УДК 004(519:616)
Информатика

Гурген ДАЛЛАКЯН
Российско-Армянский Университет
E-mail: dallakyangurgen@gmail.com

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРИЛОЖЕНИЯ МАТЕМАТИКИ В ОНКОЛОГИИ

Прикладная математика имеет огромный потенциал для применения в медицине рака. Математические модели выдвигают новые гипотезы для проверки, разработки оптимизированных графиков лечения и персонализации терапии. Тем не менее, эффективность использования этого потенциала все еще должна быть доказана для каждого типа рака. В данной работе мы обсуждаем как математические знания могут быть использованы для улучшения результатов лечения больных раком.

Ключевые слова: *прикладная математика, онкология, проблемы математической онкологии.*

G. Dallakyan

SOME ASPECTS OF USING MATHEMATICS IN ONCOLOGY

Applied mathematics and nonlinear sciences have an enormous potential for application in cancer. Mathematical models can be used to raise novel hypotheses to test, develop optimized treatment schedules and personalize therapies. However,.this potential is yet to be proven in real-world applications to specific cancer types. In this paper we discuss how we think mathematical knowledge may be better used to improve cancer patients' outcome.

Keywords: *applied mathematics, oncology; problems of mathematical oncology.*

Գ.Դալլաքյան

ՈՒՌՈՒՑՔԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ ՄԱԹԵՄԱՏԻԿԱՅԻ ԿԻՐԱՌՄԱՆ ՈՐՈՇ ԱՍՊԵԿՏՆԵՐ

Կիրառական մաթեմատիկան քաղցկեղի բժշկության մեջ օգտագործման հսկայական ներուժ ունի: Մաթեմատիկական մոդելները կարող են բարձրացնել նոր հիպոթեզներ՝ փորձարկելու և բուժման ժամանակացույցերը անհատականացնելու ուղղությամբ: Այնուհանդերձ, այդ ներուժի օգտագործման արդյունավետությունը քաղցկեղի յուրաքանչյուր տեսակի դեպքում դեռ կարիք ունի ապացուցման: Այս աշխատանքում մենք քննարկում ենք, թե ինչպես կարող են մաթեմատիկական գիտելիքները լավագույնս օգտագործվել քաղցկեղային հիվանդների բուժման արդյունքների բարելավման մեջ:

Բանալի բառեր՝ *Կիրառական մաթեմատիկա, օնկոլոգիա, մաթեմատիկական ուռուցքաբանության հիմնախնդիրները:*

§1. Онкология и математика: некоторые факты

Рак является основной проблемой здравоохранения в промышленно развитых странах и является второй по значимости причиной смерти после болезней сердца. Огромное количество ресурсов тратится каждый год на исследования рака, в результате чего есть небольшое, но устойчивое снижение уровня смертности от рака [1, 2]. На сегодня имеется широко распространенная обеспокоенность по поводу медленных темпов открытий в Биологии и их клинических применений.

Обычно биомедицинские исследования основываются на использовании экспериментальных моделей, которые имеют и сильные, и слабые стороны. Однако, математические модели описывают реальные системы посредством абстракции и математического формализма. Они содержат уравнения, пытающиеся описать поведение реальной системы с использованием реальных величин, которые должны быть описаны как математические переменные модели. Они обеспечивают экстраполяцию за пределы первоначально проанализированных ситуаций, позволяя исследователей делать количественные прогнозы, вывод механизмов, фальсификацию основных биологических гипотез и количественное описание отношений между различными компонентами системы. Применение математических моделей ограничено, потому что они не могут заменить экспериментальные результаты, полученные биомедицинскими моделями, такими как клеточные линии, или клинические испытания. Их преимущество перед экспериментами заключается в предоставлении более широкой картины, которая может помочь новым открытиям и даже решениям некоторых проблем онкологии. Более того, они могут улучшить клиническую помощь пациентам за счет расширения использования инструментов прикладной математики и включения этих подходов к биомедицинским моделям заболеваний (см., например, обзоры [3–12]).

Математические «динамические» модели уже вошли в основу многих теоретических предложений, таких, как: контроль роста опухоли [13–15], адаптивная терапия [16], метрономная [17, 18] или длительная [19] терапия, реализующая концепции эволюционной динамики [20–22], недарвиновская динамика [23], персонализация терапии [24–28]. Кроме того, определение количественных показателей заболевания, таких как новые биомаркеры визуализации, могут извлечь выгоду из использования математических идей [27, 29–31]. О первых учебниках, рассматривающих математическую онкологию как единый предмет можно узнать в работах [22, 32]. Кроме того, поиск слов „математическая онкология„ в базе данных Web of Science предоставляет более 6000 результатов. Таким образом, на основании такого большого количества результатов можно ожидать, что прикладная математика играет существенную роль в исследованиях онкологии. Простые математические модели, такие как модель LQ [33], используются для планирования лучевой терапии, и многие другие математические приложения скрыты в реконструкции изображений или в различных аспектах лучевой терапии.

§2. Некоторые причины ограниченного использования прикладной математики в онкологии

Разрыв между клиницистами и фундаменталистами трансляционных исследований

Термин *трансляционное исследование* [34] описывает все научные исследования, направленные на передачу основных открытий и новых методов диагностики, профилактики и лечения опухолей. Тем не менее, это двусторонний процесс, поскольку он также подразумевает брать результаты из клиники и создавать модели, чтобы понять эффективность медицинских вмешательств и улучшить их. Однако, как бы хорошо это ни звучало, существует ряд препятствий - научных, институциональных, культурных и связанные с политикой - ограничивают двунаправленный поток информации. Такую работу лучше всего проводить посредством мультидисциплинарного и междисциплинарного сотрудничества, которое трудно установить и поддерживать в современной действительности.

Экспериментальные исследователи и врачи не знают о потенциале математического моделирования

Для большинства людей, включая многих биологов и врачей, математические модели являются эзотерическим, таинственным научный инструментом. Частично это из-за мистики, которая окутывает многие математические методы, но также потому, что понятие и роль математических моделей плохо изучены. Тем не менее, нет ничего мистического или загадочного о математических моделях. При внимательном рассмотрении они оказываются здравым смыслом, которые сводится к расчету [35]. В любом случае, математика воспринимается учеными-медиками, за исключением кроме того, как метод для генерации академических проблем, а не способ решения реальных проблем. Может быть это отчасти из-за того, что биология возникла исторически из наблюдательной естественной истории в отличие от математики, которая является ее неотъемлемой частью. На самом деле, математика и физика, они оба выросли вместе. Напротив, математическая биология, присоединившись к биологии намного позже, является отличным учеником.

Исбистер и Бис [36] также обсудили, почему математические модели не получили широкое признание в фармакологии и онкологии. Они утверждают, что упоминание об фармакокинетическом и фармакодинамическом (PKPD) моделировании часто заставляет клиницистов и клинических фармакологов работать тихо и молча, не желая узнать о математике и понимать сложности. Индивидуальное дозирование, оптимальный дизайн исследования и механистические модели физиологических процессов все "слишком сложны".

Прикладные математики сильно не заботятся о приложениях

Большинство математических исследователей работают в университетах или академических исследовательских центрах. Это также относится и к тем, кто работает над математическим анализом моделей онкологии. Обычно это означает, что их работа оценивается их публикацией в математических журналах (в целом, чем чаще, тем лучше). В этом контексте, практическая

значимость результата не является критерием совершенства, а- отвлечением от времени академически полезной деятельности. Морис Клайн написал: что же тогда должны делать профессора, особенно молодые люди кому еще предстоит заработать звание, опубликоваться? Очевидный ответ - выбрать специальность в чистой математике и придумать проблемы, которые можно решить [37].

Математика, как и другие науки, значительно расширилась, и большинство математиков вынуждены сосредоточиться на ограниченных территориях, чтобы быть в курсе творений других людей и производить новые собственные результаты. Подготовка математиков, которая проводится профессорами, которые сами являются специалистами в узких областях, следует по тому же курсу. Таким образом, студенты становятся экспертами (и ограничиваются) инструментами, предназначенными для работы с конкретными типами проблем. В некотором смысле они могут быть «заперты» в работе над проблемами, которые могут быть решены используя эти инструменты.

Чрезмерное упрощение проблемы (или упущение сути)

Использование простых математических моделей не означает упрощение понятия рака. Рак является сложным заболеванием, включающим много разных элементов [38], т.е. рак - это не отдельное заболевание, а семейство болезней. Чтобы действительно быть полезным, математические модели могут сосредоточиться на конкретных типах опухолей или конкретных характеристиках опухоли. Кроме того, клиническое ведение рака обычно включает сотрудничество нескольких медицинских отделений. Патологи анализируют биопсию и ставят окончательные диагнозы. Радиологи изображают опухоль, чтобы показать его местоположение и расширение, помогая планировать лечение и / или контролировать его реакцию на терапию. Медицинские онкологи используют химиотерапию для уничтожения, нейтрализации или предотвращения распространения опухолевых клеток. Радиационные онкологи используют ионизирующее излучение (внешнее или внутреннее) для той же цели при поддержке медицинских физиков, обычно отвечающих за распределение излучения и вопросы дозирования. Хирурги, общие или специализированные, стараются искоренить как можно больше болезней и обеспечить опухолевую ткань для гистологических и генетический анализов. Ядерная медицина участвует в использовании ядерных изотопов для изображения не только функции, но и метаболизм опухоли и статус пролиферации. Наконец, другие медицинские специалисты работают над определенными видами рака в зависимости от их местоположения.

Такое сложное заболевание нельзя полностью описать слишком простыми моделями. На самом деле, это один из основных критических замечаний, сделанные биологами в отношении математических моделей. Они, как правило, обучены учитывать все сложности системы; однако математический разработчик модели должен попытаться интегрировать необходимые знания в упрощенные, но не тривиальные модели, чтобы понять основы.

Фокус не на актуальные проблемы

Более актуальным, чем математическая модель, которой будут использоваться, является определение конкретного вопроса, на который нужно ответить с помощью модели. Это основной вопрос, где сотрудничество

онкологов необходимо, если мы хотим оказать влияние на клиническое ведение пациентов. Онколог знает конкретный тип рака и соответствующий вопрос для любого конкретного пациента: какое лечение я должен попробовать в первую очередь? Как мне совместить

терапии? Какой пациент должен получать каждую терапию и в какой дозе? Как я могу комбинировать разные методы, чтобы понять, что происходит? Это примеры действительно актуальных вопросов, те, которые имеют ответ, могут привести к реальному прогрессу в онкологии.

Конечно, не каждый связанный с раком вопрос может быть решен с помощью математической модели. Нахождение правильного один из них - результат дискуссий между учеными-биомедиками и математиками. Интересно то, что большинство математических публикаций, мотивированных онкологией, посвящено анализу (существование, единственность, свойства решений) уже существующих (а иногда и бесполезных) моделей, чем разработке ключевых инструментов для решения клинически мотивированных вопросов. Из-за огромного количества различных типов рака, для любого моделирования, не основанного на соответствующих вопросах, очень трудно руководить терапевтическим достижением.

Джон Синж написал: «Природа выбрасывает огромные проблемы, но они никогда не достигнут математика. Он может сидеть в своей башне из слоновой кости, ожидая врага с арсеналом оружия, но враг никогда не будет подойди к нему. Природа не предлагает ему проблем, готовых сформулировать. Их надо откопать киркой и лопатой, и тот, кто не испачкает руки, никогда не увидит их» [39].

Проблема финансирования

Проекты в области математической онкологии должны быть действительно междисциплинарными, чтобы быть полезными. Тем не менее, во многих странах значительное количество заявок может сделать проекты «слишком практичными» для математического финансирования. Кроме того, значительное содержание математики может сделать проект слишком теоретическим для программ клинического финансирования или слишком нестандартным для программ, ориентированных на биологию. Как и у многих междисциплинарных областей, проекты в области математической онкологии могут недооцениваться и не финансироваться [40]. Это может мешать успешным ученым выйти из зоны комфорта более классических исследований и попасть в это перспективное поле.

Что касается фармацевтической промышленности, она давно признала необходимость количественного понимания основных путей открытия лекарств и клинической разработки [41]. Это включает в себя использование системной биологии, моделирование и симуляция как новые инструменты, потенциально повышающие эффективность и продуктивность развития нового препарата. Однако первоначальные интересы прикладных математиков и фармацевтических компаний обычно расходятся. Необходимо много общения, чтобы инициировать проекты, представляющие интерес для обеих общин, и что еще более важно, с больными раком.

В целом, математические исследования очень дешевы по сравнению с большинством других экспериментальных областей. Ожидается, что огромные

инвестиции в биомедицинских исследованиях будут иметь отдачу больших масштабов, даже при скромных применениях математически. Тот факт, что математические модели являются динамическими, интерактивными и потенциально способными описывать явления, которые трудно имитировать в искусственных моделях животных, может привести к существенным сбережениям и больших выгод для пациентов.

§3. Что можно ожидать от математики

Выдвижение и проверка гипотез

В качестве примера в нейроонкологии мы хотели бы привести пример из модели [42], которая предположила, что некоторые измерения геометрии опухоли, полученные из постконтрастных, T1-весовых изображений, обеспечит оценки для скорости проникновения и агрессивности опухоли. Используя ретроспективные данные, прогнозы были подтверждены в работе [27]. Эти новые меры (или биомаркеры визуализации использующие медицинскую терминологию), оказались мощными предикторами выживаемости, лучше, чем классические, более «разумные» переменные, такие как объем опухоли. Они также были признаны полезным в прогнозировании антиангиогенной терапии до начала лечения [43]. Наконец, мы хотели бы упомянуть [44], где предполагалось, что комбинация антиоксидантов с цитотоксической терапией может обеспечить существенную выгоду выживания. Эта математическая модель была апробирована на микрофлюидных чипах [45, 46], предсказания признаны обоснованными в экспериментах на клеточных линиях и на животных моделях [47].

Персонализация терапии

Персонализированная медицина направлена на разделение пациентов на разные группы с помощью медицинских решений, практик и вмешательств, адаптированные к конкретному пациенту на основе их прогнозируемого ответа или риска болезни. Для описания этой концепции следующие термины: персонализированная медицина, точная медицина, стратифицированная медицина и медицина P4 взаимозаменяют друг друга.

Конечной целью философии персонализации могут быть математические модели, обеспечивающие «in silico» [48, 49] ответ на вопрос: что следует делать. Примером этого может служить нетривиальная лучевая терапия найденная в работе [50] для повышения эффективности лечения опухоли головного мозга. Используя свою модель, авторы определили два режима доставки, которые, по прогнозам, значительно улучшат эффективность за счет использования динамической нестабильности радио-устойчивости. Эти режимы привели к превосходному выживанию у мышей. Однако для подбора шестнадцати параметров модели потребовалось изучить ответ на многих идентичных мышей. Очевидно, что эти результаты не могут быть напрямую переведены в клиники, так как обычно нет копий среди данных пациентов. Однако, если «in-silico» когда-либо будут доступны близнецы, они могут предоставить способ оптимизировать даже классические методы лечения, чтобы добиться существенного улучшения выживаемости [51].

Выводы: зачем нужны математики в войне с раком

Единственный способ развивать успешное междисциплинарное сотрудничество - это создавать и развивать коммуникативные и интерактивные платформы, позволяющие проводить регулярные встречи математиков, врачей и / или биомедицинских ученых. Математику это может помочь получить необходимые знания для понимания сложности изучаемых проблем и объема имеющихся данных, а также изучения медицинского языка. Для клиницистов и ученых-биологов это необходимо для понимания потенциала математических инструментов, что может ускорить доклинические и клинические испытания. Хотя ситуация меняется, но пока еще есть только небольшой перекрестный разговор между клиницистами и биологами и их математическими коллегами.

Несмотря на то, что тратятся миллиарды долларов, и лучшие в мире мозгов трудятся над этим, проблема лечения рака не преодолен. Поэтому нужны разные подходы, дополняющие классические. Одним из них может быть расширение использования инструментов, предлагаемых прикладной математикой и нелинейными науками. Математики имеют уникальный набор навыков, которые могут быть очень полезными, даже необходимыми, в войне с раком. Они понимают сложные системы как нелинейные, так и стохастические, они действительно осознают, что требуется для предъявления причинно-следственных связей, и понимают, что «сокращение» системы может быть лучшим способом справиться с ней без потери важной информации.

Возможно, настало время собрать вместе математиков и исследователей рака для создания новых возможностей отодвинуть лечение от традиционных статических и линейных подходов к биологии опухолей. Надеемся, что в результате их синхронной работы может появиться новое поколение исследователей и клиницистов, которые естественным образом будут чувствовать потребность друг в друге и объединении сил за победу в борьбе против рака.

References

[1] R. L. Siegel, K. D. Miller and A. Jemal, (2016), Cancer Statistics, 2016, CA: A Cancer Journal for Clinicians, 66, No 1, 7-30. doi 10.3322/caac.21332

[2] G. Gigerenzer et al., (2007), Helping Doctors and Patients Make Sense of Health Statistics, Psychological Science in the Public Interest, 8, No 2, 53-96. doi 10.1111/j.1539-6053.2008.00033.x

[3] H. M. Byrne, (2010), Dissecting cancer through mathematics: from the cell to the animal model, Nature Reviews Cancer, 10, 221-230. doi 10.1038/nrc2808

[4] P. M. Altrock, L. L. Liu and F. Michor, (2015), The mathematics of cancer: integrating quantitative models, Nature Reviews Cancer, 15, 730-745. doi 10.1038/nrc4029

[5] Alexander R. A. Anderson and V. Quaranta, (2008), Integrative mathematical oncology, Nature Reviews Cancer, 8, 227-234. doi 10.1038/nrc2329

[6] L. B. Edelman, J. A. Eddy and N. D. Price, (2010), In silico models of cancer, Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems

Biology and Medicine, 2, No 4, 438-459. doi 10.1002/wsbm.75
[7] Thomas S. Deisboeck et al., (2011), Multiscale Cancer Modeling, Annual Review of Biomedical Engineering, 13, 127-155. doi https://dx.doi.org/10.1146%2Fannurev-bioeng-071910-124729
[8] J. Clairambault, (2011), Optimizing cancer pharmacotherapeutics using mathematical modeling and a systems biology approach, Personalized Medicine, 8, No 3, 271-286. doi 10.2217/pme.11.20
[9] T. Jackson, N. Komarova and K. Swanson, (2014), Mathematical Oncology: Using Mathematics to Enable Cancer Discoveries, American Mathematical Monthly, 121, No 9, 840-856. doi 10.4169/amer.math.monthly.121.09.840
[10] X. L. Li et al., (2015), Integrating Multiscale Modeling with Drug Effects for Cancer Treatment, Cancer Informatics, 14 (Suppl 5), 21-31. doi 10.4137%2FCIN.S30797
[11] F. Azuaje, (2016), Computational models for predicting drug responses in cancer research, Briefings in Bioinformatics, 1-10. doi 10.1093/bib/bbw065
[12] R. Gallasch et al., (2013), Mathematical models for translational and clinical oncology, Journal of Clinical Bioinformatics, 3, No 23, 1-8. doi 10.1186/2043-9113-3-23
[13] R. A. Gatenby, (2009), A change of strategy in the war on cancer, Nature, 459, 508-509. doi 10.1038/459508a
[14] B. Oronsky et al., (2015), The war on cancer: a military perspective, Frontiers in Oncology, 4, Article 387, 1-5. Doi 10.3389/fonc.2014.00387
[15] A. R. Akhmetzhanov and M. E. Hochberg, (2015), Dynamics of preventive vs post-diagnostic cancer control using low-impact measures, eLIFE, 4:e06266, 1-27. doi 10.7554/eLife.06266.001
[16] R. A. Gatenby et al., (2009), Adaptive Therapy, Cancer Research, 69, No 11, 4894-4903. doi 10.1158/0008-5472.CAN- 08-3658
[17] S. Benzekry et al., (2015), Metronomic reloaded: Theoretical models bringing chemotherapy into the era of precision medicine, Seminars in Cancer Biology, 35, 53-61. doi 10.1016/j.semcancer.2015.09.002
[18] N. André, M. Carré and E. Pasquier, (2014), Metronomics: towards personalized chemotherapy?, Nature Reviews Clinical Oncology, 11, 413-431. doi 10.1038/nrclinonc.2014.89
[19] V. M. Pérez-García and L. A. Pérez-Romasanta, (2016), Extreme protraction for low-grade gliomas: theoretical proof of concept of a novel therapeutical strategy, Mathematical Medicine and Biology, 33, No 3, 253-271. Doi 10.1093/imammb/dqv017
[20] Y. Iwasa and F. Michor, (2011), Evolutionary Dynamics of Intratumor Heterogeneity, PLoS ONE, 6, No 3, e17866. Doi 10.1371/journal.pone.0017866
[21] B. Stransky and S. J. de Souza, (2013), Modeling tumor evolutionary dynamics, Frontiers in Physiology, 3, Article 480, 1-6.

doi 10.3389/fphys.2012.00480
[22] D. Wodarz and N. L. Komarova, (2014), Dynamics of Cancer. Mathematical Foundations of Oncology, World Scientific, Singapore.
[23] A. O. Pisco et al., (2013), Non-Darwinian dynamics in therapy-induced cancer drug resistance, Nature Communications, 4, Article 2467, 1-11. doi 10.1038/ncomms3467
[24] S. Prokopiou et al., (2015), A proliferation saturation index to predict radiation response and personalize radiotherapy fractionation, Radiation Oncology, 10, No 159, 1-8. doi 10.1186/s13014-015-0465-x
434 Víctor M. Pérez-García et al. Applied Mathematics and Nonlinear Sciences 1(2016) 423–436
[25] A. L. Baldock et al., (2014), Patient-Specific Metrics of Invasiveness Reveal Significant Prognostic Benefit of Resection in a Predictable Subset of Gliomas, PLoS ONE, 9, No 10, e99057. doi 10.1371/journal.pone.0099057
[26] R. Rockne et al., (2010), Predicting the efficacy of radiotherapy in individual glioblastoma patients in vivo: a mathematical modeling approach, Physics in Medicine and Biology, 55, No 12, 3271-3285. doi 10.1088/0031-9155/55/12/001
[27] J. Pérez-Beteta et al., (2016), Glioblastoma: does the pre-treatment geometry matter? A postcontrast T1 MRI-based study, European Radiology, 1-9. doi 10.1007/s00330-016-4453-9
[28] Y. Hirata et al., (2012), Mathematically modelling and controlling prostate cancer under intermittent hormone therapy, Asian Journal of Andrology, 14, No 2, 270-277. doi 10.1038/aja.2011.155
[29] D. Molina et al., (2016), Tumor heterogeneity in glioblastoma assessed by MRI texture analysis: a potential marker of survival, British Journal of Radiology, 89, No 1064. doi 10.1259/bjr.20160242
[30] V. Kumar et al., (2012), Radiomics: the process and the challenges, Magnetic Resonance Imaging, 30, No 9, 1234- 1248. doi 10.1016/j.mri.2012.06.010
[31] F. Davnall et al., (2012), Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice?, Insights into Imaging, 3, No 6, 573-589. doi 10.1007/s13244-012-0196-6
[32] Y. Kuang, J. D. Nagy and S. E. Eikenberry, (2016), Introduction to Mathematical Oncology, Chapman & Hall/CRC Mathematical and Computational Biology.
[33] M. C. Joiner and A. van der Kogel, (2009), Basic Clinical Radiobiology, CRC Press.
[34] J. A. Hobinet et al., (2012), Engaging basic scientists in translational research: identifying opportunities, overcoming obstacles, Journal of Translational Medicine, 10, No 72. doi 10.1186/1479-5876-10-72
[35] I. D. J. Bross, (1981), Scientific Strategies to Save Your Life:

A Statistical Approach to Primary Prevention, Marcel Dekker, New York.
[36] G. K. Isbister and R. Bies, (2014), Pharmacometrics: so much mathematics and why planes achieve their destinations with almost perfect results . . . , British Journal of Clinical Pharmacology, 79, No 1, 1-3. doi 10.1111/bcp.12514
[37] M. Kline, (1973), Why Johnny can't add: the failure of the new math, St. Martin's Press, New York.
[38] D. Hanahan and R. A. Weinberg, (2011), Hallmarks of Cancer: The Next Generation, Cell, 144, No 5, 646-674. Doi 10.1016/j.cell.2011.02.013
[39] J. L. Synge, (1944), Focal Properties of Optical and Electromagnetic Systems, The American Mathematical Monthly, 51, No 4, 185-200. doi 10.2307/2305772
[40] L. Bromham, R. Dinnage and X. Hua, (2016), Interdisciplinary research has consistently lower funding success, Nature, 534, 684-687. doi 10.1038/nature18315
[41] R. Krishna, H. G. Schaefer and O. J. Bjerrum, (2007), Effective integration of systems biology, biomarkers, biosimulation and modelling in streamlining drug development, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 31, No 1, 62-67. doi 10.1016/j.ejps.2007.02.003
[42] D. Molina et al., (2016), Geometrical Measures Obtained from Pretreatment Postcontrast T1 Weighted MRIs Predict Survival Benefits from Bevacizumab in Glioblastoma Patients, PLoS ONE, 11, No 8, e0161484. doi 10.1371/journal. pone.0161484
[43] A. Martínez-González et al., (2015), Combined therapies of antithrombotics and antioxidants delay in silico brain tumour progression, Mathematical Medicine and Biology, 32, No 3, 239-262. doi 10.1093/imammb/dqu002
[44] J. M. Ayuso et al., (2015), An in vitro model for glioblastoma using microfluidics: Generating pseudopalisades on a chip, Cancer Research, 75, No 23: Abstract nr B04. doi 10.1158/1538-7445.BRAIN15-B04
[45] J. M. Ayuso et al., (2016), Glioblastoma on a microfluidic chip: Generating pseudopalisades and enhancing aggressiveness through thrombotic events, to appear in Neuro-Oncology.
[46] J. Frontiñán et al., (2016), Coenzyme Q10 sensitizes human glioblastoma cells to radiation and temozolomide by inhibiting catalase activity, lactate and glutathione synthesis, preprint.
[47] P. M. Enriquez-Navas et al., (2016), Exploiting evolutionary principles to prolong tumor control in preclinical models of breast cancer, Science Translational Medicine, 8, No 327. doi 10.1126/scitranslmed.aad7842
[48] H. L.P. Harpold, E. C. Alvord and K. R. Swanson, (2007), The Evolution of Mathematical Modeling of
Glioma Proliferation and Invasion, Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 66, No 1, 1-9. doi

10.1097/nen.0b013e31802d9000
[49] C. H. Wang et al., (2009), Prognostic Significance of Growth Kinetics in Newly Diagnosed Glioblastomas Revealed by Combining Serial Imaging with a Novel Biomathematical Model, Cancer Research, 69, No 23, 9133-9140. Doi 10.1158/0008-5472.CAN-08-3863
[50] K. Leder et al., (2014), Mathematical modeling of PDGF-driven glioblastoma reveals optimized radiation dosing schedules, Cell, 156, No 3, 603-616. doi 10.1016/j.cell.2013.12.029
[51] http://cordis.europa.eu/project/rcn/110724_en.html

Հոդվածը տպագրության է երաշխավորել խմբագրական կոլեգիայի անդամ, ֆ.մ.գ.թ. Գ.Հ.Սահակյանը: