

Uniwersytet Wrocławski
Wydział Fizyki i Astronomii

Joanna Wicher

Szorstkość powierzchni guzów nowotworowych oraz klastrów
w modelu Edena.

Roughness of the interface of cancerous tumors and clusters
of the Eden growth model.

Praca licencjacka na kierunku
Fizyka Komputerowa

Opiekun
dr hab. Maciej Matyka

Wrocław, 2019

Spis treści

1	Nowotwory	5
1.1	Podział nowotworów	5
1.2	Problemy w rozpoznawaniu nowotworów	6
2	Szorstkość powierzchni	7
3	Szorstkość tkanek nowotworowych	9
4	Model Edena	12
4.1	Algorytm modelu Edena	13
4.2	Wzrost w czasie klastrów modelu Edena w wymiarze $d=2$ oraz $d=3$. .	14
5	Szorstkość klastrów modelu Edena	16
6	Podsumowanie	18

Streszczenie

Fizyka to nauka zajmująca się strukturą materii i interakcjami między podstawowymi składnikami obserwowalnego wszechświata. Z fizyką ściśle łączą się nauki przyrodnicze, w tym również medycyna. Zastosowanie fizyki w rozwoju nauk medycznych jest olbrzymie. Prowadzone działania pozwalają na wykrycie wielu chorób, w tym również chorób nowotworowych. Jednym z najtrudniejszych wyzwań medycyny jest wyjaśnienie podstawowych mechanizmów wzrostu nowotworów. W ciągu ostatnich lat podjęto wiele prób otrzymania modelu matematycznego, który pozwoliłby na wyjaśnienie i opisanie patogenezy nowotworów. W badaniach [A. Brú, J. M. Pastor, I. Fernand, S. Melle and I. Brú *Super-Rough Dynamics on Tumor Growth*, Physical Review Letters 81 (1998)] można nie tylko ocenić stan zdrowia pacjenta, ale także otrzymać informacje o strukturze narządów oraz tkanek żywego organizmu. Na podstawie artykułu i otrzymanych w nim wartości wykładnika szorstkości α , można scharakteryzować dynamikę wzrostu guzów, a następnie określić główne mechanizmy fizyczne odpowiedzialne za procesy ich wzrostu. W mojej pracy, zaimplementowałam w języku C++ algorytm modelu Edena, który polega na losowym osadzaniu się i agregacji cząstek. Na tej podstawie obliczyłam wartości wykładnika szorstkości α modelu. Następnie obliczyłam wykładnik szorstkości dla zdigitalizowanego obrazu zmian nowotworowych w piersi, wykonanych za pomocą rezonansu magnetycznego MRI (użyłam danych z literatury). W oparciu o otrzymane wartości porównałam wykładniki szorstkości, a następnie, po dokonanej przeze mnie analizie, odpowiedziałam na pytanie, w jakim stopniu model Edena może symulować dynamikę wzrostu zmian nowotworowych.

Abstract

Physics is a science which studies the structure of matter and how the basic components of the universe influence each other. Natural sciences, including medicine, are associated with physics. The use of physics in the development of medical sciences is enormous. Managing activities to detect many diseases, including cancer. One of the most difficult challenges of medicine is to explain the principles of cancer growth. In recent years, many attempts have been made to obtain a mathematical model that would explain and describe the pathogenesis of cancer. In research [A. Brú, JM Pastor, I.Fernand, S.Melle and I.Brú textit Super-Rough Dynamics on Tumor Growth, Physical Review Letters 81 (1998)], in which elements of physics are used, you can not only assess the state of health patient, but also available information about the structure on devices and tissue of a living organism. Based on the article and the roughness exponent α obtained in it, one can characterize the dynamics of tumor growth, and then consider the main physical mechanisms responsible for their growth processes. In my work, I implemented the Eden model algorithm in C++, which consists of random deposition and aggregation of particles. On this basis, I calculated the roughness exponent α for this model. Next, I calculated the roughness exponent for a digitized image of breast cancer lesions made using MRI magnetic resonance imaging (I used literature data). Based on the obtained values, I compared roughness exponents, and then, after my analysis, I adjusted to the question whether the Eden model can simulate the growth dynamics of cancerous changes.

1 Nowotwory

Nowotwór to nieprawidłowa tkanka rozrastająca się w nadmiarze i w sposób nieskoordynowany z innymi tkankami.

Prawidłowe funkcjonowanie organizmu oparte jest na ciągłych i dynamicznych zmianach, za które odpowiada ludzkie DNA. Na podstawie informacji genetycznych komórki dzielą się, wytwarzają białka, ulegają apoptozie (programowana śmierć komórki) i są zastępowane nowymi komórkami. Główny mechanizm transformacji nowotworowej polega na zaburzeniach w zapisie i odczytu komórkowego DNA. Prowadzi to do niekontrolowanych procesów wzrostu, zaburzenia różnicowania się i dojrzewania komórek organizmu. Powoduje to nadmierną proliferację (rozmnażanie się) komórek i powstanie guza - masy zdolnej do niszczenia tkanek poprzez inwazyjny wzrost oraz rozprzestrzenianie się tj. tworzenia przerzutów. W rezultacie organizm jest wyniszczany, przechodzi zmiany metaboliczne, zaburzenia odporności.

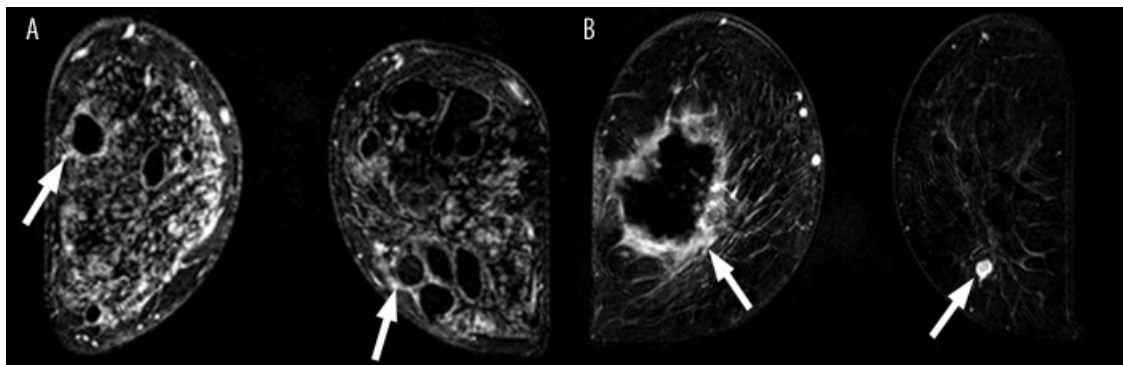
1.1 Podział nowotworów

Zmiany nowotworowe można podzielić na łagodne (niezłośliwe) i złośliwe.

- Nowotwór łagodny to zmiana chorobowa, która nie rozprzestrzenia się, nie nacieka otaczających tkanek, narządów. Rośnie powoli, ma określone granice. Łagodne guzy mogą zagrażać życiu, ponieważ wywierają nacisk na normalną tkankę np. guz mózgu uciskając na tkankę mózgową i czaszkę, powoduje obrzęk mózgu, a tym samym zakłóca normalne funkcjonowanie. Większość łagodnej tkanki powstaje z tkanek danego narządu objętego guzem.
- Nowotwór złośliwy to zmiana chorobowa, którą można sklasyfikować, jako pierwotną lub wtórną. Pierwotne nowotwory rozwijają się w miejscu powstania. Na przykład pierwotne guzy mózgu zaczynają się w samym mózgu i mogą być złośliwe lub łagodne. Nazywa się je w oparciu o typy komórek, które zawierają lub w zależności od części mózgu, w której się zaczynają. Na przykład nowotwory pochodzące z komórek glejowych nazywane są glejakami. Natomiast nowotwory wtórne rozprzestrzeniają się na inne tkanki lub narządy, mają one nieregularne granice. Na przykład wtórne guzy mózgu są wywoływane przez komórki nowotworowe, które zaczynają się w części ciała innej niż ośrodkowy układ nerwowy (OUN), a następnie atakują go. Guzy te noszą nazwę typu nowotworu, który atakuje tkankę mózgową. Różnorodność biologiczna tych guzów bardzo utrudnia ich klasyfikację.

Cecha	Nowotwory łagodne	Nowotwory złośliwe
Szybkość wzrostu	powolny	szybki
Ograniczenie	równe i ostre	nieostre i nierówne
Naciekanie tkanek	nie nacieka	występuje
Wznowa	nie ma	są
Wniknie do naczyń krwionośnych	nie ma	jest
Przerzuty	nie ma	są
Budowa histologiczna	zbliżona do tkanki prawidłowej	różni się od tkanki prawidłowej
Wpływ na organizm	często nieuchwytny	wyraźny, zwłaszcza w zaawansowanym procesie nowotworowym

Tabela 1: Cechy różniące nowotwory łagodne od złośliwych



Rysunek 1: Zdjęcia piersi wykonane metodą rezonansu magnetycznego (MRI), które przedstawiają (A) - torbiel - zmiana łagodna: kształt regularny, owalny, zarys ostry. (B) - zmiana złośliwa: kształt nieregularny, zarys nieostry. Źródło [10].

1.2 Problemy w rozpoznawaniu nowotworów

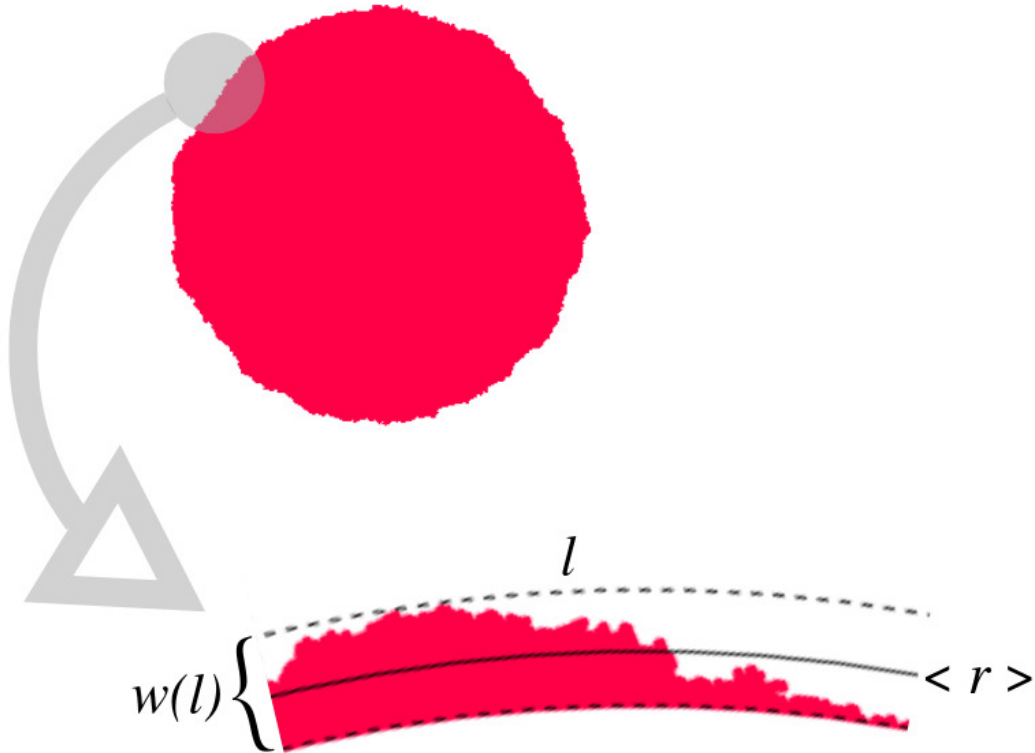
Nowotwory złośliwe rosną w różnym tempie, naciekają okoliczne tkanki. Komórki złośliwe nie wykazują podobieństwa do prawidłowych komórek. Ze względu na różnorodność biologiczną trudno je scharakteryzować. Bez badania histopatologicznego tkanki nowotworowej, nie ma możliwości określenia rodzaju guza nowotworowego i cech jego złośliwości. Zastosowanie w badaniach diagnostycznych analizy szorstkości powierzchni zmiany nowotworowej pozwoli bardziej dokładnie określić rodzaj oraz cechy patologiczne zmiany. Do badań można również zastosować model Edena, wykorzystując go do symulacji wzrostu guza i analizy jego budowy.

2 Szorstkość powierzchni

Cechą charakterystyczną różnego rodzaju powierzchni jest ich szorstkość. Powierzchnia tkanek i narządów jako systemów morfologiczno funkcjonalnych, również może być scharakteryzowana przez tę właściwość. Szorstkość jest kwantyfikowana (określana ilościowo) jako odchylenie w kierunku wektora normalnego powierzchni od jej idealnej formy. Jeśli te odchylenia są duże, powierzchnia jest szorstka, jeśli są małe, powierzchnia jest gładka. Szorstkość może być użytecznym pomiarem nieregularności powierzchni guzów nowotworowych [1], [4]. Jest analizowana jako funkcja długości łuku l i czasu t . Funkcja ta nazywana jest *szerokością powierzchni* $w(l, t)$. Jest zdefiniowana jako średnia kwadratowa odchylen powierzchni od jej średniej wartości i jest określona przez relację [1]:

$$w(l, t) = \left\{ \frac{1}{l} \sum_{r_i \in l} [r_i(t) - \langle r_i \rangle_l]^2 \right\}_L^{1/2} \quad (1)$$

gdzie r_i to odległość od środka masy klastra do punktu i na powierzchni, $\langle r_i \rangle$ to średni promień danego wycinka klastra o długości łuku l . Wyrażenie $\langle \dots \rangle_l$ oznacza średnią lokalną na odcinku okręgu (łuk o długości l), natomiast $\{ \dots \}_L$ oznacza średnią po odcinkach wzdłuż całego klastra.



Rysunek 2: Reprezentacja szerokości powierzchni $w(l)$ wycinka danego klastra w określonej chwili czasu t .

Szorstkowość powierzchni rośnie wykładniczo z czasem aż do osiągnięcia czasu skrzyżowania, nazywanego również czasem nasycenia t_x [5]:

$$w(l, t) \sim t^\beta, \quad [t < t_x]. \quad (2)$$

Wykładnik β jest nazywany *wykładnikiem wzrostu*, charakteryzuje zależność od czasu dynamikę procesu szorstkowania. Wzrost zależności (2) dla danej szerokości nie trwa w nieskończoność – następuje nasycenie, podczas którego szerokość osiąga wartość nasycenia. Wraz ze wzrostem l , zwiększa się również szerokość nasycenia, a zależność jest zgodna z:

$$w(l) \sim l^\alpha, \quad [t \gg t_x], \quad (3)$$

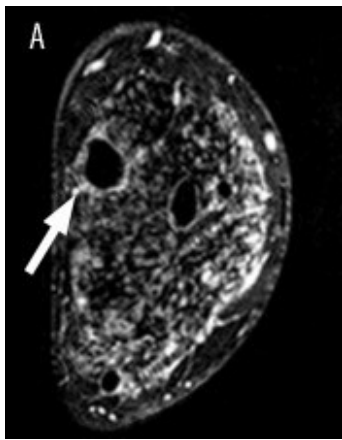
gdzie α to *wykładnik szorstkości*, który charakteryzuje szorstkość nasyczonej powierzchni. Czas nasycenia t_x jest czasem, w którym interfejs przechodzi od zachowania zgodnego ze wzorem (2) do zachowania zgodnego z (3) i zależy od rozmiaru systemu,

$$t_x \sim l^z, \quad (4)$$

gdzie z jest nazywane *wykładnikiem dynamicznym*. Określa zależność między wartością szorstkości wywołaną wzrostem a szybkością osadzania się kolejnych komórek danego systemu. W dalszej części zajmę się wyznaczeniem wykładnika szorstkości α ze wzoru (3), którego wartość ilościowo charakteryzuje chropowatość granic guza [1], [4].

3 Szorstkość tkanek nowotworowych

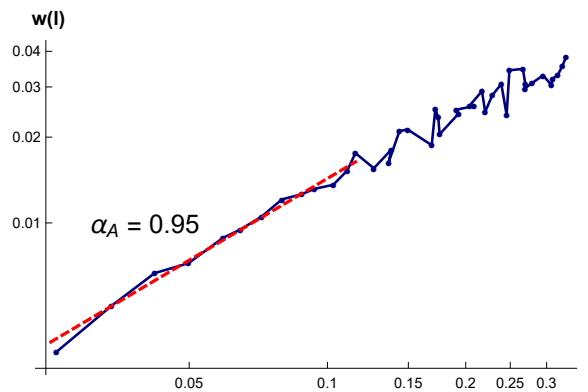
Analiza szorstkości może być wykorzystywana do opisu tkanek nowotworowych [4]. Na podstawie zdjęć wykonanych metodą rezonansu magnetycznego (MRI) [10], które przedstawiają pierś ze zmianą łagodną (A) - kształt regularny, owalny, zarys ostry; oraz ze zmianą złośliwą (B) - kształt nieregularny, zarys nieostry, uzyskałam dane o geometrii nowotworów. Użyłam do tego narzędzia WebPlotDigitizer [13], które pozwoliło mi na ręczne oznaczenie odpowiednich punktów na obrazach. Wykorzystując otrzymane dane oraz zależności (1), (3) mogłam wygenerować wykres szerokości powierzchni $w(l)$ od łuku o długości l i obliczyć wykładnik szorstkości α . Dopasowanie funkcji do danych fluktuacyjnych powierzchni wynika z prawa skalowania podanego w równaniu (3).



(a) MRI piersi ze zmianą łagodną (A).
Źródło [10]

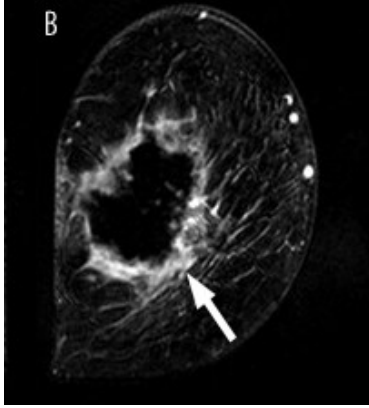


(b) Zdigitalizowany kontur zmiany łagodnej [13]

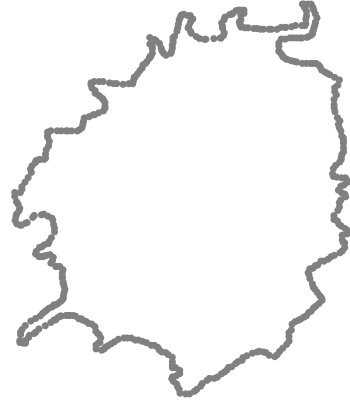


(c) Wykres zależności szorstkości powierzchni $w(l)$ zmiany łagodnej od łuku o długości l ; $\alpha=0.95$

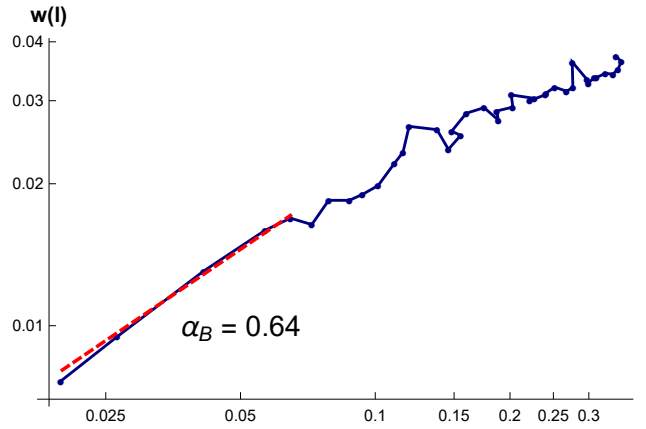
Rysunek 3



(a) MRI piersi ze zmianą złośliwą (B).
Źródło [10]



(b) Zdigitalizowany kontur zmiany złośliwej [13]



(c) Wykres zależności szorstkości powierzchni $w(l)$ zmiany złośliwej od łuku o długości l ; $\alpha = 0.64$

Rysunek 4

Dla piersi ze zmianą łagodną wykładnik α_A wynosi 0.95, natomiast dla piersi ze zmianą złośliwą $\alpha_B = 0.64$. Chciałabym wykonać również obliczenia dla obrazów MRI (rys. 1) w różnych chwilach wzrostu zmian nowotworowych. To pozwoliłoby mi na otrzymanie dokładniejszych wyników. Mogłabym jednoznacznie stwierdzić jaka wartość wykładnika szorstkości jest charakterystyczna dla zmiany łagodnej, a jaka dla zmiany złośliwej. Na podstawie zdjęć: rys. 3a oraz rys. 4a nie jestem w stanie dokładnie określić, w jakim momencie zaawansowania choroby zostały one wykonane. Nie wiem, czy α_A oraz α_B charakteryzują powierzchnię zmiany nowotworowej, dla której szerokość $w(l, t)$ oraz czas wzrostu t osiągają wartość nasycenia.

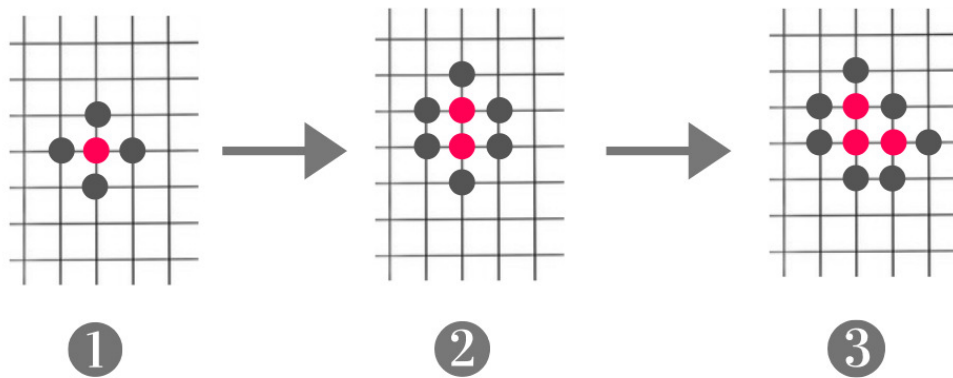
W oparciu o wyliczone przeze mnie wartości wykładnika szorstkości stwierdziłam, że stopień złośliwości lub nie nowotworu wpływa na wartości wykładnika α . Otrzymana wartość dla zmiany łagodnej jest zgodna z wartościami z prac [1] oraz [4]. W pierwszym artykule obiektem badań był guz mózgu. Autorzy wykazali, że zachowanie tego rodzaju nowotworu zmienia się w sposób dynamiczny i może być opisane modelem matematycznym, dla którego wykładnik szorstkości α wynosi 0.87 ± 0.05 . Natomiast autorzy drugiej pracy analizowali wzrost in vitro 15 różnych linii komórek nowotworowych (np.: C-33^a - rak szyjki macicy, Saos-2 - kostniakomięsak, B16 - czerniak u myszy,

C6 - gwiazdziak u szczura) oraz 16 ludzkich i zwierzęcych nowotworów - wzrost in vivo (np.: nowotwór tarczycy, rak podstawnocomórkowy skóry, rak przełyku, rak jelita grubego). Opisane wyniki dotyczyły linii komórkowej HT-29 (gruczolakorak okrężnicy), a wartość wykładnika szorstkości α wynosiła 0.9 ± 0.10 .

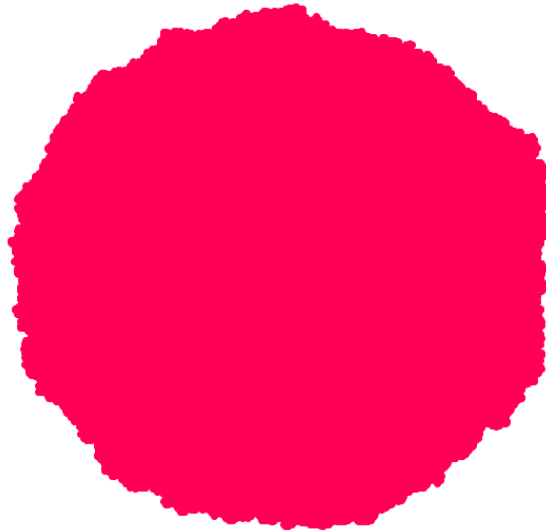
4 Model Edena

Model Edena to najprostszy, stochastyczny proces wzrostu. Został wprowadzony w 1961 roku przez Murraya Edena [2]. Model polega na losowym osadzaniu się i agregacji cząstek. Wzrost odbywa się na siatce i jest inicjowany przez pojedynczą komórkę. Potencjalne miejsce przyłączenia się kolejnej komórki jest losowo wybierane spośród najbliższych, nieobsadzonych sąsiadów. Wzrost jest kontynuowany przed losowe infekowanie sąsiadów klastra w miarę jego rozszerzania się. Model Edena wprowadzony został jako model do tworzenia kolonii komórkowych, takich jak bakterie lub hodowle tkankowe [2].

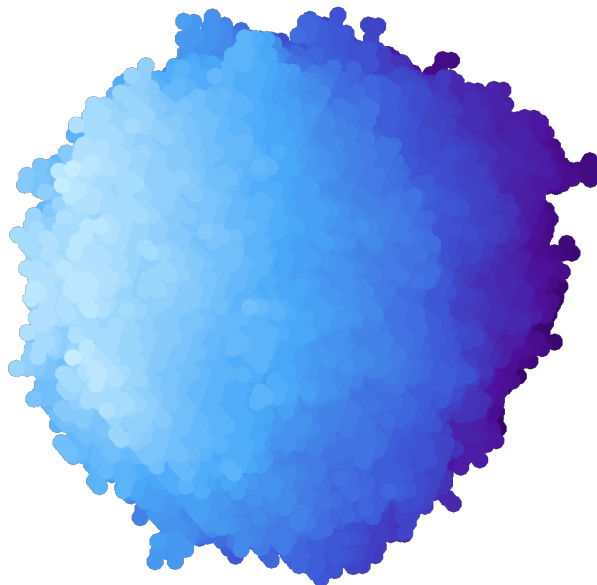
W mojej pracy użyłam wariantu A modelu, który został sklasyfikowany w pracy [3].



Rysunek 5: Początkowe etapy wzrostu klastra modelu Edena.



Rysunek 6: Kłaster wygenerowany na podstawie implementacji modelu Edena w języku C++. Siatka obliczeniowa NxN ($N=1500$), ilość osadzonych komórek - 100 000.



Rysunek 7: Klaster wygenerowany na podstawie implementacji modelu Edena w wymiarze $d = 3$, w języku C++. Siatka obliczeniowa wynosi 350×350 , ilość osadzonych komórek - 50000.

4.1 Algorytm modelu Edena

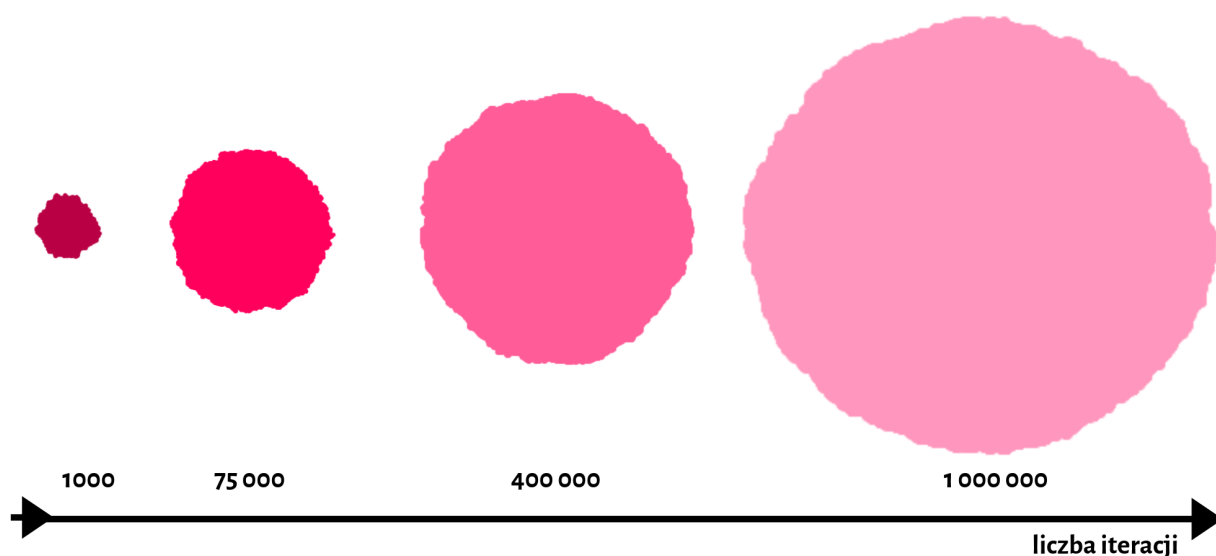
Algorytm dotyczy losowego osadzania się i agregacji komórek w wymiarze $d=2$. Model trójwymiarowy, który również będę analizować, wymaga dodania trzeciej współrzędnej h .

1. Stwórz tablicę, na której będzie odbywał się wzrost klastra `pole[N][N]`.
2. Ustaw komórkę inicjującą wzrost na środku stworzonej tablicy - `pole[N/2][N/2]=1`.
3. Czyść listę sąsiadów `neighbours`.
4. Stwórz listę wszystkich komórek pustych (`pole[i+1][j]==0`, `pole[i-1][j]==0`, `pole[i][j+1]==0`, `pole[i][j-1]==0`), które sąsiadują z komórką pełną (`pole[i][j]==1`).
5. Losowo wybierz jedną z komórek z listy sąsiadów `neighbours`.
6. Zapal `pole[i][j]` wylosowanej komórki na 1.
7. Wróć do pkt. 1.

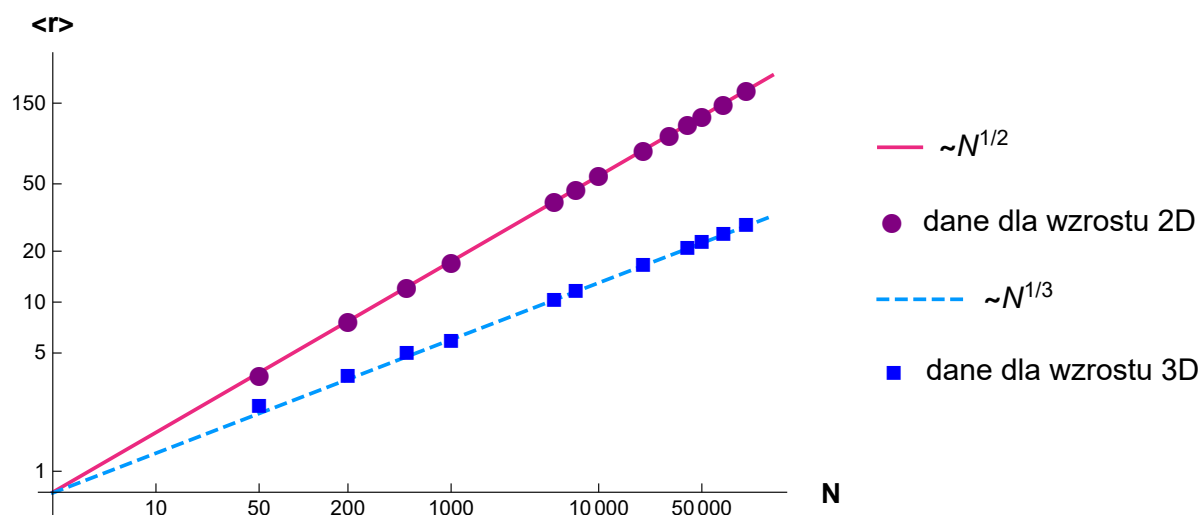
Na podstawie powyższego algorytmu napisałam kod w języku C++, dzięki któremu mogłam wygenerować klastry: rys. 2, rys. 8, rys. 6 oraz rys. 7. Algorytm posłużył mi również w analizie szorstkości klastrów, której omówieniem zajęłam się w rozdziale 2 oraz 5.

4.2 Wzrost w czasie klastrów modelu Edena w wymiarze d=2 oraz d=3

Poniżej zobrazuję wyniki implementacji modelu Edena.



Rysunek 8: Wzrost klastra w czasie w wymiarze d=2.



Rysunek 9: Wykres (w skali logarytmicznej) zależności średniego promienia klastra od ilości iteracji - wzrost klastra w czasie. Fioletowe kropki - wymiar d=2, niebieskie kwadraty - wymiar d=3.

Na podstawie wykresu 9 mogłam stwierdzić, że wzrost klastrow w wymiarze $d=2$ oraz $d=3$ jest wykładniczy. Linia ciągła oraz przerywana na wykresie są fitem do funkcji ax^b , gdzie najlepsze dopasowanie dla modelu:

- dwuwymiarowego jest dla $a = 0.53, b = 0.51$
- trójwymiarowego jest dla $a = 0.58, b = 0.34$.

W oparciu o otrzymane wartości zauważyłam, że wzrost klastrow w czasie zależy od wymiaru, w którym jest rozpatrywany model Edena:

$$r(N) \sim N^{1/d} \tag{5}$$

Dlatego też mogłam zapisać zależność $r(N)$, dla modelu:

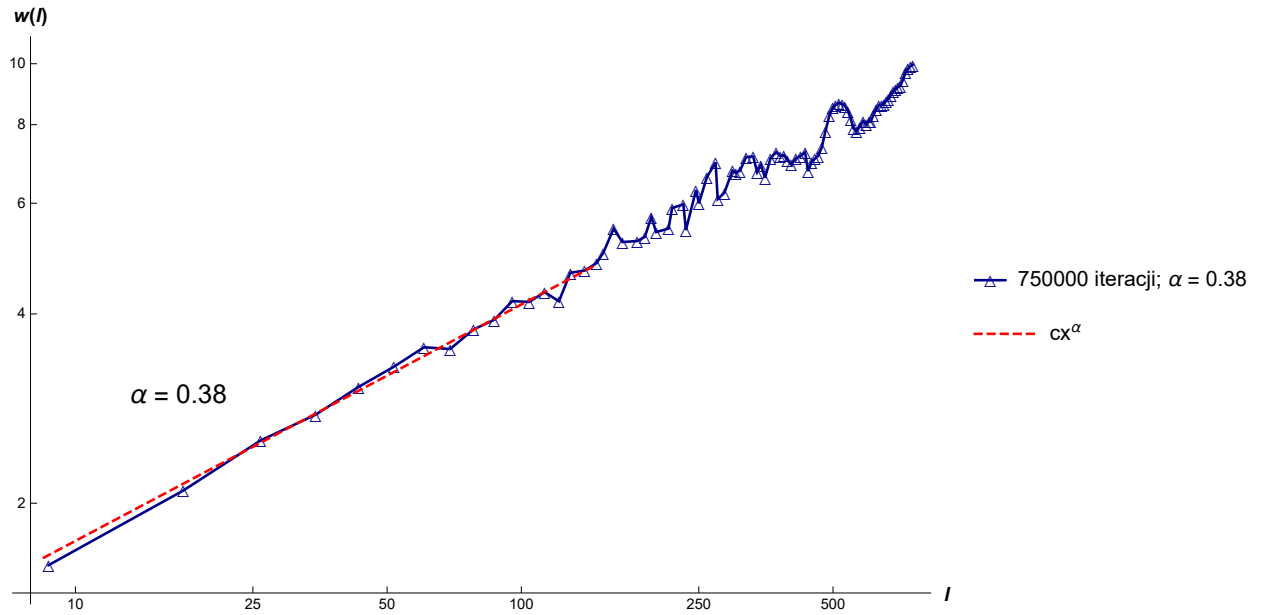
- dwuwymiarowego jako $r(N) \sim N^{1/2}$
- trójwymiarowego jako $r(N) \sim N^{1/3}$.

Nie znalazłam potwierdzenia, otrzymanej zależności (5) dla modelu Edena w literaturze.

5 Szorstkość klastrow modelu Edena

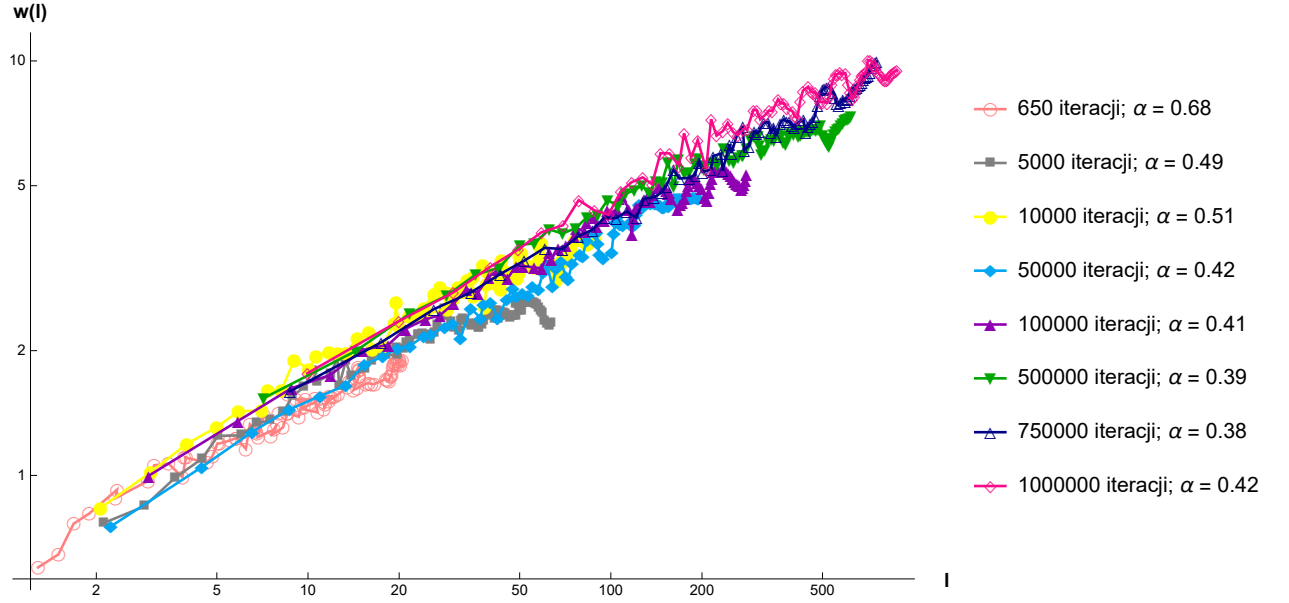
Zastosowanie analizy szorstkości pozwoliło mi na scharakteryzowanie klastrow, które wygenerowałam na podstawie implementacji algorytmu modelu Edena. Mogłam dokonać ilościowego pomiaru nieregularności ich powierzchni. Dzięki temu poznałam dynamikę wzrostu klastra, a w rezultacie główne mechanizmy odpowiedzialne za ten wzrost.

Poniższy wykres przedstawia sposób, za pomocą którego wyznaczyłam wykładnik szorstkości α , na przykładzie klastra o liczbie iteracji 750000, który wygenerowałam na siatce obliczeniowej 1500x1500. Czerwona, przerywana prosta jest fitem do funkcji cx^α . Na podstawie tej zależności określiłam wykładnik szorstkości, który wynosi 0.38.



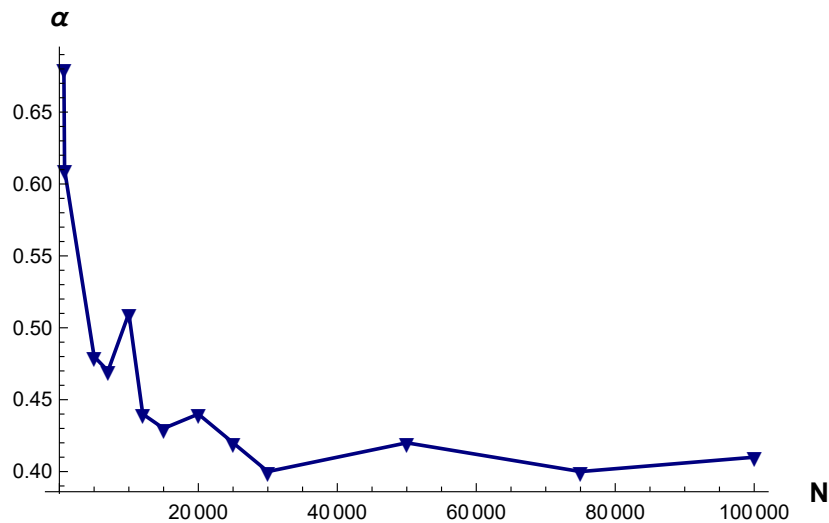
Rysunek 10: Wykres zależności szorstkości powierzchni $w(l)$ klastra modelu Edena od łuku o długości l

Poniżej prezentuję wykresy kilku zależności szerokości powierzchni $w(l)$ od łuku o długości l , dla klastrow modelu Edena o różnej liczbie iteracji. Wartości wykładnika szorstkości α wyznaczyłam w oparciu o tą samą metodę, którą sprecyzowałam powyżej.



Rysunek 11: Wykres zależności szorstkości powierzchni $w(l)$ od łuku o długości l klastrów modelu Edena o różnej liczbie iteracji.

Na podstawie otrzymanego wykresu szerokości powierzchni $w(l)$ i długości łuku l zauważyłam, że wartości wykładników szorstkości α zmieniają się. Jednak istnieje punkt, w którym te okresowe fluktuacje się nasycają, jest to czas nasycenia t_x . Po osiągnięciu nasycenia średnia wartość wykładnika wynosi $\alpha = 0.4 \pm 0.02$. Wynik ten zgadza się z wartościami obliczonymi w literaturze, w pracach dotyczących modelu Edena [5], [6]. W wyniku analizy wykresu 12 mogłam stwierdzić, że czas nasycenia wynosi $t_x \approx 20000$ iteracji. Oznacza to, że w miarę osadzania się kolejnych komórek danego systemu wartość wykładnika szorstkości będzie oscylować wokół wartości 0.4, a charakter powierzchni danej struktury nie będzie ulegał znacznym zmianom.



Rysunek 12: Wykres zależności wykładnika szorstkości α od liczby iteracji klastrów modelu Edena w wymiarze $d=2$.

6 Podsumowanie

W oparciu o otrzymane wyniki oraz analizę mogłam stwierdzić, że model Edena jest wysoce uproszczonym modelem wzrostu guzów nowotworowych. Żywe komórki są najmniejszą strukturalną i funkcjonalną jednostką organizmów żywych. Zdolne są do przeprowadzania podstawowych procesów życiowych. Komórki poruszają się, mogą ze sobą oddziaływać, komunikować się, wzrastają w zależności od dostępu do substancji pokarmowych oraz tlenu. Modele oparte na żywych komórkach pozwalają na zbadanie zagadnienia bardziej szczegółowo [4], [11].

Po przeprowadzonej analizie porównawczej otrzymanych wartości wykładnika szorstkości dla zmiany nowotworowej w piersi oraz dla klastrów modelu Edena zauważyłam, że model ten nie jest dobrym narzędziem do symulacji zachowania rozwijającej się tkanki nowotworowej. Kolejnym uzasadnieniem tego faktu, jest to, że wykładniczy wzrost klastrów dwu- i trójwymiarowego modelu Edena jest niezgodny z wynikiem otrzymanym w [1], w której obserwowano liniową ewolucję czasową średniego promienia guzów nowotworowych. Podobny rezultat został uzyskany w pracy [4], w której m.in. badano rozwój kolonii komórek HT-29 (komórki gruczolakoraka okrężnicy). Wykazano, że w początkowej fazie wzrostu procesu nowotworowego jest obserwowana zależność wykładnicza, ponieważ wszystkie komórki są aktywne. Później obserwowana jest zależność liniowa - większość aktywności kolonii jest ograniczona do bardzo drobnego pasma na granicy nowotworu. Wynik ten potwierdza brak możliwości podziału wszystkich komórek w kolonii, co dawałoby wykładniczą relację dla promienia lub rozmiaru w dowolnym momencie. Z tego powodu zastosowanie modelu Edena nie dostarcza poprawnych informacji o dynamice wzrostu oraz szorstkości powierzchni zmian nowotworowych. Prawdopodobnie należy zmodyfikować oryginalny model Edena np. o określenie prawdopodobieństwa stanu, w jakim każda komórka powinna się znajdować [12]. W biologicznych układach każda komórka nowotworowa znajduje się w jednym z trzech stanów:

1. Proliferacyjny - stan, w którym komórki nowotworowe mogą się rozmnażać, ponieważ dostępna jest przestrzeń, w której nowe komórki mogą dyfundować i osiedlać.
2. Spoczynkowy - stan, w którym komórki nowotworowe nie mogą się rozmnażać z powodu braku miejsca do "osiedlenia się", ale w którym może wystąpić duplikacja, jeśli będzie dostępna przestrzeń.
3. Nekrotyczny - stan, w którym po określonym czasie w stanie spoczynku komórki umierają.

Dlatego też algorytm powinien odwzorowywać biologiczny los komórek nowotworowych. Owe zmiany mogłoby wpłynąć na dynamikę wzrostu klastrów, co mogłoby skutkować tym, że zmodyfikowany model Edena znalazłby zastosowanie w analizie patologicznych zmian nowotworowych.

Literatura

- [1] A. Brú, J. M. Pastor, I. Fernand, S. Melle and I. Brú, *Super-Rough Dynamics on Tumor Growth* Physical Review Letters 81, 1998.
- [2] M. Eden *Proceedings of the 4th Berkeley Symposium on Mathematics and Probability Volume IV: Biology and Problems of Health* edited by J. Neyman. University of California Press, Berkeley, 1961.
- [3] R. Jullien and R. Botet *Surface Thickness in the Eden Model* Physical Review Letters 54, May 1985 .
- [4] A. Brú, S. Albertos, J.L. Subiza, J. López García-Asenjo and I. Brú, *The Universal Dynamics of Tumor Growth*. Biophysical Journal, 2003.
- [5] A. L. Barabási, H. E. Stanley, *Fractal Concepts In Surface Growth*. Cambridge University Press, Cambridge, 1995.
- [6] P. Devillard and H. E. Stanley *Scaling properties of Eden clusters in three and four dimensions* Physica A, 1989.
- [7] S. Maśliński, J. Ryżewski, *Patofizjologia. Podręcznik dla studentów medycyny*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2012.
- [8] A. Stevens, J. Lowe *Patologia*. CZELEJ, 2004.
- [9] L. Trząski *Słownik biologiczny*. VIDEOGRAF II, 2005.
- [10] M. Stusińska, J. Szabo-Moskal, B. Bobek-Billewicz *Diagnostic value of dynamic and morphologic breast MRI analysis in the diagnosis of breast cancer*. Pol J Radiol, 2014; 79: 99–107.
- [11] M. A. C. Huergo, M. A. Pasquale, P. H. Gonzalez, A. E. Bolzan, and A. J. Arvia *Growth dynamics of cancer cell colonies and their comparison with noncancerous cells* Physical Review E, 2012.
- [12] A. Brú , D. Gómez-Castro, L. Vila, I. Brú, J. C. Souto *Study of tumor growth indicates the existence of an immunological threshold separating states of pro- and antitumoral peritumoral inflammation* PLoS ONE 13(11), 2018.
- [13] WebPlotDigitizer. Narzędzie internetowe do wyodrębniania danych z wykresów, obrazów i map <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>