‌باشند. همچنین در این وضعیت سلول‌های سرطانی موجود در تخمدان به

اندام‌های دیگر گسترش پیدا نکرده و متاستاز نداده است؛ بنابراین سلول‌های سرطانی در دیگر اندام‌ها مشاهده نمی‌شود. در شکل ۴ خروجی‌ای از مدل که مربوط به شبهه‌سازی چگونگی رشد و گسترش تومور در وضعیت T1aNOM0 می‌باشد، ارائه شده است.



شکل ۴: نمودار رشد و گسترش تومور در وضعیت T1aNO M0 (بدون انجام درمان)

سلول‌های سرطانی شده است، ۳- تومور در داخل هر دو تخمدان قرار دارد و روی شکم نیز گسترش پیدا کرده است و همچنین به کبد و طحال نیز متاستاز داده است و پنج غده لنفاوی درگیر سلول‌های سرطانی شده است. حالت‌های مختلف مربوط به این وضعیت، به کمک مدل توسعه یافته، آشکار و رشد و گسترش تومور در هر کدام از این حالت‌ها بررسی شد. یافته‌ها در جدول ۵ برای حالتی که تومور در داخل تخمدان راست قرار دارد و همچنین به کبد و طحال نیز متاستاز داده است و یک غده لنفاوی درگیر سلول‌های سرطانی شده است، نشان داده شده است. در شبیه‌سازی این وضعیت رشد تومور تا زمانی ادامه پیدا می‌کند که سایز تومور کوچک‌تر یا مساوی ۴/۸ سانتی‌متر باشد.

همان‌طور که در شکل ۴ مشاهده می‌شود، زمانی که روش‌های درمانی از جمله شیمی‌درمانی، جراحی و ... برای جلوگیری از رشد و پیشرفت تومور صورت نپذیرد، سایز تومور به صورت صعودی افزایش پیدا خواهد کرد.

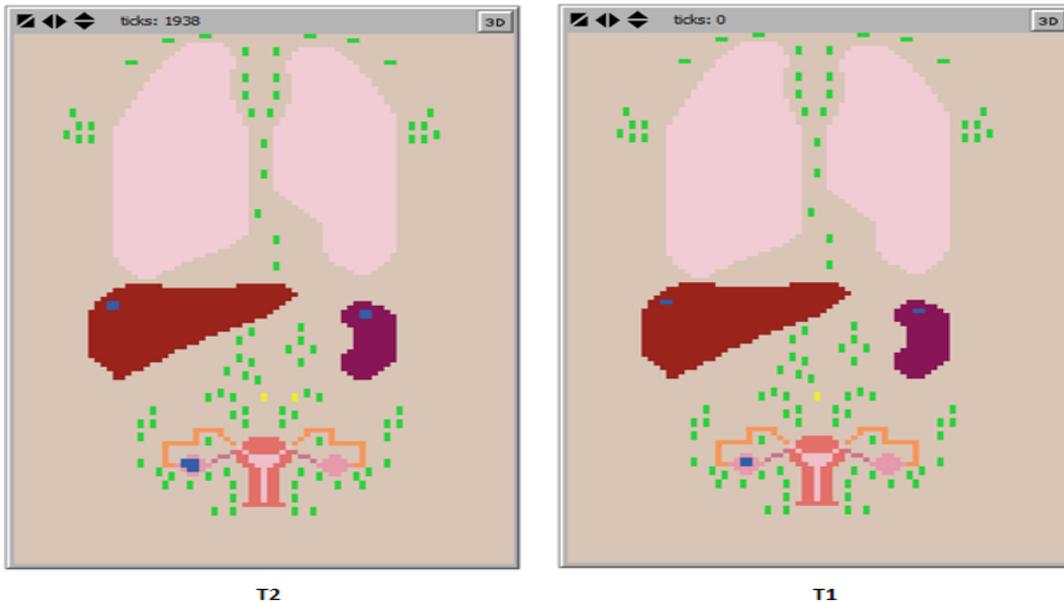
چنانچه در مدل گزینه Any T, Any N, M1b (وضعیت شانزدهم) انتخاب شود، توموری که در این وضعیت در مدل مشاهده می‌شود، حالت‌های مختلفی دارد؛ حالت‌هایی تصادفی که در هر بار اجرا در شبیه‌سازی آشکار خواهد شد (به عنوان مثال): ۱- تومور در داخل تخمدان راست و لوله‌های فالوپی قرار دارد و همچنین به کبد و طحال نیز متاستاز داده است و شش غده لنفاوی درگیر سلول‌های سرطانی شده است، ۲- تومور در داخل تخمدان راست قرار دارد و همچنین به کبد و طحال نیز متاستاز داده است و یک غده لنفاوی درگیر

جدول ۵: یافته‌های رشد تومور در وضعیت Any T, Any N, M1b (حالتی که تومور در داخل تخمدان راست قرار دارد و همچنین به کبد و طحال نیز متاستاز داده است و یک غده لنفاوی درگیر سلول‌های سرطانی شده است)

نام وضعیت	درجه‌بندی	مرحله‌بندی	زمان (t)	سایز تومور در تخمدان (x)	سایز تومور در طحال (y)	سایز تومور در کبد (z)
Any T, Any N, M1b	درجه بالا (High- grade)	مرحله پیشرفته (Advanced stage)	t ₁ = زمان اولیه	x ₁ = ۲ سانتی‌متر و یک غده لنفاوی به رنگ زرد پررنگ	y ₁ = ۱ سانتی‌متر	z ₁ = ۱ سانتی‌متر
			t ₂ = ۷۵ روز پس از	x ₂ = ۴ سانتی‌متر و دو غده لنفاوی به رنگ زرد پررنگ	y ₂ = ۲ سانتی‌متر	z ₂ = ۲ سانتی‌متر

شبيه‌سازی وضعیت Any T, Any N, M1b برای حالتی که تومور در داخل تخمدان راست قرار دارد و همچنین به کبد و طحال نیز متاستاز داده است و یک غده لنفاوی درگیر سلول‌های سرطانی شده است، در زمان‌های مختلف، به ترتیب از راست به چپ در نماهای مختلف شکل ۵ ارائه شده است.

زمانی که وضعیت مربوط به بیمار Any T, Any N, M1b باشد، چون این وضعیت مربوط به مرحله پیشرفته (مرحله ۴) سرطان تخمدان می‌باشد، پس با توجه به جدول ۳، پس از هر ۷۵ روز تعداد سلول‌های سرطانی در هر تخمدان و همچنین کبد، طحال و غدد لنفاوی دو برابر می‌شود.



شکل ۵: شبيه‌سازی رشد و گسترش تومور در وضعیت Any T, Any N, M1b (در حالتی که تومور در داخل تخمدان راست قرار دارد و همچنین به کبد و طحال نیز متاستاز داده است و یک غده لنفاوی درگیر سلول‌های سرطانی شده است)

در زمان‌های دو برابر شدن تومورهای انسانی تفاوت قابل توجهی وجود دارد [۲۱]. برخی از فاکتورها نرخ رشد تومور را تحت تأثیر قرار می‌دهند. به‌عنوان مثال، تومورهای مرحله پیشرفته با سرعت بیشتری نسبت به تومورهای مرحله اولیه رشد می‌کنند و ضایعات متاستاتیک به‌طور کلی زمان دو برابر شدن سریع‌تری نسبت به ضایعات اولیه دارند [۲۲].

نوع بافت‌شناسی نیز می‌تواند بر نرخ رشد تومور تأثیر بگذارد. لفقوم‌ها و تومورهای بدخیم مزانشیمی تومورهایی نسبتاً سریع در حال رشد هستند و زمان دو برابر شدن ۴۰-۲۰ روز را دارند، در حالی که آدنوکارسینوم‌ها و کارسینوم‌های سنگفرشی با سرعت کمتری رشد می‌کنند و زمان دو برابر شدن ۱۵۰-۵۰ روز دارند [۲۲].

داده‌های مربوط به نرخ رشد سرطان تخمدان کمیاب می‌باشد [۲۲]. در پژوهش Han و همکاران [۲۳] میانگین زمان دو برابر شدن CA125 (دو برابر شدن تومور تخمدان) (پس از مرحله اول شیمی‌درمانی)، ۴۰ روز گزارش شده است. Brown و

همان‌طور که در شکل ۵ ملاحظه می‌شود، در زمان T2 یعنی بعد از گذشت ۷۵ روز، تعداد ۸ سلول در تخمدان راست، تعداد ۴ سلول در کبد و تعداد ۴ سلول در طحال به رنگ آبی پررنگ می‌باشد و دو غده لنفاوی نیز به طور کامل درگیر سلول‌های سرطانی شده‌اند. همان‌طور که در شکل ۵ مشاهده می‌شود، در این وضعیت سرطان به اندام‌های دوردست از جمله کبد و طحال متاستاز داده است.

توضیح این که در مدل توسعه یافته، غدد لنفاوی به صورت مستطیل‌های سبز رنگ نشان داده شده‌اند (هر غده لنفاوی که هنوز درگیر سلول‌های سرطانی نشده است، به رنگ سبز می‌باشد). زمانی که غده لنفاوی درگیر سلول‌های سرطانی شود، با رنگ زرد پررنگ نشان داده می‌شود.

بحث و نتیجه‌گیری

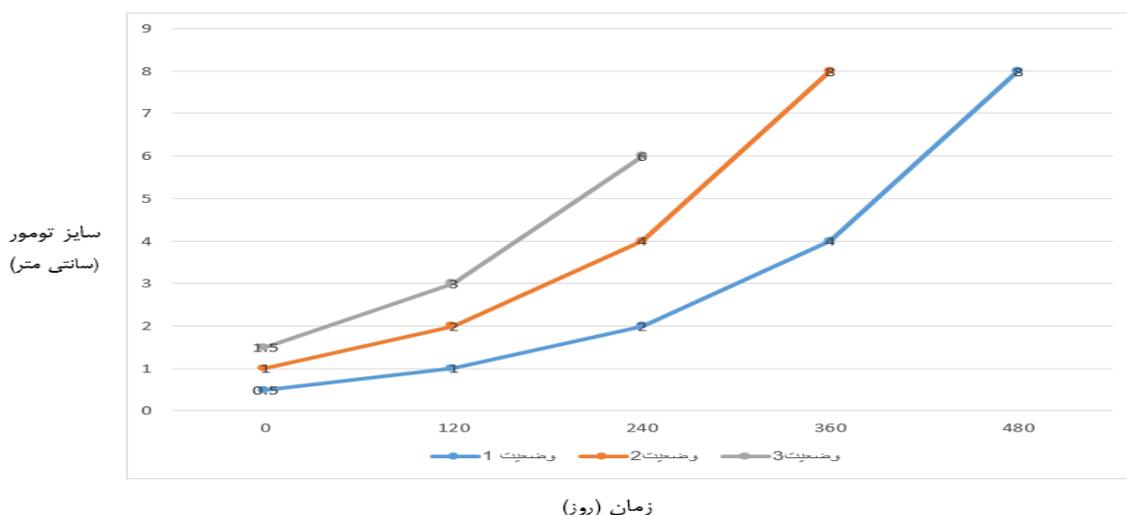
زمان دو برابر شدن تومور انسان (Doubling time)، مدت‌زمانی است که در آن اندازه تومور (توده) دو برابر می‌شود.

در پژوهش Na و همکاران [۲۲] طول ابتدایی تومور بیمار ۴۳ ساله در تاریخ ۳۰ سپتامبر، ۴/۵ سانتی‌متر بوده و پس از ۷۰ روز (۹ دسامبر) ۷/۹ سانتی‌متر شده است و اشاره شده که بیمار دارای درجه‌بندی رشد خیلی سریع (درجه بالا) (very High grade) rapidly growing)) می‌باشد؛ لذا ابتدا سایز ثانویه تومور بر مبنای نتایج مدل (توسعه‌یافته در این پژوهش) پس از ۷۰ روز محاسبه شد که ۸/۷ سانتی‌متر بود و سپس اختلاف این سایز با سایز ثانویه تومور در پژوهش Na و همکاران [۲۲] که ۷/۹ سانتی‌متر بود، محاسبه شد که (این اختلاف) $0/8$ سانتی‌متر بود ($8/7 - 7/9 = 0/8$).

در شکل ۶ نمودار رشد تومور مربوط به وضعیت‌های ۱ تا ۳ سرطان تخمدان که داده‌های آن مستخرج از مدل توسعه‌یافته است، قابل مشاهده است. افزایش نسبی (مقایسه‌ای) اندازه تومور حکایت از آن دارد که اگر فاصله بین یک ناهنجاری تشخیص داده شده و درمان طولانی‌تر شود، تومور اندازه قابل توجهی رشد و یا پیشرفت خواهد کرد. این مورد همچنین اهمیت تشخیص زودهنگام تومور را نیز آشکار می‌سازد. این نتیجه در پژوهش Pavlik [۲۴] (شکل ۲ و توضیحات مرتبط با آن در مقاله Pavlik [۲۴]) نیز به نحوی بیان شده است. مقایسه هر دو نتیجه حکایت از آن دارد که رفتار مدل توسعه‌یافته در این پژوهش قابل قبول است.

Palmer [۱۴] با استفاده از روش مونت کارلو زمان دو برابر شدن سایز تومور در سرطان تخمدان سرروز مرحله اولیه (Early stage) را تقریباً هر ۴ ماه و مرحله پیشرفته (Late stage) را تقریباً هر ۲/۵ ماه تخمین زده‌اند. با توجه به این که چگونگی رشد تومور در مراحل (Stages) مختلف متفاوت می‌باشد (رشد تومور در Late stage سریع‌تر از Early stage است)، لذا سعی شد تا در انجام مدل‌سازی از نتایج مستخرج از پژوهشی استفاده گردد که این مهم را به تفکیک و نسبتاً مشخص‌تر پوشش دهد؛ بنابراین در مدل توسعه‌یافته، از نتایج پژوهش Brown و Palmer [۱۴] استفاده شد که در آن میانگین مدت‌زمان دو برابر شدن سایز تومور برای مراحل مختلف به تفکیک و نسبتاً مشخص‌تر ارائه شده است.

مقایسه رفتار مدل توسعه‌یافته در ارتباط با زمان دو برابر شدن سایز تومور با اطلاعات ارائه شده در پژوهش Na و همکاران [۲۲] که به بررسی سرعت رشد تومور مربوط به یک بیمار مبتلا به سرطان تخمدان پرداخته و در این رابطه به اندازه‌گیری سایز تومور با استفاده از روش‌های تصویربرداری در دو زمان متفاوت اقدام نموده است، نشان می‌دهد که رفتار مدل توسعه‌یافته در این پژوهش (در ارتباط با زمان دو برابر شدن سایز تومور) قابل قبول است.



شکل ۶: نمودار رشد تومور مربوط به وضعیت‌های ۱ تا ۳ سرطان تخمدان ترسیم شده با استفاده از داده‌های مستخرج از مدل توسعه یافته

تحقیقات بیشتری است. این پژوهش با هدف مدل‌سازی و بررسی رشد و گسترش تومور در وضعیت‌های مختلف سرطان

درمان سرطان در طول سال‌ها توسعه‌یافته است، با این حال تمام بیماران به درمان‌ها پاسخ نمی‌دهند؛ بنابراین نیازمند انجام

از انتظار نیست که بتواند زمان بقای بیمار را بهبود بخشیده و شانس درمان را افزایش دهد.

از جمله محدودیت‌های موجود در انجام این چنین پژوهش‌هایی، کمبود پژوهش‌های انجام شده معتبر مرتبط و مورد نیاز و مشکلات مربوط به امکان دسترسی به داده‌ها و دانش‌های بالینی مورد نیاز برای توسعه مدل‌ها و همچنین اعتبارسنجی مدل‌ها می‌باشد. در دسترس نبودن داده‌های مورد نیاز از جمله ساینز دوم تومور مربوط به بیمار در شرایطی که هیچ‌گونه معالجه و درمانی انجام نداده باشد، از جمله این موارد (در این پژوهش) است؛ چراکه اکثر بیماران مبتلا به سرطان تخمدان، معمولاً پس از آگاهی از بیماری خود، تحت درمان‌های لازم قرار می‌گیرند.

پیشنهادهایی در ارتباط با کارهای آینده در زیر مطرح شده است که می‌تواند مورد توجه پژوهشگران و صاحب‌نظران قرار گیرد:

۱- مدل‌سازی کنترل رفتار تومور با مکانیزم شیمی‌درمانی به منظور بررسی تأثیر رژیم‌های دارویی در میزان نرخ پاسخ بیماران و کاهش ساینز تومور

۲- بررسی نرخ بقای بیماران با کنترل فاکتورهای بیوشیمی

۳- علاوه بر فاکتورهای بیوشیمی، عوامل و متغیرهای دیگری که بر رشد تومور و متاستاز و نرخ بقای بیمار مؤثر هستند، (مانند پارامتر سن) در نظر گرفته شوند تا نتیجه‌گیری کامل‌تری حاصل شود.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافی توسط نویسندگان بیان نشده است.

تخمدان و همچنین بررسی فرآیند متاستاز سرطان تخمدان به بافت‌ها و اندام‌های دیگر انجام گرفت.

در پژوهش ابتدا به طراحی و مدل‌سازی آناتومی تخمدان، لوله‌های فالوپ، رحم، گره‌های لنفاوی اطراف تخمدان‌ها، کبد و طحال پرداخته شد. در مرحله بعد وضعیت‌های مختلف سرطان تخمدان طبق سیستم TNM، مدل‌سازی و شبیه‌سازی شد. با انتخاب هر کدام از این وضعیت‌ها (که شامل برخی حالات تصادفی نیز می‌باشند) در ورودی مدل، با توجه به چگونگی گسترش سلول‌های سرطانی، رشد و گسترش تومور در هر یک از وضعیت‌ها قابل مشاهده است. بدین ترتیب رفتار تومور در زمان‌های مختلف و در وضعیت و حالت‌های مختلف (با توجه به این که تومور فقط محدود به تخمدان است، یا به بافت‌های اطراف گسترش پیدا کرده است و یا این که به اندام‌های دوردست و غدد لنفاوی متاستاز داده است) قابل مشاهده و بررسی است.

این پژوهش توانست با توسعه مدل و انجام شبیه‌سازی، امکان مطالعه، مشاهده و پیش‌بینی رشد و گسترش تومور در وضعیت‌های مختلف سرطان تخمدان مطابق با سیستم TNM و همچنین فرآیند متاستاز سرطان تخمدان را فراهم نماید که در مدل‌سازی‌های انجام شده در گذشته چندان مورد توجه قرار نگرفته بود. توسعه و بهره‌گیری از مدل‌های سرطان تخمدان در وضعیت‌های مختلف سرطان می‌تواند با فراهم آوردن امکان مطالعه و بررسی بیشتر، منجر به پیش‌بینی بهتر توالی رشد و رفتار تومور و انتخاب گزینه درمان بهتر شود که در نتیجه دور

References

1. Safdari R, Shahmoradi L, Daneshvar M, Pourtoran E, Gholamzadeh M. Decision Modeling for Diagnosis and Screening of Ovarian Epithelial Cancer. *Payavard Salamat* 2018; 12(1):44-52. [In Persian]
2. Khani H, Mirzaei K. Modeling and simulating cancer behavior in the framework of Multi agent 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]
3. Zhang L, Xue Y, Jiang B, Strouthos C, Duan Z, Wu Y, et al. Multiscale agent-based modelling of ovarian cancer progression under the stimulation of the STAT 3 pathway. *Int J Data Min Bioinform* 2014;9(3):235-53. doi: 10.1504/ijdm.2014.060050

4. Klampfer L. Signal transducers and activators of transcription (STATs): Novel targets of chemopreventive and chemotherapeutic drugs. *Curr Cancer Drug Targets* 2006;6(2):107-21. doi: 10.2174/156800906776056491
5. Li K, Hüsing A, Fortner RT, Tjønneland A, Hansen L, Dossus L, et al. An epidemiologic risk prediction model for ovarian cancer in Europe: the EPIC study. *Br J Cancer* 2015; 112(7): 1257-65. doi: 10.1038/bjc.2015.22
6. Kohandel M, Sivaloganathan S, Oza A. Mathematical modeling of ovarian cancer treatments: sequencing of surgery and chemotherapy. *J Theor Biol* 2006; 242(1): 62-8. doi: 10.1016/j.jtbi.2006.02.001
7. Rosner BA, Colditz GA, Webb PM, Hankinson SE. Mathematical models of ovarian cancer incidence. *Epidemiology* 2005; 16(4): 508-15. doi: 10.1097/01.ede.0000164557.81694.63

8. Botesteanu DA, Lipkowitz, S, Lee JM, Levy D. Mathematical Models of Breast and Ovarian Cancers. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2016;8(4):337-62. doi: 10.1002/wsbm.1343
9. Botesteanu DA, Lee JM, Levy D. Modeling the Dynamics of High-Grade Serous Ovarian Cancer Progression for Transvaginal Ultrasound-Based Screening and Early Detection. *PLoS One* 2016;11(6):e0156661. doi: 10.1371/journal.pone.0156661
10. Kozłowska E, Färkkilä A, Vallius T, Carpén O, Kempainen J, Grénman S, et al. Mathematical modeling predicts response to chemotherapy and drug combinations in ovarian cancer. *Cancer Res* 2018; 78(14): 4036-44. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3746
11. Gu S, Hogen L, Lheureux S, Sayad A, Vyarvelska I, Cybulska P, et al. Computational modeling of serous ovarian carcinoma dynamics: Implications for screening and therapy. *Clin Cancer Res* 2015; 75(15): 307-18. doi:10.1158/1538-7445.AM2015-LB-307
12. Rakhsh S, Jafariyeh F. Modeling of ovarian cancer tumors using cellular automata. 1st National Conference on New Technologies in Engineering Sciences; 2010 May 21; Mashhad: Khavaran Institute of Higher Education; 2010. [In Persian]
13. Gress DM, Edge SB, Greene FL, Washington MK, Asare EA, Brierley JD, et al. Principles of Cancer Staging. In book: *AJCC Cancer Staging Manual*; 2017. p. 3-30. doi:10.1007/978-3-319-40618-3_1
14. Brown PO, Palmer C. The Preclinical Natural History of Serous Ovarian Cancer: Defining the Target for Early Detection. *PLoS Med* 2009; 6(7): e1000114. doi: 10.1371/journal.pmed.1000114
15. Wilensky U. NetLogo. Version 5.0.5 [software]. Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling, Northwestern University; Evanston, IL. [cited 2020 May 12]. Available from: <http://ccl.northwestern.edu/netlogo/>.
16. Kaviani A, Ebrahimi M, Najafi M, Haghghat S, Majidzade K. *A Journey with breast cancer*. 1st ed. Qom: Ebtikare Danesh; 2009. [In Persian]
17. Suh DH, Chang SJ, Song T, Lee S, Kang WD, Lee SJ, et al. Practice guidelines for management of ovarian cancer in Korea: a Korean Society of Gynecologic Oncology Consensus Statement. *J Gynecol Oncol* 2018;29(4):e56. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e56
18. American Cancer Society. *Ovarian Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging*. [cited 2019 Feb 16]. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8775.00.pdf>
19. Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Recent Concepts of Ovarian Carcinogenesis: Type I and Type II. *Biomed Res Int* 2014;2014:934261. doi: 10.1155/2014/934261
20. Horvath LE, Werner TH, Boucher K, Jones K. The Relationship between Tumor Size and Stage in Early Versus Advanced Ovarian Cancer. *Med Hypotheses* 2013;80(5):684-7. doi: 10.1016/j.mehy.2013.01.027
21. Robert CY, Maurie M. Chemotherapy. In: Jonathan SB, Neville FH, editors. *Practical gynecologic oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 86.
22. Na S, Hwang J, Lee H, Lee J, Lee D. Rapidly growing ovarian endometrioid adenocarcinoma involving the vagina: a case report. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011;50(4):522-7.
23. Han LY, Karavasilis V, Hagen Tv, Nicum S, Thomas K, Harrison M, et al. Doubling time of serum CA125 is an independent prognostic factor for survival in patients with ovarian cancer relapsing after first-line chemotherapy. *Eur J Cancer* 2010; 46(8): 1359-64. doi: 10.1016/j.ejca.2010.02.012
24. Pavlik EJ. Ten Important Considerations for Ovarian Cancer Screening. *Diagnostics (Basel)* 2017;7(2):22. doi: 10.3390/diagnostics7020022

Modeling and simulation of ovarian cancer and tumor growth and spread in different stages of ovarian cancer according to the TNM system

Azadi Mahsa¹, Rahman Arash^{2*}, ShahMohamadi Fereshte³

• Received: 11 Jan 2021

• Accepted: 21 Apr 2021

Introduction: Ovarian cancer is caused by malignant changes in the cells of the ovary. In various studies, cancer has been regarded as a biological system that has a set of characteristics; therefore, presenting a model of this system can considerably help to study and predict the phenomena related to the growth and spread of cancer. This study attempted to model and simulate the growth and spread of tumor in different stages of ovarian cancer and investigate the process of metastasis of ovarian cancer to other tissues and organs.

Method: In this research, modeling and simulation as well as library studies were used. First, it was attempted to design and model the anatomy of the ovary, fallopian tubes, uterus, lymph nodes of the ovaries, liver, and spleen. Then, different stages of ovarian cancer were modeled and simulated according to TNM system. NetLogo software was used for modeling and simulation.

Results: This study developed a model to simulate, visualize, and predict tumor growth and spread in different stages of ovarian cancer according to the TNM system as well as the ovarian cancer metastasis process.

Conclusion: By providing the possibility of further study and testing, development and utilization of models of ovarian cancer in its different stages can lead to better prediction of tumor growth sequence and behavior and selection of a better treatment option

Keywords: Ovarian Cancer, TNM System, Ovarian Cancer Modeling, Ovarian Cancer Simulation

• **Citation:** Azadi M, Rahman A, ShahMohamadi F. Modeling and simulation of ovarian cancer and tumor growth and spread in different stages of ovarian cancer according to the TNM system. *Journal of Health and Biomedical Informatics* 2021; 8(1): 42-54. [In Persian]

1. M.Sc. 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. Gynecologist, Assistant Professor, Obstetrics and Gynecology Dept., School of Medicine, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

***Corresponding Author:** Arash Rahman

Address: Computer Engineering Dept., Faculty of Engineering, Roudehen Branch, Islamic Azad University, Roudehen, Iran

• **Tel:** 02176509327

• **Email:** arahman@riau.ac.ir