

## مدل سازی و شبیه سازی مراحل مختلف رشد و پاسخ به درمان سرطان سرویکس

نسرین اسدی<sup>۱</sup>، آرش رحمان<sup>۲\*</sup>، فرشته شاه محمدی درمنی<sup>۳</sup>

• دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۱۲/۱۶ • پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۳/۱۸

**مقدمه:** امروزه سرطان یکی از نگرانی های بخش سلامت در جوامع مدرن است. سرطان سرویکس یا سرطان دهانه رحم زمانی به وجود می آید که سلول های غیر طبیعی در گردن رحم رشد کنند. سرطان سرویکس از جمله سرطان های کشنده در میان زنان است. مدل های محاسباتی برای شبیه سازی پدیده های پیچیده نظیر سرطان مناسب می باشند. مطالعه سرطان سرویکس از طریق مدل سازی و شبیه سازی کامپیوتری، یک راه مؤثر برای بررسی و پیش بینی رفتار تومور و پاسخ بیماران به روش های درمان است. هدف از این پژوهش ایجاد مدلی برای شبیه سازی نمودن رشد و درمان سرطان سرویکس و مطالعه آن و تحلیل روند شیمی درمانی در وضعیت های مختلف سرطان سرویکس بود.

**روش:** در انجام پژوهش از مطالعه کتابخانه ای و ابزار نرم افزاری NetLogo جهت انجام مدل سازی و شبیه سازی استفاده شد. در ابتدا آناتومی رحم، دهانه رحم، لوله های فالوپ، واژن، غدد لنفاوی اطراف رحم، کبد و ریه طراحی و مدل سازی شد. سپس وضعیت های مختلف سرطان سرویکس طبق سیستم TNM مدل سازی شد و با توجه به چگونگی گسترش سلول های سرطانی، رشد و گسترش تومور در هر وضعیت شبیه سازی و بررسی شد. در پژوهش همچنین کنترل تومور با مکانیزم شیمی درمانی مدل سازی شد.

**نتایج:** مدل توسعه یافته در این پژوهش امکان مشاهده و بررسی رشد و گسترش تومور در وضعیت های مختلف سرطان سرویکس را فراهم نمود؛ پیش بینی چگونگی رشد و رفتار تومور سرویکس از جمله قابلیت های مدل توسعه یافته است.

**نتیجه گیری:** این مدل می تواند به عنوان ابزاری مناسب برای درک وضعیت های متفاوت سرطان سرویکس استفاده شود.

**کلیدواژه ها:** سرطان سرویکس، مدل سازی سرطان سرویکس، شبیه سازی سرطان سرویکس

• **ارجاع:** اسدی نسرین، رحمان آرش، شاه محمدی درمنی فرشته. مدل سازی و شبیه سازی مراحل مختلف رشد و پاسخ به درمان سرطان سرویکس. مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۴۰۰؛ ۸(۲): ۵۲-۱۴۰.

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

سرطان بیماری ژنتیکی است که بر اثر تغییر برنامه تکثیر و مرگ سلول پدید می‌آید [۱]. پدیده سرطان به عنوان یک چالش و نگرانی در جوامع امروزی مطرح شده است. عفونت چالش و نگرانی در جوامع امروزی مطرح شده است. عفونت HPV (Human Papillomavirus) عامل ایجاد کننده سرطان دهانه رحم است [۲]. سرطان سرویکس سومین نئوپلاسم شایع دستگاه تناسلی زنان در ایالات متحده است [۲]. همچنین سرطان سرویکس دومین علت شایع مرگ ناشی از سرطان در زنان است [۲]. هر سال حدود نیم میلیون مورد سرطان دهانه رحم در دنیا تشخیص داده می‌شود و تقریباً منجر به ۲۵۰ هزار مرگ می‌شود [۳]. برنامه غربالگری و واکسن‌ها در کاهش بروز سرطان دهانه رحم مؤثر است [۲]. برای درمان سرطان سرویکس روش‌هایی از جمله جراحی، رادیوتراپی، شیمی‌درمانی وجود دارد. این درمان‌ها ممکن است به تنهایی یا به صورت ترکیبی با توجه به مرحله (stage) بیماری بر روی بیمار انجام شوند [۲].

استفاده از درمان‌های ترکیبی و شیمی‌درمانی چندارویی به منظور درمان سرطان سرویکس، به کمک مدل‌سازی و شبیه‌سازی می‌تواند مورد مطالعه و بررسی قرار گیرد. پیش‌بینی رشد و رفتار تومور سرویکس می‌تواند جراح را در این مقوله که آیا برداشتن توده سرطانی می‌تواند اثر مثبت‌تری در طول عمر بیمار داشته باشد یا روش‌های دیگری مدنظر قرار گیرد، یاری رساند. همچنین به کمک مدل‌سازی و شبیه‌سازی، درمان‌هایی که کمتر در کارهای بالینی مورد توجه قرار می‌گیرند، می‌توانند مورد مطالعه و بررسی قرار گیرند.

در ادامه سوابقی از پژوهش‌هایی که مبتنی بر مدل‌سازی سرطان و در حوزه سرطان سرویکس به انجام رسیده‌اند، مطرح شده است.

پژوهش Goldhaber-Fiebert و همکاران [۴] به مدل‌سازی ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) و سرطان دهانه رحم در ایالات متحده به منظور تجزیه و تحلیل (تأثیر) غربالگری و واکسیناسیون (در خطر ابتلاء به سرطان) پرداخته است. در این پژوهش نتایج غربالگری مدل شده با نتایج حاصل از چندین منبع داده مستقل سازگار بود. بر اساس ۵۰ مجموعه پارامتر مناسب (50 good-fitting parameter sets)، کاهش مورد انتظار (expected reduction) در خطر ابتلاء به سرطان در طول عمر با غربالگری سالانه یا دوساله به ترتیب ۷۶٪ و ۶۹٪ بود. کاهش به واسطه واکسیناسیون به تنهایی، ۷۵٪ بود. عدم اطمینان در مورد کاهش پیش‌بینی شده

مدل در بروز سرطان دهانه رحم، هنگام ترکیب واکسیناسیون با غربالگری هر ۵ سال، به طور قابل‌توجهی کاهش یافت (همراه با کاهش متوسط ۸۹٪ بود).

در پژوهش Kivuti-Bitok و همکاران [۵] یک مدل شبیه‌سازی برای ارزیابی اثرات احتمالی یک برنامه غربالگری و واکسیناسیون علیه ویروس پاپیلومای انسانی در کنیا، ارائه شده است. این مدل پیش‌بینی کرد که واکسیناسیون بیشترین تأثیر را در کاهش شیوع سرطان سرویکس داشته و به عنوان یک اقدام فوری برای مهار سرطان دهانه رحم بایستی مورد توجه قرار گیرد. همچنین (تشخیص زودهنگام این بیماری از طریق غربالگری به عنوان یک اقدام مکمل بایستی مورد توجه قرار بگیرد).

پژوهش Belfatto و همکاران [۶] یک رویکرد مدل‌سازی ریاضی ماکروسکوپی را برای به دست آوردن (Capture) تعامل بین تکامل تومور جامد/سفت (Solid) و آسیب سلول در طی پرتودرمانی توصیف نمود. این پژوهش نشان داد که مدل‌های زمان پیوسته (time-continuous models) ساده می‌توانند منحنی‌های رگرسیون تومور را هم بر روی یک گروه بیمار و هم به صورت خاص بیمار نشان دهند. این مورد فرصتی را در آینده در جهت بهره‌گیری از این مدل‌ها برای پیش‌بینی چگونگی تغییرات در برنامه درمان (تعداد فراکشن‌ها، دوزها، فواصل بین فراکشن‌ها) که ممکن است رگرسیون تومور را به صورت فردی تحت تأثیر قرار دهد، آشکار می‌سازد.

در پژوهشی دیگر یک مدل بیزی برای تخمین میزان سطوح بیماری (سرطان سرویکس) بر اساس گزارش‌های جزئی موجود و اطلاعات جمعیت‌شناختی ارائه شده است. نتیجه یک موتور شبیه‌سازی (یک مدل شبیه‌سازی پیشرفت سرطان دهانه رحم) است که تخمین تأثیر انواع اقدامات پیشگیری بالقوه را ارائه می‌دهد [۷].

در پژوهش Parkin [۸] یک مدل شبیه‌سازی کامپیوتری برای برنامه‌ریزی عملی برنامه‌های غربالگری سرطان دهانه رحم ارائه شده است. این مدل ارزیابی کمی الگوهای پیچیده غربالگری و اهمیت نسبی مؤلفه‌های مختلف (چنین) برنامه‌های غربالگری را امکان‌پذیر می‌کند.

در پژوهش Kivuti-Bitok و همکاران [۹] یک مدل ریاضی از سرطان سرویکس در کنیا ارائه شده است. در این مطالعه یک مدل متغیر با زمان پویا برای تخمین متغیرهای کنترل و تغییرات روند در آن ایجاد شده است. این مدل با در نظر گرفتن تأثیر مداخلات مختلف موجود، تخمین منطقی

سرطانی و متاستاز به بافت‌های دیگر) و مدل‌سازی (ای) مرتبط با کنترل تومور با مکانیزم شیمی‌درمانی (شبیه‌سازی تأثیر شیمی‌درمانی در کاهش سایز سرطان سرویکس) مورد توجه قرار گیرد. لازم به ذکر است که جستجوهای مطالعاتی برای دستیابی به مدل‌های مرتبط با رشد و درمان سرطان سرویکس با در نظر گرفتن تمام وضعیت‌هایی (مراحل) که این نوع سرطان با توجه به درگیری غدد لنف و متاستاز ایجاد می‌کند، منجر به نتیجه مناسب و قابل توجهی نشد.

### روش

در انجام پژوهش از مطالعه کتابخانه‌ای و ابزار نرم‌افزاری NetLogo [۱۱] جهت انجام مدل‌سازی و شبیه‌سازی استفاده شد. در ابتدا به طراحی و مدل‌سازی آناتومی رحم، دهانه رحم، لوله‌های فالوپ، واژن، غدد لنفاوی اطراف رحم، کبد و ریه پرداخته شد. سپس به مدل‌سازی وضعیت‌های مختلف سرطان سرویکس [۱۲] پرداخته شد و رشد و گسترش تومور در هر یک از وضعیت‌ها، شبیه‌سازی و بررسی شد. در پژوهش، همچنین مدل‌سازی و شبیه‌سازی کنترل تومور با مکانیزم شیمی‌درمانی مورد توجه قرار گرفت.

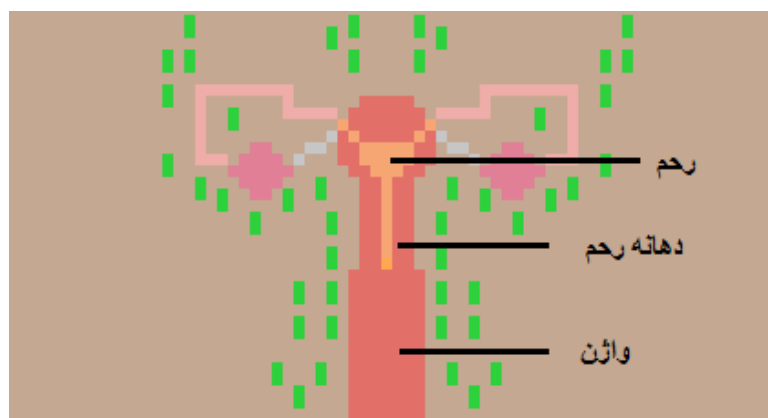
### طراحی و مدل‌سازی آناتومی رحم، دهانه رحم، لوله‌های فالوپ، واژن، غدد لنفاوی اطراف رحم، کبد و ریه

سرویکس یا دهانه رحم، بخش باریک و پایینی رحم است که به انتهای بالایی واژن متصل می‌باشد و شکل آن استوانه‌ای یا مخروطی است. با استفاده از ابزار نرم‌افزاری NetLogo [۱۱] آناتومی رحم، دهانه رحم و واژن مطابق با شکل ۱ طراحی و مدل‌سازی شد.

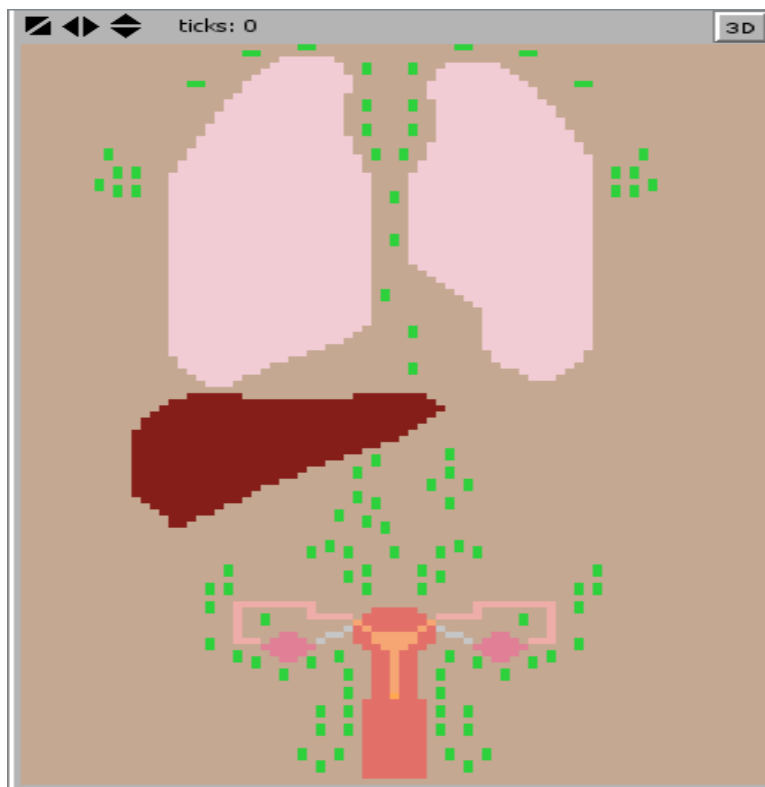
انتظارات زندگی واقعی از پیشرفت سرویکال (دهانه رحم) تشخیص داده شده و تشخیص داده نشده، مرگ ناشی از سرطان دهانه رحم و همچنین روندهای اپیدمیولوژیک احتمالی را پیش‌بینی کرد.

در مطالعه Goldie و همکاران [۱۰] مدل‌های ریاضی پیشگیری از سرطان سرویکس در منطقه آسیا - اقیانوسیه مورد بحث قرار گرفته است. در این پژوهش با استفاده از داده‌های اپیدمیولوژیک و مبتنی بر جمعیت برای ۲۵ کشور آسیایی، یک رویکرد مبتنی بر مدل برای تخمین موارد پیشگیری از سرطان دهانه رحم و مرگ‌ومیرها، سال‌های زندگی معلولیت تنظیم شده (disability-adjusted life years) و نسبت‌های مقرون به صرفه بودن هزینه (نسبت‌های افزایشی هزینه - کارایی (incremental cost-effectiveness ratios)) برای واکسیناسیون دختران نوجوان در برابر ویروس پاپیلومای انسانی نوع ۱۶ و نوع ۱۸ استفاده شده است.

مطالعه و بررسی‌ها نشان داد که در اکثر مدل‌سازی‌ها و شبیه‌سازی‌های انجام شده در ارتباط با سرطان سرویکس، تأثیر واکسیناسیون و غربالگری و اقدامات پیشگیری در کاهش خطر ابتلاء به سرطان سرویکس مورد توجه قرار گرفته و مدنظر بوده است و در ارتباط با مراحل مختلف رشد سرطان سرویکس و پاسخ تومور به روش‌های درمانی، کار چندانی صورت نگرفته است. نظر به اهمیت این موضوع و این که سرطان سرویکس دارای مراحل مختلف رشد طبق سیستم (Tumor Node TNM(Metastasis است، لذا این ضرورت احساس شد که مدل‌سازی سرطان سرویکس و شبیه‌سازی رشد آن، با در نظر گرفتن مراحل مختلف مربوط به سرطان سرویکس (طبق سایز تومور، تعداد غده‌های لنفاوی درگیر شده توسط سلول‌های



شکل ۱: طراحی و مدل‌سازی آناتومی رحم، دهانه رحم و واژن



شکل ۲: طراحی و مدل سازی آناتومی رحم، دهانه رحم، لوله های فالوپ، واژن، غدد لنفاوی اطراف رحم، کبد و ریه

شبیه سازی معادل نیم سانتی متر در نظر گرفته شده است و هر نیم سانتی متر معادل ۵۰۰۰ میکرون است، پس در هر نیم سانتی متر رحم بین ۷ تا ۱۶ سلول اسکواموس وجود دارد. میانگین طول سرویکس ۴۱ میلی متر برآورد شده است [۱۴] که در مدل سازی طول آن ۴۰ میلی متر معادل ۴ سانتی متر در نظر گرفته شد.

#### مدل سازی رشد و گسترش تومور در وضعیت های

#### مختلف سرطان سرویکس بر اساس سیستم TNM

سرطان سرویکس دارای چهار مرحله می باشد، هر کدام از این مراحل به بخش های دیگری نیز تقسیم بندی می شوند که در جدول ۱ ارائه شده است.

از آنجایی که سرطان سرویکس در مراحل (Stages) بالاتر به بافت و اندام های دیگر از جمله کبد و غدد لنفاوی اطراف رحم و ریه، متاستاز (Metastasis) می دهد (و همچنین به بافت هایی از جمله رحم و واژن گسترش و توسعه (Extend) پیدا می کند)، بنابراین تلاش شد تا علاوه بر آناتومی واژن و رحم، آناتومی ریه، کبد و غدد لنفاوی نیز مدل سازی شوند که در شکل ۲ قابل مشاهده است.

فضایی که در آن به انجام مدل سازی پرداخته شد (۱۲۰ سطر و ۸۰ ستون)، دارای ۹۶۰۰ سلول می باشد. هر سلول در این فضا بیانگر سائز ۰/۵ سانتی متر می باشد. سائز سلول های دهانه رحم که از سلول های اسکواموس پوشیده شده است، بین ۳۱۸ میکرون تا ۷۰۶ میکرون است [۱۳]، چون هر سلول در فضای

## جدول ۱: مراحل مختلف سرطان سرویکس [۲، ۱۲]

| Stage I <sup>۱</sup>                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| کارسینوما به شدت در دهانه رحم محدود شده است                                                                                                                           |                                                                                                                                                                               |
| IA                                                                                                                                                                    | سرطان (کارسینوما) تهاجمی که فقط با میکروسکوپ قابل تشخیص است، با عمیق‌ترین تهاجم کوچک‌تر یا مساوی ۵ میلی‌متر و بزرگ‌ترین گسترش (افقی) کوچک‌تر یا مساوی ۷ میلی‌متر <sup>۲</sup> |
| IB1                                                                                                                                                                   | ضایعه بالینی قابل مشاهده (سایز تومور) کوچک‌تر یا مساوی ۴ سانتی‌متر در بزرگ‌ترین بعد (in greatest dimension)                                                                   |
| IB2                                                                                                                                                                   | ضایعه بالینی قابل مشاهده (سایز تومور) بزرگ‌تر از ۴ سانتی‌متر در بزرگ‌ترین بعد (in greatest dimension)                                                                         |
| Stage II                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                               |
| کارسینوما به خارج از رحم حمله می‌کند، اما به یک سوم پایین واژن یا دیواره لگن گسترش نیافته است                                                                         |                                                                                                                                                                               |
| IIA1                                                                                                                                                                  | تومور به واژن گسترش یافته و درگیری به دو سوم فوقانی واژن محدود شده است و سایز تومور کوچک‌تر از ۴ سانتی‌متر (در بزرگ‌ترین بعد (in greatest dimension)) است.                    |
| IIA2                                                                                                                                                                  | تومور به واژن گسترش یافته و درگیری به دو سوم فوقانی واژن محدود شده است و سایز تومور بزرگ‌تر مساوی ۴ سانتی‌متر (در بزرگ‌ترین بعد (in greatest dimension)) است.                 |
| IIB                                                                                                                                                                   | تومور به دیواره لگن گسترش نیافته است (تومور با تهاجم پارامتریال).                                                                                                             |
| Stage III                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                               |
| سرطان شامل یک سوم تحتانی واژن است و/ یا به دیواره لگن گسترش می‌یابد و/ یا باعث هیدرونفروز یا کلیه غیرفعال می‌شود و/ یا غدد لنفاوی لگن و/ یا پارائورت را شامل می‌گردد. |                                                                                                                                                                               |
| IIIA                                                                                                                                                                  | سرطان سومین قسمت تحتانی واژن (یک سوم پایینی واژن) را درگیر می‌کند اما به دیواره لگن گسترش نیافته است.                                                                         |
| IIIB                                                                                                                                                                  | سرطان به دیواره لگن گسترش یافته است و/ یا باعث هیدرونفروز یا کلیه غیرفعال می‌شود.                                                                                             |
| IIIC1                                                                                                                                                                 | سرطان غدد لنف لگن را درگیر کرده است (متاستاز در غدد لنفاوی لگن) (صرف‌نظر از اندازه و گسترش تومور).                                                                            |
| IIIC2                                                                                                                                                                 | سرطان غدد لنف پارائورت را درگیر کرده است (متاستاز در غدد لنفاوی پارائورت) (صرف‌نظر از اندازه و گسترش تومور).                                                                  |
| Stage IV                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                               |
| سرطان از لگن واقعی فراتر رفته یا مخاط مثانه یا راست روده را درگیر کرده است.                                                                                           |                                                                                                                                                                               |
| IVA                                                                                                                                                                   | سرطان از لگن فراتر رفته و به ارگان‌های مجاور (مانند مثانه و رکتوم) گسترش یافته است.                                                                                           |
| IVB                                                                                                                                                                   | گسترش به ارگان‌های دور (در این مرحله متاستاز وجود دارد، سرطان از لگن فراتر رفته و به سایر قسمت‌های بدن مانند کبد، ریه، گره‌های لنفاوی دور متاستاز داده است).                  |

<sup>۱</sup> ملاک مدل‌سازی تومور در این پژوهش طول تومور بود، چون در پژوهش Bhatla و همکاران [۱۲]، در مرحله اول (I)، وضعیت IA، اشاره‌ای به طول تومور نشده بود، بنابراین برای مدل‌سازی وضعیت‌های این مرحله به طور کامل، از اطلاعات پژوهش Berek و Novak [۲]، استفاده شد و مدل‌سازی مراحل دیگر (مراحل II، III و IV) بر مبنای اطلاعات پژوهش Bhatla و همکاران [۱۲] انجام پذیرفت.

<sup>۲</sup> جدول مندرج در پژوهش Lingappanoor و همکاران [۱۵]، نیز موارد ذکر شده در این وضعیت (IA) را تأیید می‌نماید.

لنفاوی درگیر سلول‌های سرطانی نشده‌اند. N1 به این معنی است که غدد لنفاوی درگیر سلول‌های سرطانی شده‌اند. M0 به این معنی است که تومور به قسمت‌های دیگر بدن متاستاز نداده است. M1 به این معنی است که تومور به قسمت‌های دیگر بدن (اندام‌ها و غدد دور از سرویکس) متاستاز داده است. با بهره‌گیری از مراحل مختلف سرطان سرویکس در پژوهش‌های Bhatla و همکاران [۱۲] و Berek و Novak [۲] وضعیت‌های مختلف سرطان سرویکس (به صورت دسته‌بندی TNM) در قالب جدول ۲ مطرح و ارائه شد.

چهار مرحله‌ای که در جدول ۱ ارائه شده‌اند، وضعیت‌های مختلفی را طبق سیستم TNM ایجاد می‌کنند که در جدول ۲ مطرح و ارائه شده‌اند. سیستم مرحله‌بندی TNM از نظر آناتومیک بدخیمی‌ها را بر اساس وسعت (اندازه) تومور اولیه، درگیری گره‌های لنفاوی منطقه‌ای و متاستازهای دور طبقه‌بندی می‌کند. مرحله بندی به پزشکان کمک می‌کند تا صلاحیت آزمایش‌های بالینی را تعیین کنند، پیش‌آگهی بیمار را مشخص کرده و بهترین گزینه‌های درمانی را تعیین کنند [۱۶]. N0 به این معنی است که گره‌های

جدول ۲: وضعیت های مختلف سرطان سرویکس

| شماره وضعیت | نام وضعیت  |
|-------------|------------|
| ۱           | T1aN0M0    |
| ۲           | T1b1N0M0   |
| ۳           | T1b2N0M0   |
| ۴           | T2a1N0M0   |
| ۵           | T2a2N0M0   |
| ۶           | T2bN0M0    |
| ۷           | T3aN0M0    |
| ۸           | T3bN0M0    |
| ۹           | AnyTc1N1M0 |
| ۱۰          | AnyTc2N1M0 |
| ۱۱          | T4aN0M0    |
| ۱۲          | T4bN1M1    |

شیمی درمانی با داروهای فوق بر روی ۱۹ بیمار مبتلا به سرطان سرویکس موجب شد که قطر تومور از  $4/93 \pm 0/81$  سانتی متر قبل از شیمی درمانی به  $2/57 \pm 1/90$  سانتی متر بعد از درمان کاهش یابد. بدین ترتیب کاهش حدود ۵۰ درصدی سایز تومور در وضعیت هایی مختلف از سرطان سرویکس با روش درمانی استفاده شده محتمل است.

اثر شیمی درمانی مطابق معیارهای ارزیابی WHO (World Health Organization) به چهار گروه تقسیم بندی می شود: ۱- بهبودی کامل (Complete remission): CR، تومور کاملاً از بین می رود. ۲- بهبودی جزئی (Partial remission): PR، ۵۰ درصد تومور از بین می رود. ۳- پایداری بیماری (Stable disease): SD، تومور کمتر از ۵۰ درصد کاهش یافته یا کمتر از ۲۵ درصد بزرگ شده است. ۴- پیشرفت بیماری (Progression disease): PD، تومور بیشتر از ۲۵ درصد بزرگ شده است یا یک ضایعه جدید به وجود آمده است [۱۹].

شیمی درمانی کارآمد یا مؤثر به بیماران با بهبودی کامل یا بهبودی جزئی (CR یا PR) و شیمی درمانی ناکارآمد به بیماران با پایداری بیماری یا پیشرفت بیماری (SD یا PD) اشاره دارد. در پژوهش Shen و همکاران [۱۹]، نتایج شیمی درمانی ۱۹ بیمار با استفاده از داروهای فوق (کربوپلاتین، سیس پلاتین و پاکلی تاکسل)، حکایت از مشاهده ۴ مورد وضعیت CR (۲۱/۱ درصد)، ۱۱ مورد وضعیت PR (۵۷/۹ درصد)، ۴ مورد وضعیت

تلاش شد تا هر کدام از این ۱۲ وضعیت مدل سازی شود و سپس با توجه به چگونگی گسترش سلول های سرطانی، رشد و درمان تومور در هر کدام از این وضعیت ها شبیه سازی و بررسی شود. بر اساس نتایج پژوهش Cosper و همکاران [۱۷]، میانگین زمان دو برابر شدن حجم تومور متابولیک برابر با ۳۰۲ روز در نظر گرفته شد.

#### مدل سازی کنترل تومور با مکانیزم شیمی درمانی

در شیمی درمانی اکثراً دارو از طریق خون وارد سیستم عمومی بدن می شود؛ حتی اگر به صورت خوراکی هم داده شود، وارد سیستم عمومی بدن خواهد شد و در تمام بافت ها و ارگان های بدن اثر می گذارد [۱۸]. شیمی درمانی به صورت سیکل یا دوره های تجویز می شود. از آنجایی که مصرف چند داروی هم زمان عموماً مؤثرتر از درمان تک دارویی می باشد، بهتر است از ترکیب چند دارو در درمان سرطان سرویکس استفاده شود.

در مدل سازی از نتایج پژوهش Shen و همکاران [۱۹] استفاده شد. در پژوهش مذکور، به منظور انجام شیمی درمانی کمکی جدید (neoadjuvant chemotherapy) از پاکلی تاکسل به همراه سیس پلاتین و کربوپلاتین (paclitaxel combined with cisplatin and carboplatin)، برای سه دوره استفاده شد. هر دوره از درمان پزشکی هر ۲۸ روز اجرا شد (میزان و چگونگی مصرف داروها در مرجع [۱۹] قابل مشاهده است). انجام سه دوره

SD (۲۱/۱ درصد) و هیچ مورد وضعیت PD را داشت و نرخ پاسخ شیمی درمانی (CR+PR) ۷۸/۹ درصد بود.

## نتایج

### رشد و گسترش تومور

در پژوهش، روند رشد و گسترش هر کدام از وضعیت‌های ارائه شده در جدول ۲ مورد بررسی قرار گرفت. با تعیین وضعیت تومور به عنوان ورودی در شبیه‌سازی، مدت زمان دو برابر شدن سایز تومور در وضعیت‌های متفاوت سرطان سرویکس مشخص می‌گردد. برای نمونه در این مطالعه نتایج مربوط به چگونگی رشد و گسترش تومور در وضعیت دوازدهم (T4bN1M1) ارائه شده است.

اگر گزینه T4bN1M1 در مدل انتخاب شود، توموری که در این وضعیت قابل مشاهده است، حالت‌های مختلفی می‌تواند داشته باشد. حالت‌های تصادفی که در هر بار اجرا، در ابتدای شبیه‌سازی آشکار خواهند شد، به عنوان نمونه: ۱- توموری به سایز ۲/۵ سانتی‌متر در سرویکس وجود دارد و به کبد متاستاز داده است و سه غده لنفاوی به طور کامل درگیر سلول‌های سرطانی شده است، ۲- توموری به سایز ۲/۵ سانتی‌متر در سرویکس وجود دارد و به ریه چپ متاستاز داده است و دو غده لنفاوی به طور کامل درگیر سلول‌های سرطانی شده است، ۳- توموری به سایز ۲/۵ سانتی‌متر در سرویکس وجود دارد و به

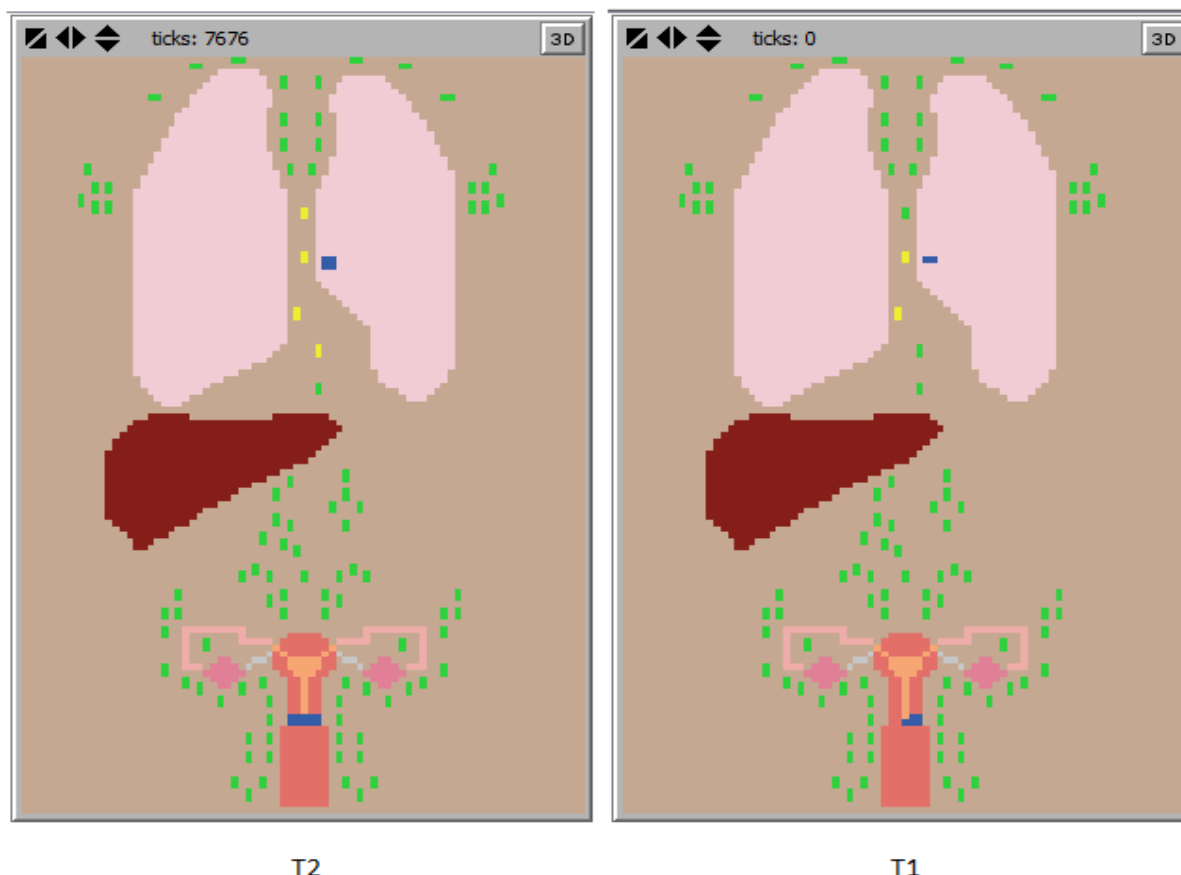
ریه راست متاستاز داده است و یک غده لنفاوی به طور کامل درگیر سلول‌های سرطانی شده است. در این وضعیت سلول‌های سرطانی موجود در سرویکس می‌توانند به اندام‌های دوردست از جمله ریه و کبد متاستاز داده باشند. در جدول ۳، یافته‌ها برای حالتی که توموری به سایز ۲/۵ سانتی‌متر (در وضعیت T4bN1M1، علاوه بر وجود تومور در سرویکس، پدیده متاستاز به غده لنفاوی و اندام‌های دوردست، صرف‌نظر از اندازه تومور وجود دارد. در این مطالعه سعی شد شرحی از شبیه‌سازی این وضعیت که مرتبط با درگیری غده لنفاوی و متاستاز به ریه می‌باشد، مدنظر قرار گیرد و به همین دلیل برای نمونه، حالتی که توموری به سایز ۲/۵ سانتی‌متر در سرویکس وجود دارد و به ریه چپ متاستاز داده است و ۱ سانتی‌متر آن را درگیر کرده است و دو غده لنفاوی به طور کامل درگیر سلول‌های سرطانی شده‌اند در نظر گرفته شد. در سرویکس وجود دارد و به ریه چپ متاستاز داده است و دو غده لنفاوی به طور کامل درگیر سلول‌های سرطانی شده است، نشان داده شده است. در این شبیه‌سازی، رشد تومور تا زمانی ادامه می‌یابد که سایز تومور کوچک‌تر یا مساوی ۷ سانتی‌متر باشد (چرا که با توجه به بررسی‌ها و مطالعات انجام شده در پژوهش Elmajjaoui و همکاران [۲۰]، سایز متوسط تومور سرویکس ۷ سانتی‌متر برآورد شده است).

جدول ۳: شبیه‌سازی رشد تومور در وضعیت دوازدهم (برای نمونه حالتی که توموری به سایز ۲/۵ سانتی‌متر در سرویکس وجود دارد و به ریه چپ متاستاز داده است و دو غده لنفاوی به طور کامل درگیر سلول‌های سرطانی شده است)

| نام وضعیت | زمان (t)                              | سایز تومور در سرویکس (x) و درگیری غدد لنفاوی           | سایز تومور در ریه چپ (y) |
|-----------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------|
| T4bN1M1   | $t_1 = \text{زمان اولیه}$             | $x_1 = 2/5$ سانتی‌متر و دو غده لنفاوی به رنگ زرد پررنگ | $y_1 = 1$ سانتی‌متر      |
|           | $t_2 = \text{پس از } 302 \text{ روز}$ | $x_2 = 5$ سانتی‌متر و چهار غده لنفاوی به رنگ زرد پررنگ | $y_2 = 2$ سانتی‌متر      |

یافته‌ها حکایت از آن داشت که پس از ۳۰۲ روز توموری به سایز ۵ سانتی‌متر در سرویکس که معادل ۱۰ سلول محیط می‌باشد و توموری به سایز ۲ سانتی‌متر در ریه چپ که معادل ۴ سلول محیط می‌باشد، شکل می‌گیرد و همچنین ۴ غده لنفاوی

درگیر سلول‌های سرطانی شدند. شبیه‌سازی وضعیت فوق‌الذکر در دو زمان مختلف، به ترتیب از راست به چپ در دو نمای مختلف شکل ۳ ارائه شده است.



شکل ۳: شبیه سازی از وضعیت T4bN1M1

(برای نمونه حالتی که توموری به سایز ۲/۵ سانتی متر در سرویکس وجود دارد و به ریه چپ متاستاز داده است و دو غده لنفاوی به طور کامل درگیر سلول های سرطانی شده است)

این مطالعه برای نمونه، نتایج مربوط به چگونگی کنترل و درمان تومور با اعمال شیمی درمانی در وضعیت پنجم (T2a2N0M0) ارائه شده است.

اگر گزینه T2a2N0M0 در مدل انتخاب شود، در این وضعیت، تومور به واژن گسترش یافته و درگیری به دو سوم فوقانی واژن محدود شده است و سایز تومور بزرگتر مساوی ۴ سانتی متر است. در این وضعیت به دلیل بزرگی سایز تومور، نیاز به کنترل یا درمان تومور با اعمال شیمی درمانی می باشد. حالت فوق الذکر، در تنظیمات مدل اعمال شد و نتایج شبیه سازی بررسی شد. یافته ها در جدول ۴ ارائه شده است.

همان طور که در شکل ۳ ملاحظه می شود، در زمان T2 یعنی بعد از گذشت ۳۰۲ روز، تعداد ۱۰ سلول محیط در سرویکس که معادل توموری به سایز ۵ سانتی متر است و تعداد ۴ سلول محیط در ریه چپ که معادل توموری به سایز ۲ سانتی متر است به رنگ آبی می باشند.

#### کنترل و درمان تومور با شیمی درمانی

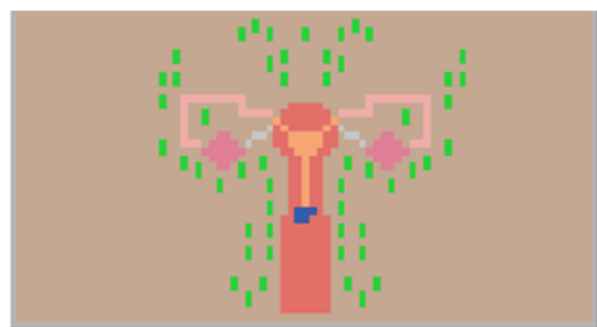
در پژوهش، روند کنترل و درمان تومور در هر یک از این وضعیت های ارائه شده در جدول ۲ مورد بررسی قرار گرفت. با تعیین وضعیت تومور به عنوان ورودی در مدل، چگونگی کاهش سایز تومور با اعمال شیمی درمانی مشخص می گردد. در

جدول ۴: یافته‌های مربوط به کنترل و درمان تومور در وضعیت پنجم (برای حالتی که تومور به کمتر از دو سوم فوقانی واژن گسترش پیدا کرده و سایز تومور برابر ۵ سانتی‌متر می‌باشد).

| نام وضعیت | سایز اولیه تومور | سایز تومور پس از ۳ دوره شیمی‌درمانی |
|-----------|------------------|-------------------------------------|
| T2a2N0M0  | ۵ سانتی‌متر      | ۲/۵ سانتی‌متر                       |

تومور به کمتر از دو سوم فوقانی واژن گسترش پیدا کرده و سایز تومور برابر ۵ سانتی‌متر است، به ترتیب از راست به چپ در نماهای مختلف شکل ۴ ارائه شده است.

با توجه به یافته‌های مندرج در جدول ۴، پس از ۳ دوره شیمی‌درمانی، کاهش ۵۰ درصدی سایز تومور محتمل است. شبیه‌سازی وضعیت T2a2N0M0 برای نمونه حالتی که



T2



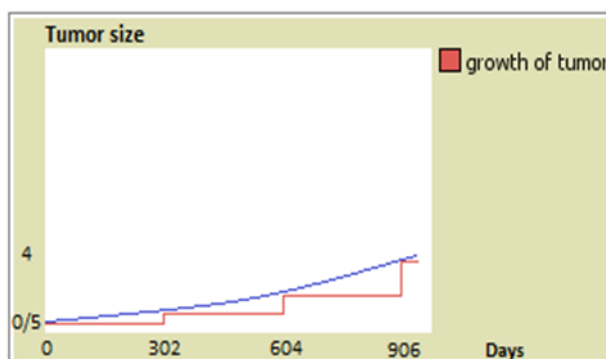
T1

شکل ۴: T1) نمایش وضعیت پنجم (حالتی که تومور به کمتر از دو سوم فوقانی واژن گسترش پیدا کرده و سایز تومور ۵ سانتی‌متر است) (T2) پس از انجام ۳ دوره شیمی‌درمانی

نکرده و متاستاز صورت نگرفته است.

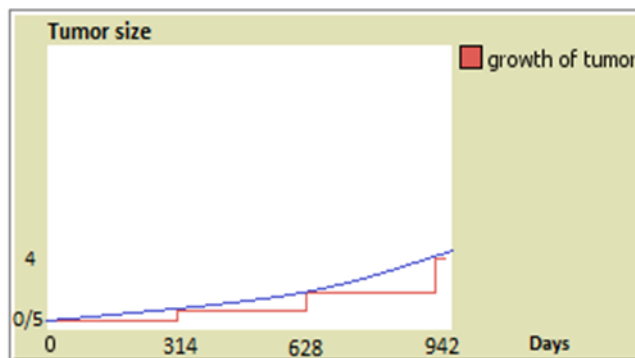
در مدل توسعه‌یافته در پژوهش، زمان دو برابر شدن سایز تومور سرویکس در وضعیت‌های مختلف سرطان سرویکس برابر با ۳۰۲ روز، مبتنی بر نتایج پژوهش Cosper و همکاران [۱۷]، در نظر گرفته شد. نمودار رشد تومور، برای نمونه وضعیت T1aN0M0، در حالتی که سایز اولیه تومور برابر با ۵ میلی‌متر است، در شکل ۵ ارائه شده است.

همان‌طور که در شکل ۴ ملاحظه می‌شود، در زمان T2 یعنی بعد از گذشت سه دوره شیمی‌درمانی (۸۴ روز)، تعداد ۵ سلول محیط در سرویکس و واژن که معادل توموری به سایز ۲/۵ سانتی‌متر است، به رنگ آبی می‌باشند. غده‌های لنفاوی نیز در این وضعیت چون هنوز درگیر سلول‌های سرطانی نشده‌اند، به رنگ سبز می‌باشند. همچنین در این وضعیت سلول‌های سرطانی موجود در سرویکس به اندام‌های دیگر گسترش پیدا



شکل ۵: نموداری از رشد تومور (خروجی‌ای از مدل توسعه‌یافته در پژوهش - با در نظر گرفتن دانش مستخرج از نتایج پژوهش Cosper و همکاران [۱۷]؛ وضعیت T1aN0M0، در حالتی که سایز اولیه تومور برابر با ۵ میلی‌متر است)

گیری از دانش مستخرج از نتایج پژوهش Zharinov و Gushchin [۲۱] نیز مورد توجه قرار گرفت. نمودار رشد تومور، برای نمونه وضعیت T1aN0M0، در حالتی که سایز اولیه تومور برابر با ۵ میلی متر است، با بهره گیری از دانش مستخرج از نتایج پژوهش Zharinov و Gushchin [۲۱]، در شکل ۶ ارائه شده است.



شکل ۶: نموداری از رشد تومور (خروجی ای از مدل توسعه یافته در پژوهش - با در نظر گرفتن دانش مستخرج از نتایج پژوهش Zharinov و Gushchin [۲۱]، وضعیت T1aN0M0، در حالتی که سایز اولیه تومور برابر با ۵ میلی متر است)

به منظور مدل سازی مکانیزم شیمی درمانی، نتایج پژوهش Shen و همکاران [۱۹] مورد استفاده و توجه قرار گرفت، هدف پژوهش مذکور ارزیابی اثربخشی و ایمنی شیمی درمانی نئوادجوانت NAC (Neoadjuvant Chemotherapy) با پاکلی تاکسل همراه با کربوپلاتین و سیس پلاتین قبل از هیستریکتومی رادیکال لاپاراسکوپی و لنفادنکتومی لگن بود. انجام سه دوره شیمی درمانی (مطابق با روش درمان ذکر شده در پژوهش Shen و همکاران [۱۹]) بر روی ۱۹ بیمار مبتلا به سرطان سرویکس موجب شد که قطر تومور از  $4.93 \pm 1.90$  سانتی متر قبل از شیمی درمانی به  $2.57 \pm 0.81$  سانتی متر بعد از درمان کاهش یابد و نرخ پاسخ شیمی درمانی (CR+PR) ۷۸/۹ درصد بود.

وجه شباهت این مطالعه با پژوهش های مطرح شده در مقدمه این مقاله (پژوهش های [۴-۱۰]) این است که مدل سازی و شبیه سازی به عنوان یک ابزار مطالعاتی در حوزه سرطان و به خصوص سرطان سرویکس مورد توجه و استفاده قرار گرفته است. همچنین کنترل بیماری و کاهش خطرات احتمالی آن از اهداف مطالعات بوده است.

وجه تمایز این مطالعه با پژوهش های [۴،۵،۷،۸،۱۰] این است که در مطالعات مذکور، مدل سازی در جهت مطالعه و بررسی تأثیر واکسیناسیون و غربالگری و اقدامات پیشگیری در کاهش

به منظور ارزیابی، از نتایج پژوهش Zharinov و Gushchin [۲۱] استفاده شد. در پژوهش [۲۱] که به بررسی میزان رشد تومور سرویکس در ۶۱ بیمار مبتلا به سرطان سرویکس پرداخته بود، زمان دو برابر شدن تومور سرویکس به طور میانگین  $37 \pm 314$  روز بیان شده است؛ بنابراین، مدل سازی رشد تومور در وضعیت های مختلف سرطان سرویکس با بهره -

مقایسه دو نمودار در اشکال ۵ و ۶ نشان می دهد که روند رشد تومور در هر دو نمودار صعودی و تقریباً شبیه به هم و با حداقل تفاوت است.

### بحث و نتیجه گیری

در پژوهش از مطالعه کتابخانه ای و ابزار نرم افزاری NetLogo [۱۱] جهت انجام مدل سازی و شبیه سازی استفاده شد و در ابتدا به طراحی و مدل سازی آناتومی رحم، دهانه رحم، لوله های فالوپ، واژن، غدد لنفاوی اطراف رحم، کبد و ریه و در مرحله بعد به وضعیت های مختلف سرطان سرویکس طبق سیستم TNM و مدل سازی آن ها پرداخته شد و با توجه به چگونگی گسترش سلول های سرطانی، رشد و گسترش تومور شبیه سازی و مورد بحث و بررسی قرار گرفت. پژوهش همچنین به مدل سازی درمان تومور با اعمال مکانیزم شیمی درمانی پرداخت.

در مدل توسعه یافته در پژوهش، مدت زمان دو برابر شدن سایز تومور سرویکس در وضعیت های مختلف سرطان سرویکس ۳۰۲ روز، برگرفته از نتایج پژوهش Cosper و همکاران [۱۷]، در نظر گرفته شد. مقایسه این عدد با نتایجی از پژوهش Zharinov و Gushchin [۲۱] که در آن مدت زمان دو برابر شدن سایز تومور سرویکس ۳۱۴ روز بیان شده است، نشان از رفتار قابل قبول مدل توسعه یافته دارد.

متاستاز به اندام‌های دیگر و متاستاز به غدد لنفاوی نشان دهد.

- در مدل‌سازی و یا توسعه مدل عوامل و متغیرهای دیگری مانند پارامتر سن، وزن، تعداد و نوع زایمان و غیره که بر رشد تومور و متاستاز و بقای بیمار مؤثر هستند، در نظر گرفته شوند.

- در جهت پیش‌بینی پاسخ بیماران مبتلا به سرطان سرویکس به رادیوتراپی، مدل‌سازی انجام شود.

لازم به ذکر است که توسعه و استفاده بالینی از مدل‌هایی نظیر آنچه در این پژوهش مورد توجه قرار گرفته است، مستلزم وجود پژوهش‌های بالینی به انجام رسیده و دارای اعتبار کافی است. به لحاظ رعایت اخلاق پزشکی که ایجاب می‌کند بلافاصله پس از تشخیص بیماری درمان انجام شود، دسترسی به داده‌های بالینی یا مدل‌های مبتنی بر نمونه‌های انسانی نشان دهنده رفتار و گسترش تومور در طی مدت زمان مشخص را دچار محدودیت شدید می‌کند؛ لذا فقدان و یا کمبود دانش بالینی لازم برای توسعه مدل‌ها و یا عدم امکان دسترسی به پژوهش‌های معتبر در این زمینه و همچنین فقدان و یا کمبود داده‌های بالینی لازم و کافی و یا پژوهش‌های معتبر برای اعتبارسنجی نتایج و مدل‌ها از محدودیت‌های این چنین پژوهش‌هایی است که می‌تواند روی دقت نتایج حاصل از مدل تأثیرگذار باشد.

محدودیت دیگر این پژوهش استفاده از روش‌های جراحی، شیمی‌درمانی و رادیوتراپی توأم با هم در درمان بیماران پیشرفته است که خود مستلزم پژوهش‌های بیشتر و مدل‌سازی/مدل‌سازی‌های جداگانه‌ای است. در این پژوهش به دلیل در دسترس نبودن اطلاعات دقیق و معتبر بالینی، فقط شبیه‌سازی یک روش/ پروتکل شیمی‌درمانی به منظور درمان سرطان سرویکس انجام پذیرفت و سایر روش‌ها/ پروتکل‌ها مدنظر قرار نگرفت. این موضوع ضمن آن که می‌تواند در پژوهش‌های آینده مدنظر قرار گیرد، شاید از کاستی‌های این پژوهش نیز تلقی شود.

### تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافی توسط نویسندگان بیان نشده است.

### References

1. Taherkhani N, Taherkhani R. Application of mathematical modeling in the Diagnosis and Treatment of Diseases (Case: Type 2 Diabetes and Cancer). 1st

خطر ابتلاء به سرطان سرویکس استفاده شده است و در ارتباط با مراحل مختلف رشد سرطان سرویکس و پاسخ تومور به روش‌های درمانی، کار چندانی صورت نگرفته است. مطالعه حاضر در سرطان سرویکس مبتنی بر سیستم مرحله‌بندی TNM انجام گرفته است. در این پژوهش، مدل‌سازی سرطان سرویکس و شبیه‌سازی رشد آن، با در نظر گرفتن وضعیت‌های مختلف مربوط به سرطان سرویکس (طبق سیستم TNM) و همچنین مدل‌سازی کنترل تومور با مکانیزم شیمی‌درمانی انجام گرفت که از نقاط تمایز و تفاوت آن با سایر پژوهش‌ها است.

مطالعه سرطان سرویکس از طریق مدل‌سازی و شبیه‌سازی کامپیوتری، یک راه مؤثر برای نمایان‌سازی و پیش‌بینی رفتار تومور و پاسخ بیماران به روش‌های درمان نظیر شیمی‌درمانی است. مدل توسعه‌یافته در پژوهش قابلیت مشاهده و پیش‌بینی رشد و گسترش تومور در وضعیت‌های مختلف سرطان سرویکس را دارا می‌باشد. مشاهده و پیش‌بینی چگونگی رشد تومور سرویکس و نحوه گسترش آن به بافت‌های اطراف، می‌تواند افراد را در این مقوله که آیا برداشتن توده سرطانی می‌تواند اثر مطلوبی در بیمار داشته باشد یا روش‌های درمانی دیگری مدنظر قرار گیرد، یاری رساند.

در مدل توسعه‌یافته به تأثیر شیمی‌درمانی در سرطان سرویکس پرداخته شده است، لکن توسعه بیشتر مدل در این ارتباط می‌تواند ضمن فراهم آوردن امکان مقایسه روش‌ها، مزایای استفاده از روش‌های شیمی‌درمانی (خصوصاً در وضعیت‌هایی که متاستاز رخ داده است) و مزایای استفاده از داروهای ترکیبی به منظور درمان سرطان سرویکس را مشخص و آشکارتر نماید. مدل توسعه‌یافته می‌تواند به عنوان یک روش و یا ابزار برای درک وضعیت‌های متفاوت سرطان سرویکس استفاده شود. این مدل پایه‌ای برای انجام تحقیقات بیشتر در زمینه رشد و درمان سرطان سرویکس می‌باشد. با این حال این تحقیق متذکر می‌شود که به منظور اعتبارسنجی و راستی آزمایی بیشتر، نیاز است خروجی‌های مدل با داده‌های اپیدمیولوژیک مقایسه شوند. در زیر پیشنهادهایی برای کارهای آینده مطرح شده است که البته نیازمند استفاده از دانش و یا دانش‌های مستخرج از پژوهش‌های بالینی است:

- پارامتری در خروجی مدل در نظر گرفته شود که میزان بقای بیمار را در هر وضعیت با توجه به گسترش تومور و

National Conference on Mathematics and Engineering Sciences with Applied Knowledge Approach; 2015 Dec 26-27; Tehran: Industrial Scientific Institute of Mobbakerane Bazare Asia; 2015. [In Persian]

2. Berek JS, Novak E. Berek & Novak's Gynecology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
3. Choobaz F. Common cancers of women. 4th National congress of the Iranian Society of Gynecological Oncology (IRSGO); 2012 Jun 19-21; Tehran: Milad hospital Conference Hall; 2012. [In Persian]
4. Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Ortendahl J, Kuntz KM, Goldie SJ, Salomon JA. Modeling human papillomavirus and cervical cancer in the United States for analyses of screening and vaccination. *Popul Health Metr* 2007;5:11. doi: 10.1186/1478-7954-5-11.
5. Kivuti-Bitok LW, McDonnell G, Abdul R, Pokhariyal, GP. System dynamics model of cervical cancer vaccination and screening interventions in Kenya. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2014; 12(26). doi.org/10.1186/1478-7547-12-26
6. Belfatto A, Riboldi M, Ciardo D, Cattani F, Cecconi A, Lazzari R, et al. Kinetic Models for Predicting Cervical Cancer Response to Radiation Therapy on Individual Basis Using Tumor Regression Measured in Vivo with Volumetric Imaging. *Technol Cancer Res Treat* 2016;15(1):146-58. doi: 10.1177/1533034615573796.
7. Rosen-Zvi M, Shpigelman L, Kalton A, Weissbrod O, Akindeinde S, Benefeldt S, et al. Estimating the Impact of Prevention Action: A simulation Model of Cervical Cancer Progression. *Stud Health Technol Inform* 2014;205:288-92.
8. Parkin DM. A computer simulation model for the practical planning of cervical cancer screening programmes. *British Journal of Cancer* 1985; 51(4): 551-68. doi: 10.1038/bjc.1985.78.
9. Kivuti-Bitok LW, Pokhariyal GP, McDonnell G, Abdul R. A Mathematical Model of Cervical Cancer in Kenya. *International Journal of Science and Research* 2015; 4(2): 458-65.
10. Goldie SJ, Diaz M, Kim SY, Levin CE, Van Minh H, Kim JJ. Mathematical Models of Cervical Cancer Prevention in the Asia Pacific Region. *Vaccine* 2008;26 Suppl 12:M17-29. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.06.018
11. Wilensky U. NetLogo. Version 5.0.5 [software]. Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling, Northwestern University; Evanston, IL. [cited 2020 Apr 19]. Available from: <http://ccl.northwestern.edu/netlogo/>
12. Bhatla N, Berek JS, Fredes MC, Denny LA, Grenman S, Karunaratne, K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;145(1):129-35. doi: 10.1002/ijgo.12749.
13. Wisconsin State Laboratory of Hygiene (WSLH). Negative for Intraepithelial Lesions or Malignancy (NILM). [cited 2020 Mar 10]. Available from: <http://www.slh.wisc.edu/clinical/cytology/resources-for-health-care-professionals/gynecologic-cytology-101/normal-cytology/>
14. Bergelin I, Valentin L. Normal cervical changes in parous women during the second half of pregnancy- a prospective, longitudinal ultrasound study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(1):31-8. doi: 10.1046/j.0001-6349.2001.00311.x.
15. Lingappanoor SH, Meesala V, Manupati GR, Yaragani P, Bachu B, Anchuri SS. Cervical Cancer, an Emerging Health Burden for Womenhood. *International Journal of Medical Science and Current Research* 2019; 2(3): 151-60.
16. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017.
17. Cospier P, Olsen JR, Siegel B, Dehdashti F, Schwarz JK, Grigsby PW. Cervical Tumor Volume Doubling Time: A Pilot Study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2015;93(3): 258-9.
18. Mizan Online News Agency. What is the difference between chemotherapy and radiotherapy? [cited 2020 Feb 14]. Available from: <https://www.mizanonline.com/fa/news/241393/> [In Persian]
19. Shen Y, Yang L, Wang Z. Treatment of early bulky cervical cancer with neoadjuvant paclitaxel, carboplatin and cisplatin prior to laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Oncol Lett* 2012; 3(3): 641-5. doi: 10.3892/ol.2011.529
20. Elmajjaoui S, Ismaili N, Kacemi HE, Kebdani T, Sifat H, Benjaafar N. Epidemiology and outcome of cervical cancer in national institute of Morocco. *BMC Women's Health* 2016; 16(62). doi: 10.1186/s12905-016-0342-2
21. Zharinov GM, Gushchin VA. The rate of tumor growth and cell loss in cervical cancer. *Vopr Onkol* 1989;35(1):21-5.

## Modeling and Simulation of Different Stages of Growth and Response to Treatment of Cervical Cancer

Asadi Nasrin<sup>1</sup>, Rahman Arash<sup>2\*</sup>, ShahMohamadi Dermani Fereshteh<sup>3</sup>

• Received: 6 Mar 2021

• Accepted: 8 Jun 2021

**Introduction:** Today, cancer is one of the health concerns in modern societies. Cervical cancer occurs when abnormal cells grow in the cervix. Cervical cancer is one of the fatal cancers in women. Computational models are suitable for simulating complex phenomena such as cancer. Studying cervical cancer through computer modeling and simulation is an effective way to investigate and predict tumor behavior and patients' response to treatment methods. The objective of this study was to develop a model to simulate the growth and treatment of cervical cancer and study it and analyze the process of chemotherapy in different stages of cervical cancer.

**Method:** In this research, library study and NetLogo software tool were used for modeling and simulation. First, the anatomy of the uterus, cervix, fallopian tubes, vagina, lymph nodes around the uterus, liver, and lungs was designed and modeled. Then, different stages of cervical cancer were modeled according to TNM system and based on the way the cancer cells spread, tumor growth and spread were simulated and investigated in each stage. The control of tumor by chemotherapy mechanism was also modeled.

**Results:** The model developed in this study provided the possibility of observing and investigating the growth and spread of tumor in different stages of cervical cancer. Predicting how the cervical tumor grows and behaves is one of the capabilities of the developed model.

**Conclusion:** This model can be used as an appropriate tool to understand different stages of cervical cancer.

**Keywords:** Cervical Cancer, Cervical Cancer Modeling, Cervical Cancer Simulation

• **Citation:** Asadi N, Rahman A, ShahMohamadi Dermani F. Modeling and Simulation of Different Stages of Growth and Response to Treatment of Cervical Cancer Journal of Health and Biomedical Informatics 2021; 8(2): 140-52. [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