

مروری بر مدل‌سازی پیشرفت و درمان سرطان با نظریه بازی‌ها

فاطمه توکلی زانیانی^{۱*}، داود محمدپورزنجان^۲، جواد سلیمی^۳

۱ دانشگاه زنجان، tavakoli.fatemeh@znu.ac.ir

۲ دانشگاه زنجان، dmp@znu.ac.ir

۳ دانشگاه کاشان، salimi@kashanu.ac.ir

* نویسنده مسئول

چکیده

بیماری سرطان یکی از خطرناک‌ترین بیماری‌ها در عصر حاضر است. مدل‌سازی یکی از راه‌های درک و فهم تعاملات پیچیده سلول‌های سرطانی است. این درک می‌تواند به تخمین ریسک سرطان، پیشگیری از پیشرفت سرطان یا طراحی استراتژی‌های موثر درمان کمک کند. در این زمینه، کارهایی برای مدل‌سازی سرطان و بهبود درمان از جمله مدل‌سازی مبتنی بر نظریه بازی‌ها، آتاماتای سلولی، معادلات دیفرانسیل و مدل‌سازی مبتنی بر عامل، ارائه شده‌است. در این پژوهش، کارهای اخیر برای مدل‌سازی سرطان با هدف پیشگیری از پیشرفت و بهبود درمان مبتنی بر نظریه بازی‌ها مرور شده‌است. مدل‌های نظریه بازی‌ها نشان می‌دهند که چگونه می‌توان پویایی تکاملی سرطان را پیش‌بینی کرد و از طریق درمان‌های تکاملی بیمار را به حالت‌هایی که برای آن مطلوب‌تر است هدایت کرد. همانطور که در برخی از مطالعات اخیر و کارآزمایی‌های بالینی نشان داده شده‌است، چنین درمان‌هایی امید زیادی برای افزایش بقای بیمار و کاهش سمیت دارویی دارند. بررسی روند پیشرفت تومورها با نظریه بازی‌ها می‌تواند دارای پیامدهای مفید پزشکی باشد و بین یافته‌های تجربی و مدل‌سازی ریاضی ارتباط ایجاد کند.

کلمات کلیدی: سرطان، نظریه بازی‌ها، درمان سرطان، نظریه بازی تکاملی

۱- مقدمه

سلول‌های سرطانی با جهش در *DNA* یا ماده ژنتیکی سلول ایجاد می‌شوند. این سلول‌های تغییر یافته از دستورات کنترلی قبلی پیروی نمی‌کنند. روش‌های مختلفی برای مدل‌سازی بیماری سرطان ارائه شده‌است که از

آن جمله می‌توان مدل‌های آتاماتای سلولی [۱]، [۲]، مدل‌های مبتنی بر معادلات دیفرانسیل [۳]، [۴]، مدل‌های مبتنی بر عامل [۵]، [۶] و نظریه بازی‌ها [۷-۱۲] را نام برد.

نظریه بازی برای اولین بار برای بررسی رفتار افراد توسط وان نیومن و همکارش ارائه شد. یک بازی، تعاملات بین دو یا تعداد بیشتری بازیکن را بیان می‌کند. پاداش هر بازیکن به استراتژی انتخابی خود و بازیکن مقابل وابسته است [۱۳]. کاربرد نظریه بازی‌ها از مدل‌سازی مسائل در اقتصاد و علوم رفتاری شروع شده و به سرعت به سمت تکامل در جمعیت‌ها و گونه‌ها کشانده شده‌است. برخی از کارهای گذشته در مدل‌سازی سرطان با نظریه بازی‌ها در جدول ۱ خلاصه شده‌است.

جدول ۱: مرور مدل‌ها با نظریه بازی‌ها

نوع مدل	ویژگی‌های در نظر گرفته شده
بازی Go-vs-Grow	بررسی تعاملات مهاجم (Go)، رشد خودمختار (Grow)، [۱۴]
نظریه بازی	تعاملات بین سلول‌های سرطانی: مهاجم (Go)، رشد خودمختار (Grow) و گلیکولیتیک (GLY)، [۱۵]
نظریه بازی	پویایی تکاملی بین تعاملات سلول‌های تومور و استروما، [۱۶]، [۱۷]
نظریه بازی‌های تکاملی	مدلی برای بیان تهاجم سلول‌های سرطانی در یک بافت، با توجه به تغییرات MMP و TIMP [۱۸].
نظریه بازی تکاملی	مدل‌سازی تعاملات بین سلول‌های سرطانی تکثیرشونده، خاموش و سلول‌های ایمنی، [۸]
نظریه بازی تکاملی	تعیین ماتریس سود بازی در شرایط آزمایشگاهی با ۴ شرایط محیطی [۱۹]
نظریه بازی مبتنی بر عامل	بررسی تعاملات سه نوع سلول سرطانی: آن‌هایی که به تستوسترون آگروژن (T^+) نیاز دارند، آن‌هایی که تستوسترون تولید می‌کنند (TP)، و آن‌هایی که مستقل از تستوسترون (T^-)، [۲۰]
بازی کیوتر شاهین	بررسی ناهمگونی تومورها را با در نظر گرفتن بازی‌هایی با جمعیت‌های متشکل از ۲ یا ۳ نوع سلول [۹]
معادلات LV	تعاملات بین سلول‌های سرطانی و/یا برهمکنش‌های بین سلول‌های سرطانی و محیط [۲۱]
تئوری کنترل بهینه	بهینه‌سازی درمان با آپراترون از با توجه به حداقل رساندن واریانس بار کل تومور [۲۲]
بازی هماهنگی تکاملی	مدلی از شروع و پیشرفت سرطان و بررسی رشد تومور [۱۲]
بازی معمایی زندانی	بررسی تاثیر عامل‌های رشد بر سلول‌های سرطانی یا سلول‌های استرومایی در ریزمحیط تومور [۲۳]
نظریه بازی تکاملی	پیش‌بینی پویایی جمعیت سرطان و سلول‌های استرومایی [۲۴]
بازی کالا‌های عمومی	سلول‌های هوازی، سلول‌های گلیکولیتیک، [۲۵]
بازی معمایی زندان	متابولیسم سرطان و سود تخصیص منابع -تعاملات سلول‌های هوازی و بی‌هوازی [۲۶]
نظریه بازی -تابع G	مقایسه زمان اولیه تا پیشرفت با حداکثر دوز قابل تحمل پیوسته با درمان تطبیقی [۲۷]
بازی‌های تکاملی فضایی	بررسی تعاملات سلول‌ها روی شبکه فضایی ناهمگن (به جای همگن) به طوری که هر بازیکن خاص ممکن است چند بعدی (MSEG)
چند بعدی (MSEG)	دارای فنوتایپ‌های ترکیبی باشد [۲۸]

بازی کلای عمومی	بررسی پویایی عامل‌های رشد در سرطان بین فنوتایپ تولید کننده‌ی عامل رشد و فنوتایپ غیر تولید کننده [۲۹]
بازی کلای عمومی	بررسی علت همزیستی تولیدکننده‌های عامل رشد شبه انسولین (IGF-II) و مصرف کنندگان [۳۰]
بازی کلای عمومی	بررسی اثر واربرگ- کلای عمومی: لاکتیک و H^+ که موجب اسیدی شدن محیط [۳۱]
بازی کلای عمومی	از چهار فنوتایپ هوازی - بی هوازی - مهاجمی - بی هوازی. [۳۲]
نظریه زبان‌ها	داده‌ها از ۵۹۰ بیمار با شیمی‌درمانی یا ایمونوتراپی تحت درمان قرار دادند [۱۰]
نظریه بازی تکاملی	پیش بینی پاسخ تکاملی به پرتو درمانی- ورودی مدل: داده‌های رونویسی [۳۳]
نظریه بازی -تابع G	درمان سرطان [۱۱]
نظریه بازی تکاملی	استراتژی‌های مبتنی بر تکامل را برای درمان دو دارویی بررسی می‌شود [۳۴]
نظریه بازی تکاملی	درمان تطبیقی سرطان [۳۵]

تاکنون کارهای زیادی در زمینه مدل‌سازی سرطان انجام شده‌است. در این پژوهش کارهای ارائه شده در زمینه‌ی مدل‌سازی رفتاری سلول‌های سرطانی با درمان و بدون درمان، با استفاده از نظریه بازی‌ها از دو دیدگاه بررسی شده‌است. این رویکردها عبارتند از: ۱- مدل‌سازی تعاملات سلول‌های سرطان و سلول‌های محیطی با نظریه بازی ۲- مدل‌سازی پیشگیری از پیشرفت و درمان با نظریه بازی‌ها

۲- مدل‌سازی سرطان با نظریه بازی‌ها

نظریه بازی یک نظریه قدرتمند برای مدل‌سازی تصمیم‌گیری استراتژیک برای سیستم‌های پیچیده زیستی مانند سرطان است. یکی از اولین مدل‌هایی که تعاملات سلول‌های سرطانی را از طریق ماتریس برازندگی و معادلات پویایی بازتولیدگر تعریف می‌کند، «بازی Go-vs-Grow» نام داشت که توسط بازانتا و همکاران معرفی شده‌است [۱۴]. در این مدل دو فنوتایپ تکثیر شونده و متحرک بررسی شده‌است. تعاملات بین این دو فنوتایپ در جدول ۲ مشخص شده‌است. ماتریس سود مدل، نشان دهنده تغییر در برازندگی سلول تومور با فنوتایپ معین در تعامل با سلول دیگر است. سود پایه در یک تعامل معین b و هزینه انتقال به مکان دیگر با توجه به سود پایه c است.

جدول ۲: ماتریس سود بازی

	استراتژی متحرک	استراتژی تکثیر شونده
استراتژی تکثیر شونده	$b - c$	$\frac{1}{2}$
استراتژی متحرک	$b - \frac{c}{2}$	b

بازانتا و همکاران این مدل را گسترش دادند و اثر گلیکولیز هم نظر گرفتند. در این مطالعه، تعاملات بین سه نوع سلول سرطانی از انواع مهاجم (Go)، رشد خودمختار (Grow) و گلیکولیتیک (GLY) معرفی کردند و اینکه

چگونه پارامترهای مختلف در ماتریس برازندگی بر ویژگی‌های بازی و ESSها تأثیر می‌گذارند، تحلیل و بررسی شده‌است [۱۵]. کار بعدی شامل تعاملات سلول‌های استرومایی با انواع مختلف سلول‌های سرطانی و نقش آن‌ها در پیشرفت تهاجم سرطان است [۳۶]. سلیمی و همکاران پویایی تکاملی بین تعاملات سلول‌های تومور و استروما در میلوم متعدد بررسی کرده‌اند [۱۶]، [۱۷]. دینگلی و همکاران نیز تعاملات بین تومور و سلول‌های استرومایی که غلبه سلول‌های استروما بر سلول‌های تومور را هدف قرار دادند و تعاملات را بررسی کرده‌اند [۳۷]. در [۱۸] با استفاده از نظریه بازی‌های تکاملی کالاهای ناخالص عمومی چندگانه، برای نخستین بار، مدلی برای بیان تهاجم سلول‌های سرطانی در یک بافت، با توجه به تغییرات MMP^۱ و TIMP^۲ ارائه شده‌است که بخوبی از هم پاشیدگی ماتریس خارج سلولی را در تهاجم سرطان بیان می‌کند. با استفاده از این مدل سعی شده‌است راهکارهایی برای جلوگیری از تهاجم، با استفاده از روش‌های درمانی موجود پیشنهاد شود. در مطالعه دیگری تعاملات بین سلول‌های سرطانی و ایمنی با نظریه بازی تکاملی در [۸] مدل‌سازی شده‌است که در این پژوهش، تعاملات بین سلول‌های تکثیرشونده، خاموش و سلول‌های ایمنی بررسی شده‌است. تعداد زیادی از مقالات، تعاملات بین انواع مختلف سلول‌های سرطانی و/یا برهمکنش‌های بین سلول‌های سرطانی و محیط را از طریق معادلات LV^۳ و تعمیم‌های آن‌ها مدل‌سازی می‌کنند [۲۱]. نقاط تعادل پویایی LV با نقاط تعادل پویایی بازتولیدگر مطابقت دارند. تأثیرگذارترین مدل رقابت LV در پویایی سرطان مدل ژانگ و همکاران است [۲۱].

در [۲۶]، متابولیسم سرطان و سود تخصیص منابع به عنوان یک بازی فرموله شده‌است. که سلول‌های هوازی و بی‌هوازی (گلیکولیتیک) در واقع بازی معمای زندانی را بازی می‌کنند: سلول‌های هوازی برای تولید تعداد معینی از مولکول‌های حامل انرژی به گلوکز کمتری نیاز دارند. سلول‌های گلیکولیتیک به منابع بیشتری برای به دست آوردن همان تعداد مولکول‌های حامل انرژی نیاز دارند، محصول جانبی گلیکولیز، اسید لاکتیک است [۲۵].

۳- مدل‌سازی پیشگیری از پیشرفت و درمان سرطان با نظریه بازی‌ها

یک اصل رایج در درمان سرطان، ضربه سخت و سریع از طریق راهبردهای حداکثر دوز است که بالاترین مقدار دوز دارویی ممکن در کوتاه‌ترین دوره ممکن تزریق می‌شود. اصل حداکثر دوز قابل تحمل (MTD)، استاندارد درمان سرطان برای چندین دهه بوده‌است. در بسیاری از موارد، استراتژی‌های مبتنی بر درمان MTD موفقیت اولیه دارند، اما در نهایت شکست می‌خورند و منجر به بازگشت درمان می‌شوند، گانگنی و فریدن با روابط

^۱ Matrix Metalloproteinases

^۲ Tissue Inhibitors of Metalloproteinases

^۳ Lotka-Volterra

ریاضی اثر درمان را بر رشد تومور مدل سازی کردند [۳۸]. بررسی تحلیلی آن‌ها نشان داده که استفاده از درمان با MTD شیمی درمانی، سلول‌هایی که به نظر می‌رسند سلول‌های حساس به شیمی درمانی هستند، از بین رفته‌است، اما تعداد کمی از سلول‌های مقاوم به شیمی درمانی باقی می‌مانند. این سلول‌های مقاوم به شیمی درمانی آزادانه رشد می‌کنند، زیرا درمان روی آن‌ها کارآمد نبوده‌است و دیگر رقیبی برای کنترل تکثیر خود ندارند. این پدیده انتشار رقابتی نامیده می‌شود (مطابق شکل ۱- A). شیمی درمانی مترونومیک به عنوان روشی برای پیشگیری از پیشرفت سرطان، از یک برنامه زمان‌بندی مشخص از دوره‌های خاموش (بدون تزریق دارو) / روشن (با تزریق دارو) پیروی می‌کند و به عنوان جایگزینی برای شیمی درمانی با MTD پیشنهاد شد. با این حال، نتایج متغیر است. در برخی از مطالعات سلول‌های مقاوم استفاده از درمان مترونومیک را بیش از MTD پیشنهاد می‌کنند، اما برخی دیگر نشان دادند که اگرچه درمان مترونومیک می‌تواند بقا را در مقایسه با درمان‌های مبتنی بر MTD افزایش دهد، اما همچنان به انواع مقاومت‌ها منجر می‌شود. مشکل استراتژی‌های MTD و مترونومیک این است که آن‌ها به یک برنامه با مقدار دوز ثابت متکی هستند. تا به امروز، بیشترین استراتژی‌های موفق مبتنی بر تکامل برای پیشگیری از پیشرفت و درمان سرطان، استراتژی‌های مبتنی بر درمان تطبیقی است که بر رقابت بین سلول‌های حساس و مقاوم به درمان متکی است [۳۹].

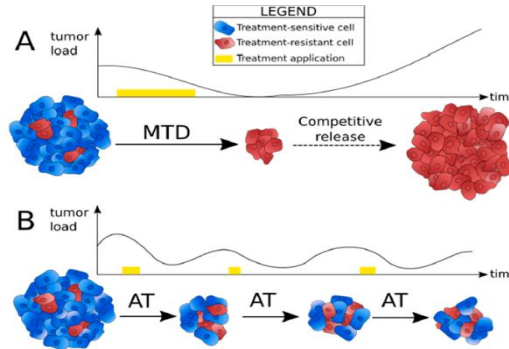
مارتینز در [۱۰]، مجموعه داده‌هایی از ۵۹۰ بیمار سرطان ریه سلولی غیرکوچک تحت درمان با شیمی درمانی یا ایمونوتراپی مورد مطالعه قرار داده‌است. این پژوهش، برای مقایسه مدل پیشنهادی مبتنی بر نظریه بازی شامل مقاومت درمانی با مدل‌های کلاسیک ریاضی ارائه شده‌است. در این پژوهش، برای اولین بار است که داده‌های یک گروه بزرگ از بیماران برای اعمال یک مدل سرطان نظریه بازی استفاده می‌شود. در این مطالعه، پاسخ سلول‌های سرطانی به درمان به عنوان یک بازی تکاملی، مشابه [۲۷] مدل سازی می‌شود. پویایی جمعیت و پویایی ویژگی‌های در حال تکامل با استفاده از تابع G مدل سازی می‌شوند.

رید و همکاران، تابع G در رابطه (۱) را برای بررسی درمان سارکوم کودکان ارائه داده‌اند [۱۱].

$$G = r((1 - v_1)(1 - v_2)(1 - v_3) - \frac{x}{K}) - \mu_1(v_1) - \mu_2(v_2) - \mu_3(v_3) \quad (۱) \text{ رابطه}$$

در اینجا، v_i نشان‌دهنده مقاومت ناشی از درمان $i \in \{1, 2, 3\}$ است، r نرخ رشد ذاتی سلول‌های تومور است، و $\mu_i(v_i) = \frac{m_i}{k_i + b_i v_i}$ نرخ مرگ ناشی از درمان i است. m_i در $\mu_i(v_i)$ ، نرخ مرگ و میر ناشی از درمان سلول‌های تومور است، k_i نشان‌دهنده مقاومت ذاتی است، و b_i سود حاصل از مقاومت در برابر داروی i را نشان می‌دهد.

در مطالعه [۳۴] استراتژی‌های مبتنی بر تکامل را برای درمان دو دارویی بررسی می‌شود. شبیه‌سازی‌ها نشان می‌دهد که رویکرد اولیه-ثانویه زمان پیشرفت و طول عمر (TTP) را در مقایسه با استراتژی‌های معمول که در آن داروها بدون توجه به پویایی تکاملی تجویز می‌شوند، افزایش می‌دهد. در [۳۵] روشی را برای بهینه‌سازی سیاست‌های روش درمان تطبیقی بر اساس مدل نظریه بازی تکاملی سرطان پیشنهاد می‌شود. کل میزان مصرف دارو و زمان بهبود بیماری با حل یک معادله همیلتون-جاکوبی-بلمن بهینه می‌شود.



شکل ۱: (الف) استراتژی MTD (باند زرد) (ب) استراتژی درمان تطبیقی (پیشگیری از پیشرفت و درمان) [۳۹].

۴- بحث و نتیجه‌گیری

در این پژوهش بر کارهای اخیر در زمینه مدل‌سازی‌های سرطان مبتنی بر نظریه بازی‌ها مروری انجام شده است. کاربرد نظریه بازی‌ها در مدل‌سازی پیشرفت تومور با و بدون درمان بررسی شده است. با توجه به اینکه سرطان یک فرآیند تکاملی است، استفاده از بینش‌های تکاملی منجر به ظهور درمان‌های تکاملی یا داروینی می‌شود. در کارهای اخیر نشان داده شده است که رویکرد نظریه بازی می‌تواند با ارائه جایگزینی برای MTD، بر اساس پیش‌بینی و هدایت پویایی تکاملی سرطان به پیشگیری از پیشرفت و درمان بیماری کمک کند.

برخی از موضوعات در این مقاله پرداخته نشده است که ممکن است برای آینده جهت مدل‌سازی سرطان و درمان با نظریه بازی‌ها شایان توجه باشد. به عنوان مثال، ارتباط ویژگی‌های ژنتیکی انواع سلول‌های سرطانی با ویژگی‌های غیر ژنتیکی است. استراتژی‌های ژنتیکی گاهی بر سرعت تکامل تأثیر می‌گذارند. ممکن است ریزمحیط تومور بتواند بر اپی ژنتیک یک سلول تأثیر بگذارد و در نتیجه نوع آن را تغییر دهد. مدل‌های آینده ممکن است نیاز به توجه دقیق به نقش میکرو محیط در ظرفیت سلول‌های سرطانی برای تغییر استراتژی داشته باشند. بسیاری از مدل‌های نظریه بازی در مورد رفتار سرطانی با داده‌های واقعی تأیید می‌شوند. ارتباط نزدیک و همکاری بین دانشمندان نظری و تجربی در پیشبرد درمان‌های تکاملی مبتنی بر نظریه بازی‌های تکاملی، برای بهبود نتایج درمان، کیفیت زندگی بیماران و پیشگیری از پیشرفت بیماری حائز اهمیت است.

- [^١] E. A. Reis, L. B. L. Santos, and S. T. R. de Pinho, "A cellular automata model for avascular solid tumor growth under the effect of therapy," *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 388.7 (2009): 1303-1314.
- [^٢] L. G. de Pillis, D. G. Mallet, and A. E. Radunskaya, "Spatial tumor-immune modeling," *Comput Math Methods Med*, 7.2-3 (2006): 159-176.
- [^٣] R. Mehdizadeh, S. P. Shariatpanahi, B. Goliaei, S. Peyvandi, and C. Rüegg, "Dormant tumor cell vaccination: A mathematical model of immunological dormancy in triple-negative breast cancer," *Cancers (Basel)*, 13.2 (2021): 245.
- [^٤] J. Malinzi, K. B. Basita, S. Padidar, and H. A. Adeola, "Prospect for application of mathematical models in combination cancer treatments," *Inform Med Unlocked*, 23 (2021): 100534..
- [^٥] C. Athale, Y. Mansury, and T. S. Deisboeck, "Simulating the impact of a molecular 'decision-process' on cellular phenotype and multicellular patterns in brain tumors," *J Theor Biol*, 233.4 (2005): 469-481.
- [^٦] Z. Wang, C. M. Birch, J. Sagotsky, and T. S. Deisboeck, "Cross-scale, cross-pathway evaluation using an agent-based non-small cell lung cancer model," *Bioinformatics*, 25.18 (2009): 89-96.
- [^٧] I. P. M. Tomlinson and W. F. Bodmer, "Modelling the consequences of interactions between tumour cells," *Br J Cancer*, 75.2 (1997): 157-160.
- [^٨] F. Tavakoli, J. S. Sartakhti, M. H. Manshaei, and D. Basanta, "Cancer immunoediting: A game theoretical approach," *In Silico Biol*, 14.1-2 (2020): 1-12.
- [^٩] A. Laruelle, A. Rocha, C. Manini, J. I. López, and E. Inarra, "Effects of heterogeneity on cancer: A game theory perspective," *Bull Math Biol*, 85.8 (2023): 72.
- [^{١٠}] V. A. Martinez et al., "Improving mathematical models of cancer by including resistance to therapy: a study in non-small cell lung cancer," *bioRxiv* (2021).
- [^{١١}] B. Wölfel et al., "The contribution of evolutionary game theory to understanding and treating cancer," *Dyn Games Appl*, vol. 12, no. 2, pp. 313–342, 2022.
- [^{١٢}] P. Bayer, R. A. Gatenby, P. H. McDonald, D. R. Duckett, K. Staňková, and J. S. Brown, "Coordination games in cancer," *PLoS One*, 12.2 (2022): 313-342.
- [^{١٣}] M. J. Osborne and A. Rubinstein, *A course in game theory*. MIT press, 1994.
- [^{١٤}] D. Basanta, H. Hatzikirou, and A. Deutsch, "Studying the emergence of invasiveness in tumours using game theory," *Eur Phys J B* 63 (2008): 393-397.
- [^{١٥}] D. Basanta, M. Simon, H. Hatzikirou, and A. Deutsch, "Evolutionary game theory elucidates the role of glycolysis in glioma progression and invasion," *Cell Prolif*, 41.6 (2008): 980-987.
- [^{١٦}] J. S. Sartakhti, M. H. Manshaei, S. Bateni, and M. Archetti, "Evolutionary dynamics of tumor-stroma interactions in multiple myeloma," *PLoS One*, vol. 11.12 (2016): e0168856.
- [^{١٧}] J. S. Sartakhti, M. H. Manshaei, and M. Archetti, "Game theory of tumor–stroma interactions in multiple myeloma: effect of nonlinear benefits," *Games (Basel)*, 9.2 (2018): 32.
- [^{١٨}] J. S. Sartakhti, M. H. Manshaei, and M. Sadeghi, "MMP–TIMP interactions in cancer invasion: An evolutionary game-theoretical framework," *J Theor Biol*, 412 (2017): 17-26.
- [^{١٩}] A. Kaznatcheev, J. Peacock, D. Basanta, A. Marusyk, and J. G. Scott, "Fibroblasts and alectinib switch the evolutionary games played by non-small cell lung cancer," *Nat Ecol Evol*, 3.3 (2019): 450-456.
- [^{٢٠}] L. You et al., "Including blood vasculature into a game-theoretic model of cancer dynamics," *Games (Basel)*, 10.1 (2019): 13.

- [11] J. Zhang, J. J. Cunningham, J. S. Brown, and R. A. Gatenby, “Integrating evolutionary dynamics into treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer,” *Nat Commun*, 8.1 (2017): 1816.
- [12] J. J. Cunningham, J. S. Brown, R. A. Gatenby, and K. Staňková, “Optimal control to develop therapeutic strategies for metastatic castrate resistant prostate cancer,” *J Theor Biol*, 459 (2018): 67-78.
- [13] M. Archetti and K. J. Pienta, “Cooperation among cancer cells: applying game theory to cancer,” *Nat Rev Cancer*, 19.2 (2019): 110-117.
- [14] Y. Zheng, Y. Sun, G. Torga, K. Pienta, and R. Austin, “Game theory cancer models of cancer cell-stromal cell dynamics using interacting particle systems,” *Biophys Rev Lett*, 15(2020).
- [15] J. W. Pepper, “Drugs that target pathogen public goods are robust against evolved drug resistance,” *Evol Appl*, 5.7 (2012): 757-761.
- [16] I. Kareva, “Prisoner’s dilemma in cancer metabolism,” *PLoS One*, 6.12 (2011): e28576.
- [17] M. Pressley, M. Salvioli, D. B. Lewis, C. L. Richards, J. S. Brown, and K. Staňková, “Evolutionary dynamics of treatment-induced resistance in cancer informs understanding of rapid evolution in natural systems,” *Front Ecol Evol*, 9 (2021): 681121.
- [18] A. Swierniak, M. Krzeslak, D. Borys, and M. Kimmel, “The role of interventions in the cancer evolution-an evolutionary games approach,” *Mathematical Biosciences and Engineering* 16.1 (2019): 265-291.
- [19] R. J. Gillies and R. A. Gatenby, “Adaptive landscapes and emergent phenotypes: why do cancers have high glycolysis?,” *J Bioenerg Biomembr*, 39.3 (2007): 251-257.
- [20] M. Archetti, D. A. Ferraro, and G. Christofori, “Heterogeneity for IGF-II production maintained by public goods dynamics in neuroendocrine pancreatic cancer,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112.6 (2015): 1833-1838.
- [21] M. Archetti, “Evolutionary dynamics of the Warburg effect: glycolysis as a collective action problem among cancer cells,” *J Theor Biol*, 341 (2014): 1-8.
- [22] M. Archetti, “Heterogeneity and proliferation of invasive cancer subclones in game theory models of the Warburg effect,” *Cell Prolif*, 48.2 (2015): 259-269.
- [23] W. Gaska et al., “How to use transcriptomic data for game-theoretic modeling of treatment-induced resistance in cancer cells? A case study in patient-derived glioblastoma organoids,” *bioRxiv*, (2022): 2022-01.
- [24] J. B. West, M. N. Dinh, J. S. Brown, J. Zhang, A. R. Anderson, and R. A. Gatenby, “Multidrug cancer therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer: an evolution-based strategy,” *Clinical Cancer Research*, 25.14 (2019): 4413-4421.
- [25] M. Gluzman, J. G. Scott, and A. Vladimirovsky, “Optimizing adaptive cancer therapy: dynamic programming and evolutionary game theory,” *Proceedings of the Royal Society B*, 287.1925 (2020): 20192454.
- [26] D. Basanta, J. G. Scott, M. N. Fishman, G. Ayala, S. W. Hayward, and A. R. A. Anderson, “Investigating prostate cancer tumour–stroma interactions: clinical and biological insights from an evolutionary game,” *Br J Cancer*, 106.1 (2012): 174-181.
- [27] D. Dingli, F. A. d C. C. Chalub, F. C. Santos, S. Van Segbroeck, and J. M. Pacheco, “Cancer phenotype as the outcome of an evolutionary game between normal and malignant cells,” *Br J Cancer*, 101.7 (2009): 1130-1136.
- [28] R. A. Gatenby and B. R. Frieden, “Inducing catastrophe in malignant growth,” *Math Med Biol*, 25.3 (2008): 267-283.
- [29] S. Belkhir, F. Thomas, and B. Roche, “Darwinian approaches for cancer treatment: benefits of mathematical modeling,” *Cancers (Basel)*, 13.17 (2021): 4448.