Archive of SID.ir

نشریه مهندسی مکانیک ایران، دوره ۲۷، شماره ۱، شماره پیاپی۷۸، بهار ۱۴۰۴، صفحه ۲۲-۶
انجمن مهندسان مکانیک ایران
مقاله علمی پژوهشی

DOI: https://doi.org/10.30506/ijmep.2024.2040132.1988

پیش بینی رشد تومورهای مغزی با استفاده از مدل سازی ترکیبی بیومکانیک-ریاضی

محمدرضا قهرمانی[۱]
دانشجوی کارشناسی ارشد

امید باوی[۲]
دانشیار

تومورهای مغزی یکی از شایع ترین علل مرگ در انسان ها هستند. از این رو تلاش های فراوانی برای پیش بینی دقیق رشد تومور در زمان های منتهی به طول درمان صورت گرفته است. در این تحقیق به کمک مدلی کوپل شده متشکل از مدل ریاضی و مدل بیومکانیکی، معادلات واکنش-انتشار و معادلات ساختاری مکانیک محیط پیوسته به کمک روش المان محدود حل شده و رشد تومور در فواصل زمانی مختلف با درنظر گرفتن بافت واقعی مغز شبیه سازی شده است. در ادامه، تحلیل تنش های ناشی از رشد تومور در همسایگی تومور و نقش آنها در آسیب به سلول های سالم، بررسی شده است. مقایسه نتایج شبیه سازی با نتایج تجربی، حاکی از دقت نظر مدل ارائه شده در پیش بینی رشد سلول های مهاجم است.

واژه‌های راهنما: تومور مغزی، گلیوبلاستوما، مدل های رشد تومور، مدل سازی بیومکانیکی، معادله واکنش- انتشار

۱- مقدمه

تومورها توده‌های غیرعادی سلول‌های بافت هستند که به‌وسیله مکانیزم تهاجم در مسیر غیرعادی رشد و ساختار و یکپارچگی سلول‌های سالم را دستخوش تغییر می‌کنند [۱]. تومورهای مغزی به دو دسته اصلی تومورهای مغزی اولیه و ثانویه تقسیم می‌شوند. تومورهای مغزی اولیه از بافت مغز نشات می‌گیرند؛ درحالی‌که خاستگاه تومورهای مغزی ثانویه، سایر اعضای بدن بوده و سپس در ادامه به مغز منتقل می‌شوند. تومورهای مغزی در بین افراد بالغ و کودکان به‌صورت متفاوت رشد می‌کند که این موضوع شخصی بودن رشد تومور را نشان می‌دهد [۲]. به دلیل هندسه و بافت خاص مغز، مدل‌سازی و شبیه‌سازی دقیق رشد تومور نیازمند شناخت کافی از ماهیت تومور و مغز و همچنین حل دقیق معادلات حاکم بر مدل رشد است [۳, ۴]. از این رو، محققان بسیاری در حال تحقیق در مدل‌های مختلف ریاضی با استراتژی‌های مختلف حل معادلات هستند [۵-۸]. همچنین برخی محققین ماهیت فشار میان‌بافتی و اصول سیالات تومور را شبیه‌سازی نموده‌اند [۹-۱۱].

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد، مهندسی مکانیک گرایش طراحی کاربردی، دانشگاه صنعتی شیراز، شیراز، ایران، mo.ghahramani@sutech.ac.ir
[۲] نویسنده مسئول، دانشیار، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه دانشگاه صنعتی شیراز، شیراز، ایران، o.bavi@sutech.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۱۲، تاریخ بازنگری: ۱۴۰۳/۰۷/۲۵، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۰۹

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

با این حال، رشد تومورهای مغزی شامل مراحل بسیار پیچیده و اندرکنش‌های مختلف در مقیاس‌های متفاوت است که بعضاً در گزارش‌های قبلی مورد توجه قرار نگرفته‌اند. به‌عنوان مثال، رشد تومور را می‌توان بر اساس دیدگاه میکروسکوپی، ماکروسکوپی و دیدگاه ترکیبی این موارد بررسی نمود. مدل‌های میکروسکوپی بر اساس فعل و انفعالات بین سلول‌ها بوده و مدل‌های ماکروسکوپی از مدل‌های پیچیده ریاضی مبتنی بر تصاویر پزشکی استفاده می‌کند که شامل دو بخش عمده معادلات پخش و مدل بیومکانیکی است [۱۲]. مطالعه رشد تومور دارای محدودیت‌هایی است. به دلیل پیچیدگی بافت مغز، بدست آوردن خواص مکانیکی این بافت مستلزم انجام آزمایشات متعدد می‌باشد. بافت مغز به علت غیرخطی بودن، تراکم‌پذیری و وابستگی به نرخ کرنش و همچنین سن افراد رفتار پیچیده‌ای دارد [۱۳]. لذا برای مقادیر خواص مکانیکی به منظور ساده‌سازی، میانگین مقادیر بدست آمده در تست‌های آزمایشگاهی در نظر گرفته می‌شود.

این تحقیق ابتدا معادلات ریاضی حاکم بر رشد تومور و کمیت‌های مختلف رشد که در حل معادلات مهم هستند، را بیان می‌کند. به‌عنوان مثال پارامتر ضریب انتشار که برای بافت‌های مختلف مغز به‌صورت عددی متفاوت فرض می‌شود و سپس با نظر گرفتن بافت مغز به‌عنوان ماده‌ای که دارای رفتاری شبیه به ماده هایپرالاستیک[۱] است و اعمال شرایط مرزی و نیرویی، مدل رشد تومور استخراج می‌گردد. با کوپل کردن و حل همزمان معادلات ریاضی و مدل بیومکانیکی، مستقیماً تنش مکانیکی اعمالی و آسیب ناشی از آن به بافت سالم مغز محاسبه شده می‌شود. با بیان نحوه رشد تومور و حل مدل بیومکانیکی آن به کمک شبیه‌سازی المان محدود، بکارگیری این مدل‌سازی در فرایند تشخیص، تخمین میزان آسیب و درمان این سرطان‌ها اهمیت پیدا می‌کند. این موارد در کنار افزودن ترم مربوط به شیمی درمانی به معادلات ریاضی حاکم، ماهیت معادلات مذکور را از گزارشات موجود [۱۲] متفاوت و متمایز نموده است. به‌عنوان مثال، برآورد مقدار تنش ایجاد شده در بافت‌های سالم و یا پتانسیل مدل در بررسی اثر دما بر روند رشد سلول‌های سرطانی، کمک شایانی به بهبود راندمان روش‌های تشخیص و درمانی بر اساس هایپرترمیا [۱۴, ۱۵] و روش‌های پرتونگاری با تابش گرمایی [۱۶, ۱۷] می‌نماید.

۱-۲- مدل‌سازی ریاضی رشد تومور با استفاده از معادله واکنش-انتشار[۲]

معادله واکنش-انتشار یک معادله دیفرانسیل غیرخطی با مشتقات جزئی است که توسط رابطه (۱) بیان می‌گردد [۱۸].

$$\frac{\partial N}{\partial t} = \nabla.(D(x,y)\nabla N) + R(N) \qquad (۱)$$

در معادله (۱) منظور از N $(cells/mm^3)$ غلظت سلول‌های تومور است. $D(x,y)$ نشان دهنده ضریب انتشار[۳] یا کمیت نفوذ است که این پارامتر با توجه نواحی مختلف مغز دارای مقادیر مختلفی است [۱۹]. اما یک تقریب درست نشان از چند برابر بودن مقدار این کمیت در ناحیه سفید مغز نسبت به ناحیه خاکستری می‌دهد [۲۰].

---

[۱] Hyperelastic

[۲] Reaction-diffusion

[۳] Diffusion

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

منظور از نواحی مختلف مغز در اینجا، تقسیم بندی عکس MRI مغز به سه ناحیه اصلی: ۱- خاکستری[۱]، ۲- سفید[۲] و ۳- مایع مغزی نخاعی[۳] است [۲۱]. واحد ضریب انتشار $mm^2/year$ بوده و برای نواحی مختلف مغز به‌صورت متفاوت تعریف می‌شود. تابع $R(N)$ بیانگر ترم تکثیر معادله می‌باشد که توصیفی از تکثیر سلول‌های توموری است. ترم تکثیر به سه فرم اصلی نمایی، گمپرز[۴] و لجستیک تعریف می‌شود که توسط روابط (۲) الی (۴) بیان شده‌اند و واحد آن (1/year) است [۲۲].

$$R(N) = \rho N \quad (۲)$$

$$R(N) = -\rho Ln(N) \quad (۳)$$

$$R(N) = \rho N(1 - \frac{N}{K}) \quad (۴)$$

در این پژوهش از ترم تکثیر لجستیک به دلیل دارا بودن ظرفیت سلولی بافت که همانند یک قید عمل می‌کند، استفاده شده است. در مطالعات انجام گرفته توسط محققان قبلی به دلیل استفاده از ترم نمایی، رشد سلول‌های توموری مقید نبوده و این سلول‌ها به رشد خود به شکل نمایی ادامه می‌دهند، درحالی که در ترم لجستیک از یک زمان مشخص به بعد رشد سلول‌ها مقید شده و تکثیر نمی‌شوند که این موضوع به شبیه‌سازی بهتر جنبه پزشکی رشد تومور کمک شایانی می‌کند. برای اعمال شرایط مرزی به معادله فوق، قسمت جمجمه در عکس MRI به‌عنوان ناحیه شار صفر[۵] در نظر گرفته می‌شود. همچنین شرایط اولیه رشد تومور توسط معادله (۵) تعریف می‌گردد.

$$N(x, y, t = 0) = 0.5 * K \quad (۵)$$

در شرط اولیه ذکرشده مختصات اولیه رشد تومور نقطه (۱۰۳, ۸۳) میلی‌متر در عکس MRI فرض می‌شود. علاوه بر آن اگر در فرض اولیه نیمی از ظرفیت سلولی بافت مغز در دامنه تومور به سلول‌های سرطانی اختصاص داده شده باشد، شرایط اولیه حل به‌صورت $N = 0.5K$ بیان می‌شود [۱۲]. برای انجام شبیه‌سازی از نرم‌افزار شبیه‌سازی المان محدود کامسول[۶] استفاده شده است.

در ادامه برای در نظرگرفتن ضریب انتشار در قسمت‌های مختلف بافت مغز، مطابق شکل (۱) از روش آستانه گذاری[۷] در کامسول استفاده شده است. در این روش با وارد کردن یک تصویر MRI مغز به‌عنوان یک تابع به نرم‌افزار، ضریب انتشار بافت‌های مختلف مغز از هم تشخیص داده می‌شوند؛ سپس حلگر با توجه به هر نقطه

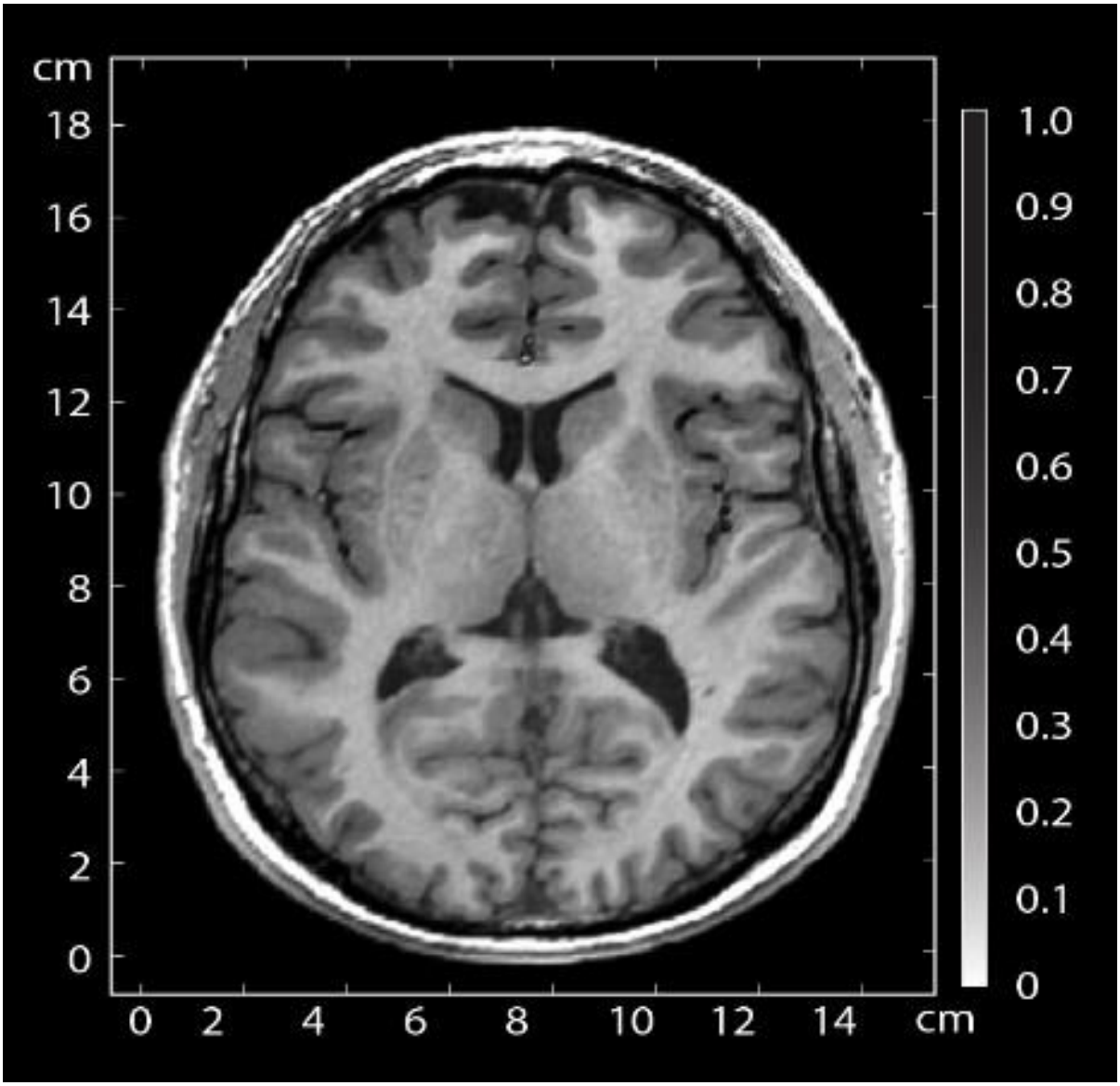
---

[۱] Gray matter
[۲] White matter
[۳] Cerebrospinal fluid
[۴] Gomperz
[۵] Zero-flux
[۶] COMSOL multiphysics
[۷] Threshold

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

این عکس از یک مقدار مشخص برای ضریب انتشار مطابق جدول (۱) استفاده می‌کند. ضرایب مورد استفاده برای حل معادله واکنش- انتشار در این جدول آورده شده است.



شکل ۱- نحوه آستانه‌گذاری عکس MRI

جدول ۱- ضرایب حل معادله واکنش-انتشار [۱۲]

پارامتر	مقدار
نرخ تکثیر[۱] (ρ)	۷ (1/year)
ضریب نفوذ در بافت خاکستری مغز (D_g)	۱۵ (mm^2/year)
ضریب نفوذ در بافت سفید مغز (D_w)	۵۰ (mm^2/year)
ظرفیت سلولی (K)	1.91×10^6 ($cells/mm^3$)

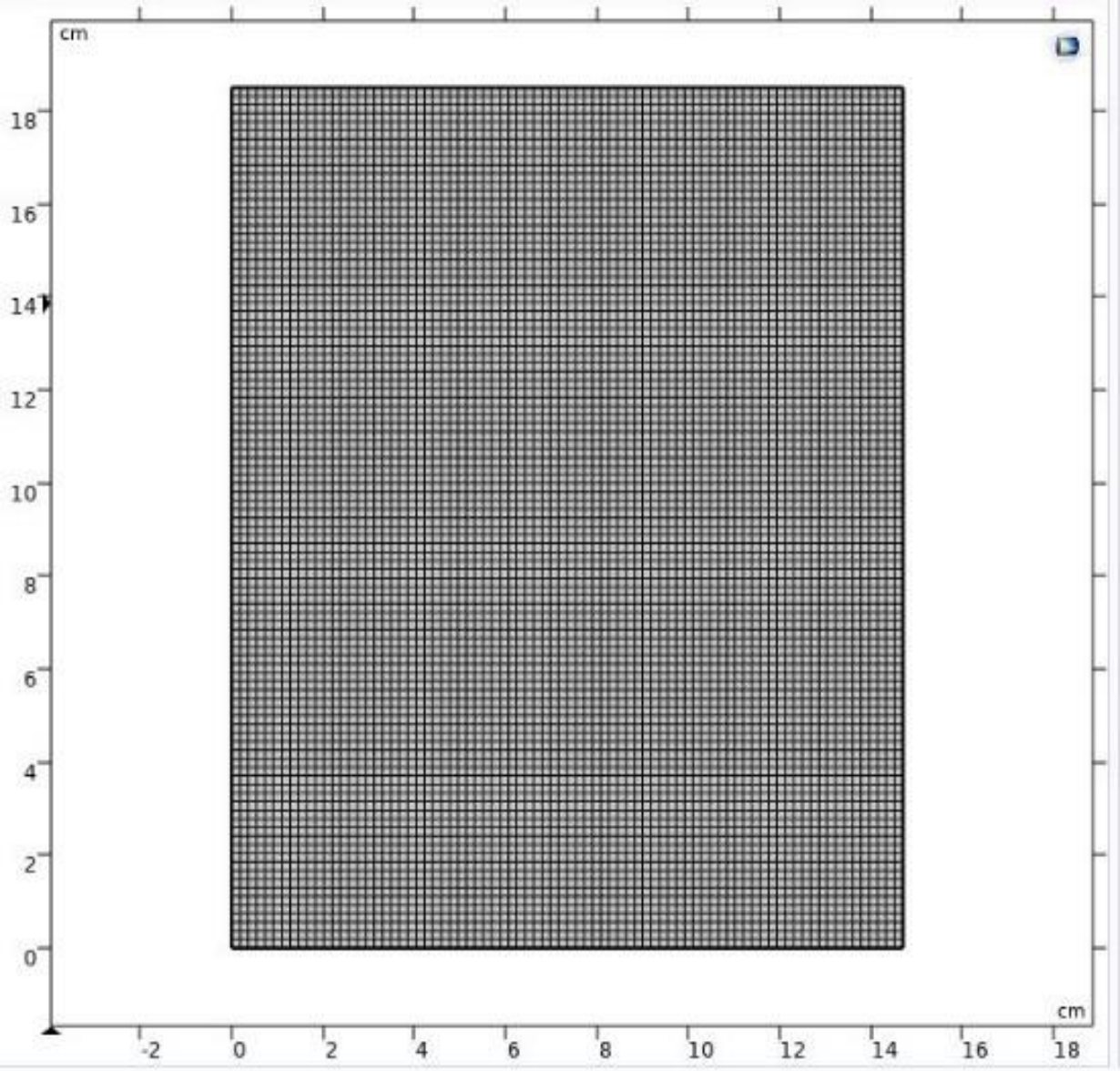
[۱] Proliferation rate

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

شیوه شبکه‌بندی[1] دامنه حل نیز به‌صورت المان‌های مربعی بوده که در شکل (۲) نشان داده شده است. تعداد المان‌های مورد استفاده در این شبیه‌سازی برابر ۸۰۰۰ عدد است.

باید توجه داشت که به علت وابسته بودن ضرایب حل به گام زمانی بزرگ و رشد آهسته تومور موجود در مغز انسان در زمان‌های مختلف، گام زمانی باید به درستی در نرم‌افزار انتخاب شود. از این رو، گام زمانی مدنظر در حل به‌صورت بازه زمانی روز اول تا روز ۲۰۰ام از رشد تومور با گام زمانی ۱ روز فرض می‌شود. به منظور صحه‌گذاری نتایج حل المان محدود رشد تومور با داده‌های تجربی از مقایسه شبیه‌سازی رشد تومور در نمونه-های موش با مقادیر شعاع رشد تومور بدست آمده در آزمایشگاه استفاده شده است. در این اعتبارسنجی ضرایب رشد تومور در موش از مطالعات روتر و همکاران[۲۳] گرفته شده و با نتایج آزمایشگاهی موجود در تحقیق باوی و همکاران [۵] مقایسه می‌شود.



شکل ۲– شیوه شبکه‌بندی دامنه حل معادله واکنش- انتشار

[1] Mesh

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

۲-۲- مدل‌سازی بیومکانیکی رشد تومور

بافت مغز یکی از انواع بافت‌های نرم بدن می‌باشد که می‌توان آن را به‌عنوان یک نوع ماده هایپرالاستیک در نظر گرفت و معادلات ساختاری را برای این مدل استخراج کرد. رفتار غیرمتقارن و تراکم‌پذیر مغز به علت وجود خواص متفاوت در نواحی مختلف مغز توسط مدل نئو هوکین[۱] که از انواع مدل‌های مواد هایپرالاستیک است مدل‌سازی می‌شود. هندسه مغز و تومور به‌عنوان یک جسم پیوسته و در حال رشد که وابسته به زمان و مختصات فضایی است در نظر گرفته می‌شود [۲۴]. لذا تانسور تغییر شکل[۲] این محیط پیوسته مطابق رابطه (۶) است.

$$F = F_e F_g \tag{۶}$$

که در معادله (۶) منظور از F_g تانسور رشد که مبین رشد مطلق محیط پیوسته و منظور از F_e تانسور الاستیک که نشان‌دهنده پیوستگی تمامی هندسه حین رشد است، می‌باشد. پارامتر λ_g، ضریب رشد محیط پیوسته است که ضریبی به منظور بررسی میزان رشد سلول‌های تومور در راستای اصلی مختصات است. لذا تانسور رشد به دلیل رفتار همسانگرد در سه جهت به‌صورت یک ماتریس قطری که در معادله (۷) آورده شده است، تعریف می‌شود [۹].

$$F_g = \begin{bmatrix} \lambda_g & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_g & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_g \end{bmatrix} \tag{۷}$$

در شبیه‌سازی‌های بیومکانیکی رشد تومور هدف بدست آوردن تانسور الاستیک می‌باشد. تانسور الاستیک پاسخ بافت مغز به تغییرشکل ناشی از رشد تومور است که با یک عملیات وارون‌گیری از معادله (۶) این تانسور مطابق رابطه (۸) بدست می‌آید. تانسور الاستیک توسط نرم‌افزار کامسول برای بدست آوردن تانسورهای تنش کوشی استفاده می‌شود. مطابق با شرایط اولیه ابتدا مقدار تانسور رشد برابر تانسور همانی فرض شده سپس با شروع حل مسئله مقدار تانسور رشد در هر گام زمانی به‌روزرسانی می‌شود.

$$F_e = F{F^{-1}}_g \tag{۸}$$

هنگامیکه تغییر شکل در بافت مغز اتفاق می‌افتد آنگاه چگالی نواحی مختلف مغز تغییر می‌کنند [۲۵]. این تغییر چگالی به وسیله کمیتی اسکالر به نام چگالی انرژی کرنشی[۳] محاسبه می‌شود.

رابطه (۱۰) مبین فرم کلی تابع چگالی انرژی کرنشی است که کمیتی مهم برای بدست آوردن تانسور تنش کوشی است.

---

[۱] Neo-Hookean model

[۲] Deformation gradient tensor

[۳] Strain energy density function

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

$$\varepsilon = \frac{1}{2} * (F^T F - I) \quad (۹)$$

$$W = \frac{1}{2} * \sigma : \varepsilon \quad (۱۰)$$

در معادلات (۹) و (۱۰)، چگالی انرژی کرنشی به‌صورت تابعی از کرنش لاگرانژی-گرین مطابق رابطه (۹) و تانسور تنش تعریف شده است. سپس با مشتق گرفتن از تابع چگالی انرژی کرنشی نسبت به کرنش، تانسور تنش پیولا-کیرشهف[۱] مرتبه دوم مطابق رابطه (۱۱) بدست می‌آید.

$$S = \frac{\partial W}{\partial \varepsilon} \quad (۱۱)$$

برای محاسبه تانسور تنش کوشی که خواسته مسئله است از ضرب ماتریسی استفاده می‌شود که توسط معادله (۱۳) بیان می‌گردد.

$$J = \det(F) \quad (۱۲)$$

$$\sigma = \frac{1}{J} * FSF^T \quad (۱۳)$$

در معادله (۱۳) منظور از J ژاکوبین تغییر شکل محیط پیوسته بوده که مطابق رابطه (۱۲) محاسبه می‌شود. با در نظر گرفتن یک مسئله وابسته به زمان[۲] و با استفاده از قانون دوم نیوتن به‌صورت کلی که معادله (۱۴) بیان‌کننده آن است، مدل بیومکانیکی آماده حل می‌شود.

$$\rho \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} = \nabla . (FS)^T + F_V \quad (۱۴)$$

جدول ۲- خواص مکانیکی بافت مغز و رشد سلول‌های توموری [۲۷]

مقدار	خاصیت
۲۰۰۰۰ Pa	مدول یانگ
۰/۴۹	نسبت پواسون
۳۳ $\frac{mm^2}{year}$	ضریب نفوذ
۷ $1/year$	نرخ تکثیر

[۱] Second order Piola-Kirchhoff stress tensor

[۲] Time-dependent

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

برای بافت مغز چگالی در نظر گرفته شده برابر ۱۰۳۵ کیلوگرم بر متر مکعب است [۲۶]. منظور از F_v بردار نیروی حجمی بوده و خواص مکانیکی مورد استفاده در مسئله در جدول (۲) آورده شده است.
برای بررسی رشد تومور در راستاهای مختلف و همچنین بدست آوردن جابه‌جایی گره‌ها در مدل المان محدود از معادلات (۱۵) و (۱۶) استفاده می‌شود.

$$\frac{d\lambda_g}{dt} = \frac{1}{2} * R(N) * \lambda_g \quad (۱۵)$$

$$\frac{\partial U_g}{\partial X} = F - I \quad (۱۶)$$

معادله (۱۵) نشان دهنده میزان رشد تومور در راستاهای مختلف مختصات است در این معادله برای رشد همسانگرد یا یکنواخت تومور در دو راستای اصلی از ضرب ۱/۲ در سمت راست معادله استفاده شده است. این رابطه شامل ترم تکثیر معادله واکنش-انتشار نیز می‌باشد که کوپله بودن معادلات رشد و بیومکانیک تومور را نشان می‌دهد. در معادله (۱۶) منظور از U_g جابه جایی گره‌ها در روش المان محدود است، منظور از X مختصات فضایی بوده و F_g مبین تانسور رشد که پیشتر توضیح داده شد، می‌باشد. لذا با توجه به اینکه مختصات فضایی از سه مؤلفه تشکیل شده پس معادله (۱۶) خود شامل دو معادله جداگانه در راستاهای اصلی می‌شود که در نهایت مؤلفه‌های کرنش در دو راستا را نتیجه می‌دهد.
هندسه مدل بیومکانیکی تومور به‌صورت یک مکعب که در مرکز آن یک کره وجود دارد درنظر گرفته می‌شود. به منظور کاهش محاسبات مربوطه با استفاده از فرض کرنش صفحه‌ای، یک صفحه از مکعب در نظر گرفته شده و از شرط تقارن[۱] در حل استفاده می‌شود. در ناحیه سر انسان، چون بافت مغز به جمجمه کاملاً مقید می‌باشد، لذا در سطوح بیرونی مکعب مسئله شرط مرزی جابه‌جایی ثابت[۲] در نظر گرفته می‌شود [۲۴]. شکل (۳) نحوه قرارگیری تومور در بافت مغز را نشان می‌دهد. با اعمال معادله (۱۴) به دامنه تومور در مدل بیومکانیکی که با رنگ صورتی در شکل (۳) نمایش داده شده است، مسئله حل می‌گردد. برای حل معادلات المان محدود از حلگر غیرخطی استفاده می‌شود. گام زمانی همانند مدل‌سازی ریاضی به‌صورت یک روز و بازه زمانی حل از روز اول تا روز ۹۰ام از رشد تومور در نرم‌افزار درنظر گرفته شده است.

۳- نتایج و تفسیر

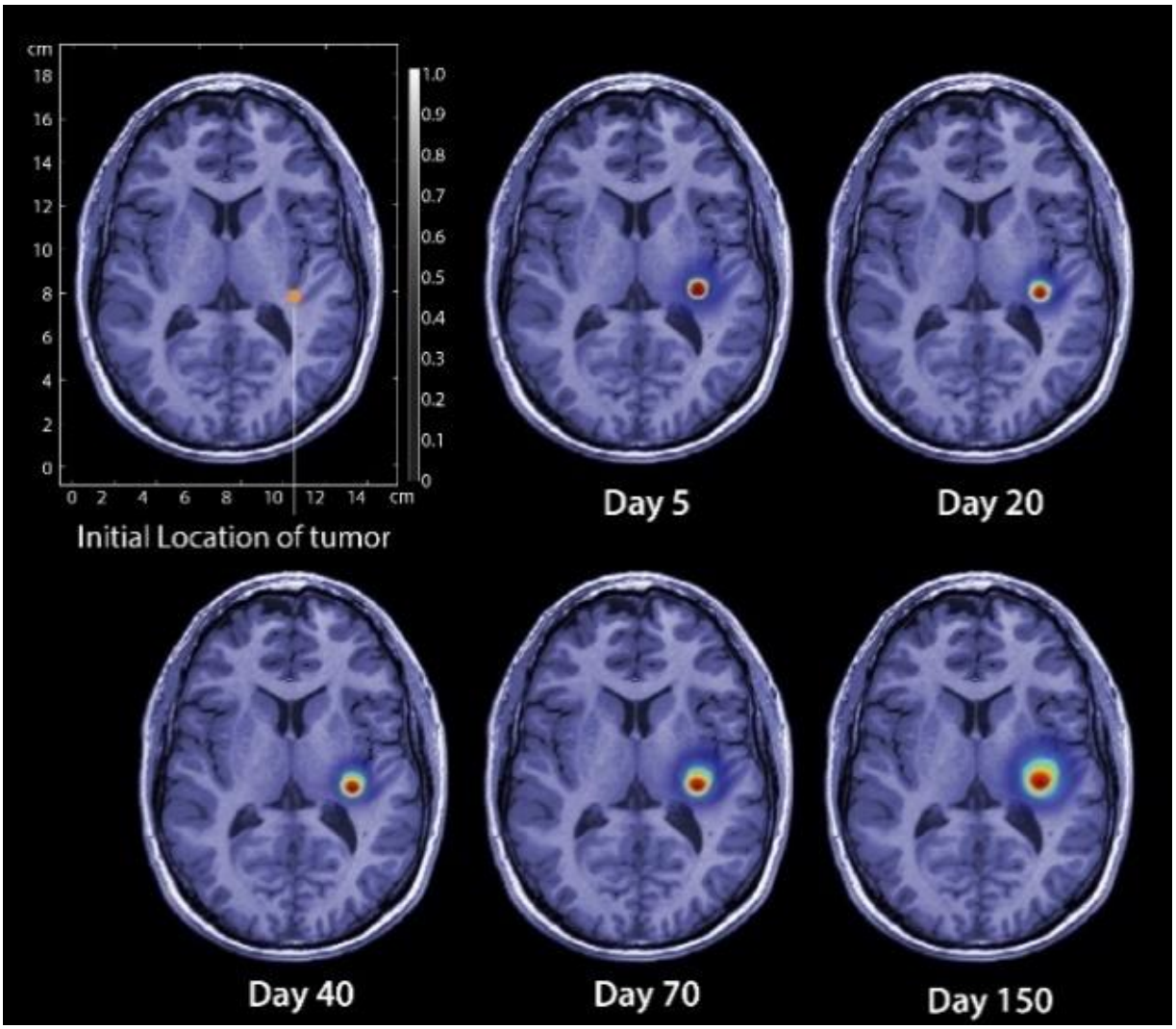
با حل مدل ریاضی رشد تومور با استفاده از معادله واکنش-انتشار و همچنین مدل بیومکانیکی، نتایج رشد تومور مغزی در زمان‌های مختلف و توزیع تنش در ناحیه تومور و بافت سالم مغز بدست می‌آید.
شکل (۴) نحوه رشد تومور مغزی در زمان‌های مختلف را نشان می‌دهند. با توجه به شکل بدست آمده از نحوه رشد تومور مشخص است که رشد تومور کاملاً به‌صورت ناهمگن و غیر دایروی انجام می‌گیرد که متفاوت بودن ضرایب رشد در بافت‌های مختلف مغز را نشان می‌دهد.

---

[۱] Symmetry
[۲] Fixed

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir



شکل ۴- نحوه رشد تومور در زمان‌های مختلف

جدول ۳- شعاع پیشروی تومور در بافت سالم مغز

روز	شعاع رشد تومور (میلی‌متر)
۵	۱/۹۷
۴۰	۲/۱۶
۷۰	۲/۹۶
۱۵۰	۳/۳۵

جدول (۳) شعاع رشد تومور در زمان‌های مختلف نشان می‌دهد که به‌صورت تقریبی مساحت تومور بعد از گذشت ۱۵۰ روز برابر ۲۷/۷۱ میلی متر مربع می‌شود.

در شکل (۵) توزیع تنش فون مایسز آورده شده که این شکل نشان‌دهنده بیشترین مقدار تنش در نواحی تماس بین سطح تومور و بافت سالم مغز است. این موضوع به تعامل مرزهای تومور با بافت سالم مغز اشاره دارد. شکل (۵) مقدار تنش معادل فون میسز بدست آمده پس از گذشت ۹۰ روز از رشد اولیه تومور را نشان

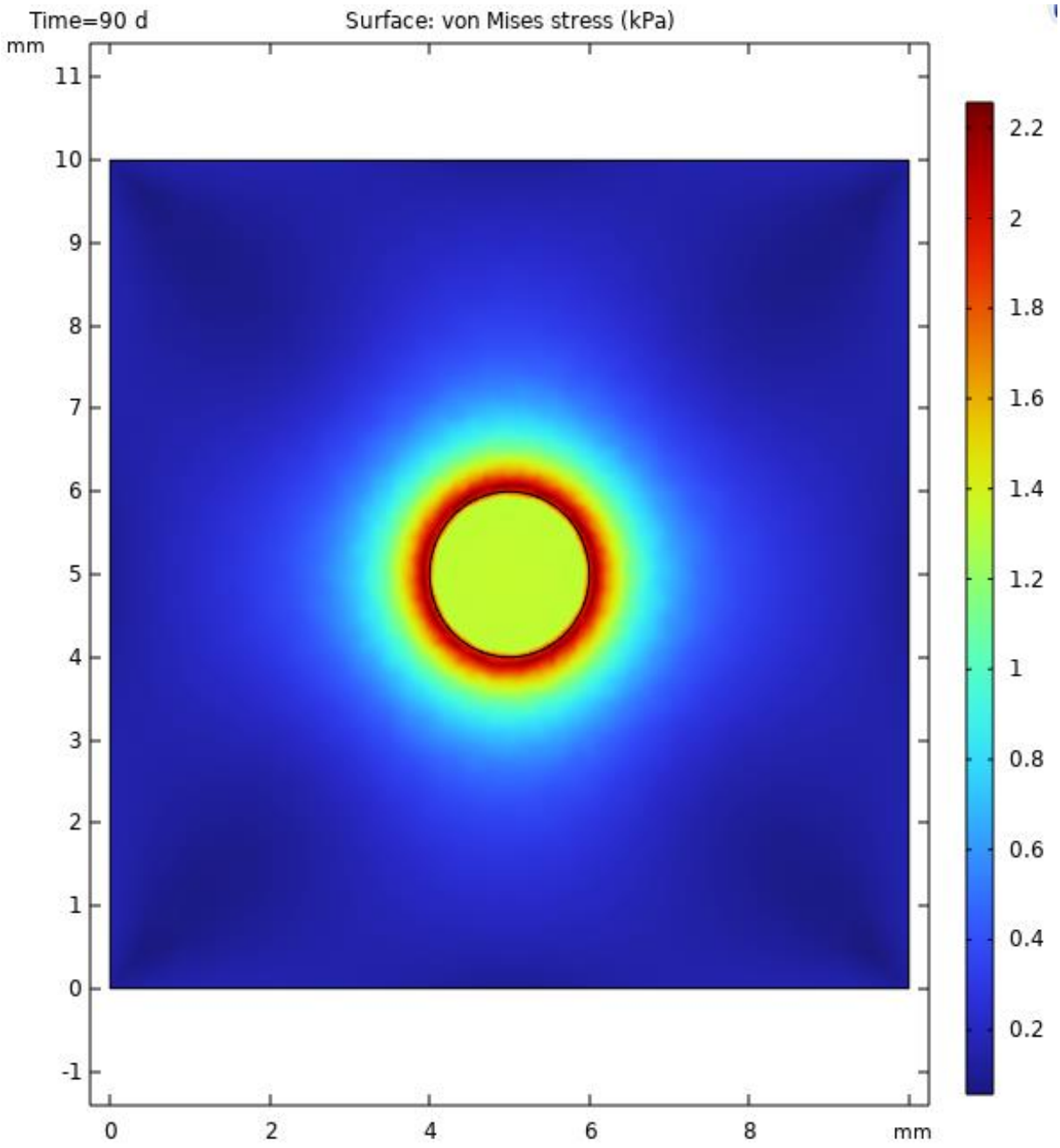
Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

می‌دهد. بیشترین مقدار این تنش برابر ۲/۲ کیلوپاسکال است که با حدود تنش اعمالی به بافت مغز ناشی از رشد تومور [۲۸] همخوانی مناسبی دارد. با توجه به مقدار تنش تسلیم بافت مغز، مقدار تنش فون میسز در بافت سالم مغز، بحرانی تلقی می‌شود که می‌تواند آسیب‌های جبران‌ناپذیری به مغز بیمار وارد نماید.

در ادامه شکل (۶) نمودار تغییرات بیشترین مقدار تنش فون میسز اعمالی به بافت سالم مغز طی روزهای مختلف از بازه زمانی حل مدل بیومکانیکی را نشان می‌دهد.

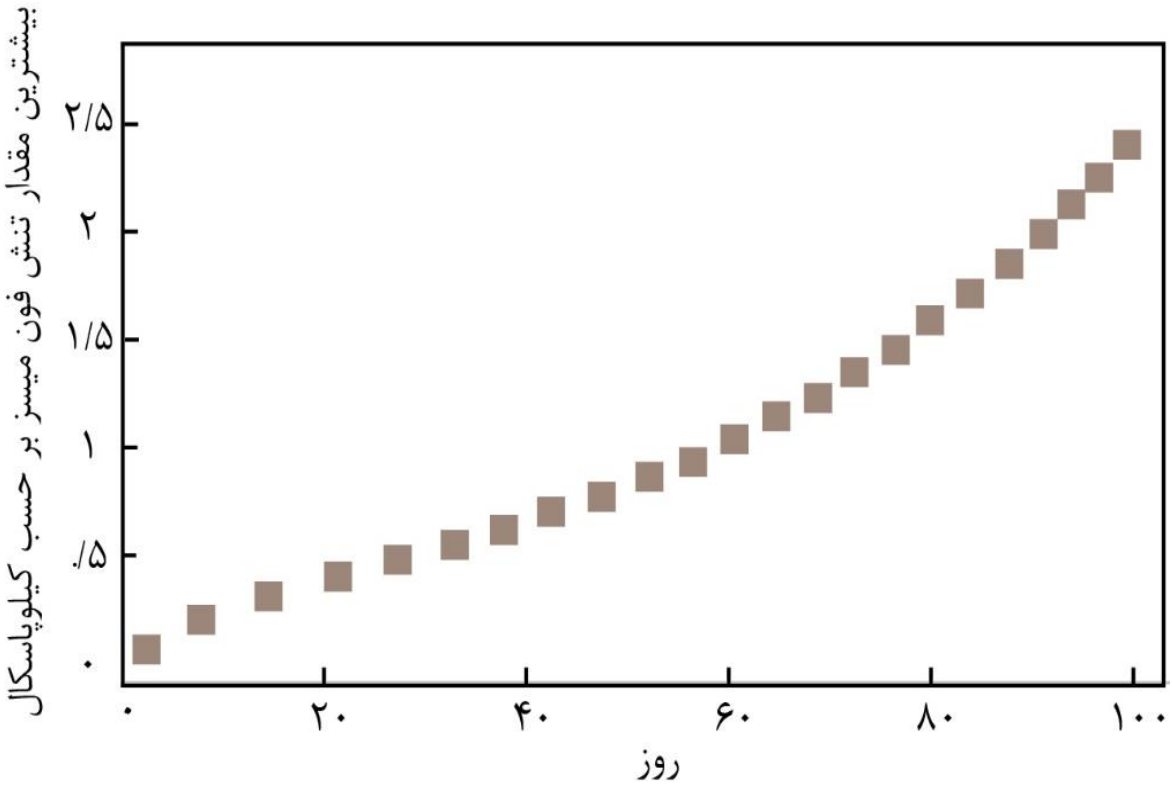
مطابق با این نمودار با گذشت زمان میزان تنش فون میسز القاء شده به بافت سالم مغز ناشی از رشد تومور افزایش می‌یابد که این موضوع اهمیت بررسی آسیب وارده بر بافت سالم مغز و در نتیجه مدل‌سازی بیومکانیکی رشد تومور را بیش از پیش نمایان می‌سازد.



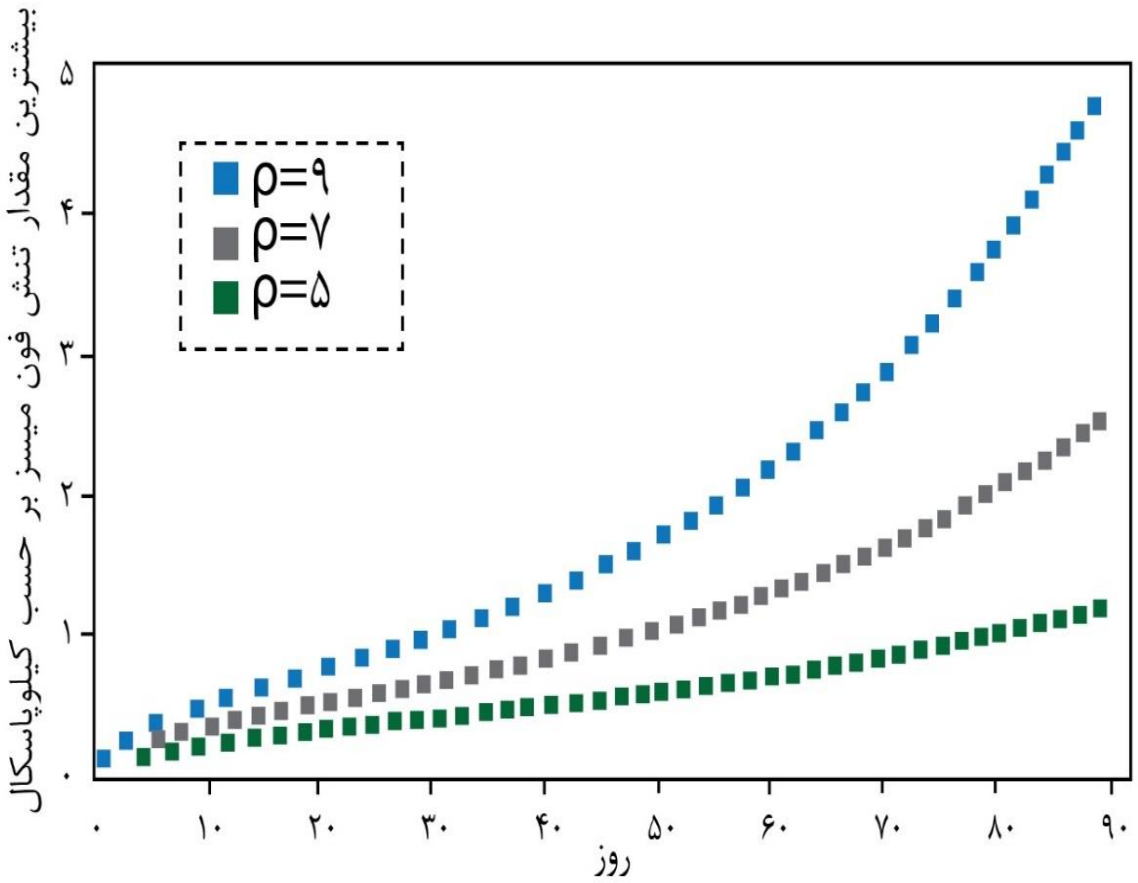
شکل ۵– توزیع تنش فون مایسز در بافت اطراف تومور در روز ۹۰ام از رشد تومور

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir



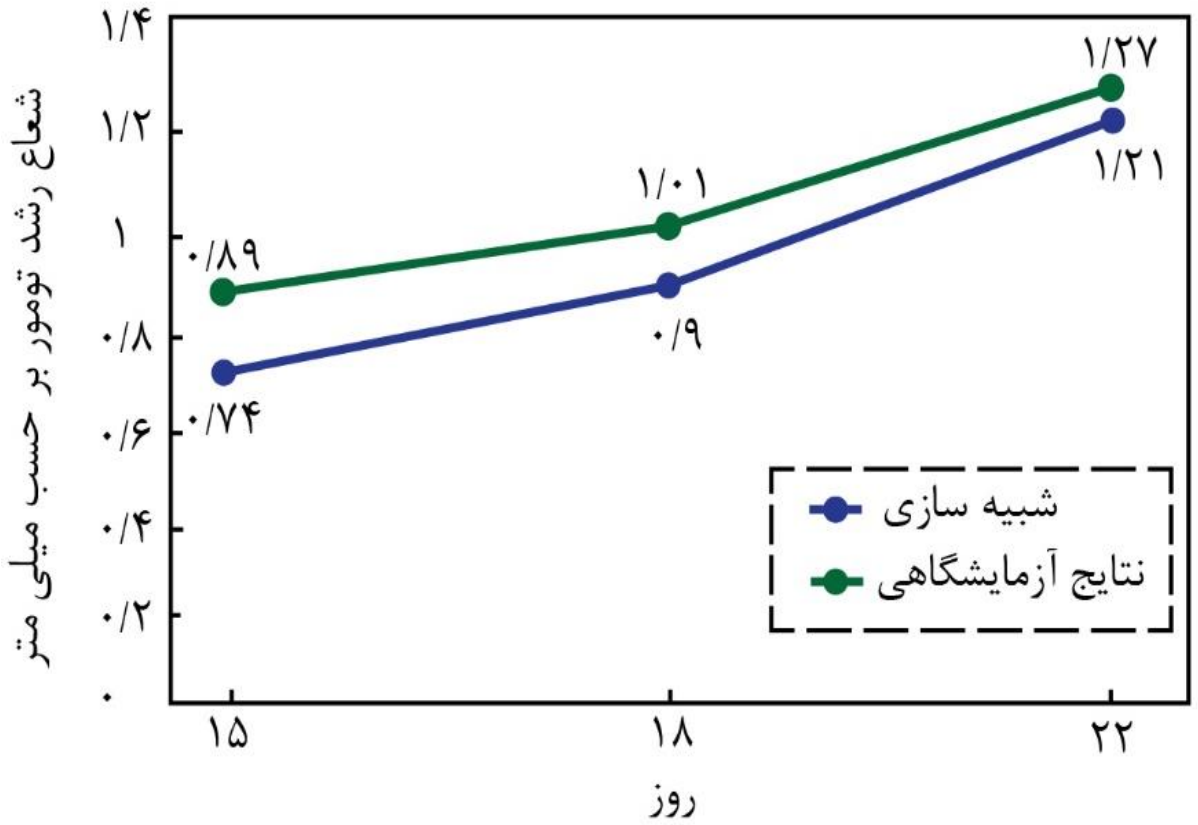
شکل ۶- نمودار تغییرات بیشترین مقدار تنش معادل فون میسز در بافت مغز با زمان



شکل ۷- نمودار تغییرات بیشترین مقدار تنش فون میسز در بافت مغز با نرخ تکثیر سلول‌های تومور

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir



شکل ۸– صحت‌سنجی مدل‌سازی عددی رشد تومور با استفاده از نتایج آزمایشگاهی [۵]

شکل (۷) منحنی‌های تنش فون میسز بدست آمده به‌عنوان تابعی از نرخ تکثیر را نشان می‌دهد. که این تغییرات تنش، رفتار متمایز تومور را به خوبی در بیماران مختلف نشان می‌دهد. برای هر یک از سه نرخ تکثیر بررسی شده، با افزایش نرخ تکثیر، افزایش غیرخطی تنش مشاهده می‌شود. منحنی مربوط به بیشترین نرخ تکثیر، سریع‌ترین افزایش تنش را نشان می‌دهد. این موضوع به فشار و آسیب بیشتر به بافت اطراف تومور در رشد سریع‌تر آن دلالت دارد. برای نشان دادن میزان تطابق مدل ارائه شده با نتایج آزمایشگاهی، مقدار شعاع تومور در زمان های متوالی بدست آمده از شبیه‌سازی المان محدود و نتایج تجربی [۵] در شکل (۸) نشان داده شده است.

در این اعتبارسنجی ناحیه‌ای از تومور در بافت مغز موش با تقریب به شکل یک دایره فرض می‌شود و شعاع این دایره که توسط شبیه‌سازی المان محدود بدست آمده است با مقادیر آزمایشگاهی آن مقایسه شده است. مطابق این نتیجه با گذر زمان فاصله و اختلاف میان این نتایج کمتر شده که این مورد حاکی از دقت بالای مدل عددی رشد تومور است. مطابق شکل (۸)، خطای بین نتایج آزمایشگاهی و شبیه‌سازی از پانزدهمین روز از مقدار ۱۶ درصد تا مقدار ۴ درصد در بیست و دومین روز از رشد تومور، کاهش یافته است. این موضوع، دقت مدل ارائه شده در پیش‌بینی رشد تومور با گذشت زمان را به خوبی نشان می‌دهد.

۴- جمع‌بندی و نتیجه‌گیری

در این تحقیق، مدلی کارامد برای پیش‌بینی رشد تومور مغزی با استفاده از معادلات واکنش-انتشار و بهره‌گیری از مدل بیومکانیکی مبتنی بر معادلات ساختاری مکانیک محیط‌های پیوسته ارائه شد. با بهره‌گیری از تکنیک

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

پردازش تصویر، تصویر MRI واقعی از مغز برای تعریف هندسه مسئله و تعیین بافت‌های تشکیل‌دهنده مغز مورد استفاده قرار گرفت. در گام بعدی، با درنظرگرفتن پارامترهای موثر در رشد بر اساس داده‌های واقعی و اعمال شرایط مرزی و اولیه مناسب در مسئله، میزان و هندسه رشد تومور در بازه‌های زمانی دلخواه بدست آمد. تنش‌های محاسبه شده بر مبنای مدل بیومکانیکی حاکی از افزایش این مقادیر در گذشت زمان و رسیدن به آستانه تخریب بافت سالم مغز در مجاورت سلول‌های سرطانی است. مقادیر کمی و نحوه توزیع این تنش‌ها در فرایندهای تصمیم‌گیری برای درمان یا تجویز داروهای اثرگذار بسیار موثر خواهد بود. استخراج میزان رشد تومور در زمان دلخواه بدون نیاز به تصویربرداری مجدد، از مزایای بکارگیری روش ارائه شده در این تحقیق است. همچنین مدل پیشنهادی این قابلیت را دارد که اثرات روش‌های درمانی مختلف همچون هایپرترمیا، پرتودرمانی و جراحی را بر رشد تومور را درنظر بگیرد.

۵- قدردانی و سپاسگزاری

این تحقیق در آزمایشگاه محاسباتی دانشکده مهندسی مکانیک دانشگاه صنعتی شیراز و با پشتیبانی سخت‌افزاری شرکت مپ‌فن به انجام رسیده است. در طول کار از نظرات و مشاوره سازنده آقایان دکتر عباس کرمی، دکتر مجتبی حاجی شمسایی و سرکار خانم دکتر حسینی‌نیا بهره گرفته شده است.

مراجع

[1] I. Ghoytasi, O. Bavi, M. R. Kaazempur Mofrad, and R. Naghdabadi, "An In-silico Study on the Mechanical Behavior of Colorectal Cancer Cell Lines in the Micropipette Aspiration Process," *Computers in Biology and Medicine*, Vol. 178, pp. 108744, 2024/08/01/ 2024, doi: https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2024.108744.

[2] J. A. Branco, J. R. Ferreira, and P. de Oliveira, "Mathematical Modeling of Efficient Protocols to Control Glioma Growth," *Mathematical Biosciences*, Vol. 255, pp. 83-90, 2014, doi: https://doi.org/10.1016/j.mbs.2014.07.002.

[3] V. Sasank, and S. Venkateswarlu, "An Automatic Tumour Growth Prediction Based Segmentation using Full Resolution Convolutional Network for Brain Tumour," *Biomedical Signal Processing and Control*, Vol. 71, pp. 103090, 2022, doi: https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.103090.

[4] M. Hosseininia, O. Bavi, M. H. Heydari, and D. Baleanu, "A New Application of Fractional Derivatives for Predicting Human Glioblastoma Multiforme Tumor Growth," *Engineering Analysis with Boundary Elements*, Vol. 165, pp. 105776, 2024/08/01/ 2024, doi: https://doi.org/10.1016/j.enganabound.2024.105776.

[5] O. Bavi, M. Hosseininia, M. Hajishamsaei, and M. Heydari, "Glioblastoma Multiforme Growth Prediction using a Proliferation-invasion Model Based on Nonlinear Time-fractional 2D Diffusion Equation," *Chaos, Solitons & Fractals*, Vol. 170, pp. 113393, 2023, doi: https://doi.org/10.1016/j.chaos.2023.113393.

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

[6] P. R. Jackson, J. Juliano, A. Hawkins-Daarud, R. C. Rockne, and K. R. Swanson, "Patient-specific Mathematical Neuro-oncology: Using a Simple Proliferation and Invasion Tumor Model to Inform Clinical Practice," *Bulletin of Mathematical Biology*, Vol. 77, No. 5, pp. 846-856, 2015/05/01 2015, doi: 10.1007/s11538-015-0067-7.

[7] A. Habibirad, O. Baghani, E. Hesameddini, M. H. Heydari, and H. Azin, "A Meshless Method Based on the Modified Moving Kriging Interpolation for Numerical Solution of Space-fractional Diffusion Equation," *Engineering Analysis with Boundary Elements*, Vol. 163, pp. 1-11, 2024/06/01/ 2024, doi: https://doi.org/10.1016/j.enganabound.2024.02.011.

[8] O. Bavi, M. Hosseininia, and M. H. Heydari, "A Mathematical Model for Precise Predicting Microbial Propagation Based on Solving Variable-order Fractional Diffusion Equation," *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, Vol. 46, No. 16, pp. 17313-17327, 2023, doi: https://doi.org/10.1002/mma.9501.

[9] C. Harkos, S. F. Svensson, K. E. Emblem, and T. Stylianopoulos, "Inducing Biomechanical Heterogeneity in Brain Tumor Modeling by MR Elastography: Effects on Tumor Growth, Vascular Density and Delivery of Therapeutics," *Cancers*, Vol. 14, No. 4, p. 884, 2022, doi: https://doi.org/10.3390/cancers14040884.

[10] S. Hervas-Raluy, D. Sainz-DeMena, M. J. Gomez-Benito, and J. M. García-Aznar, "Image-based Biomarkers for Engineering Neuroblastoma Patient-specific Computational Models," *Engineering with Computers*, pp. 1-17, 2024, doi: https://doi.org/10.1007/s00366-024-01964-6.

[11] G. Lucci, A. Agosti, P. Ciarletta, and C. Giverso, "Coupling Solid and Fluid Stresses with Brain Tumour Growth and White Matter Tract Deformations in a Neuroimaging-informed Model," *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, Vol. 21, No. 5, pp. 1483-1509, 2022, doi: https://doi.org/10.1007/s10237-022-01602-4.

[12] M. Hajishamsaei, A. Pishevar, O. Bavi, and M. Soltani, "A Novel In-silico Platform for a Fully Automatic Personalized Brain Tumor Growth," *Magnetic Resonance Imaging*, Vol. 68, pp. 121-126, 2020, doi: https://doi.org/10.1016/j.mri.2019.12.012.

[13] T. Yuan, W. Zhan, M. Terzano, G. A. Holzapfel, and D. Dini, "A Comprehensive Review on Modeling Aspects of Infusion-based Drug Delivery in the Brain," *Acta Biomaterialia*, 2024, doi: https://doi.org/10.1016/j.actbio.2024.07.015.

[14] M. Khafaji, M. Zamani, M. Golizadeh, and O. Bavi, "Inorganic Nanomaterials for Chemo/Photothermal Therapy: A Promising Horizon on Effective Cancer Treatment," *Biophysical Reviews*, Vol. 11, No. 3, pp. 335-352, 2019/06/01 2019, doi: https://doi.org/10.1007/s12551-019-00532-3.

[15] M. Khafaji, O. Bavi, and M. Zamani, "Gold-based Hybrid Nanostructures: More Than Just a Pretty Face for Combinational Cancer Therapy," *Biophysical Reviews*, Vol. 14, No. 1, pp. 317-326, 2022/02/01 2022, doi: https://doi.org/10.1007/s12551-021-00926-2.

[16] A. Dehghanian, and S. M. Hosseini Sarvari, "Reconstruction of Absorption and Scattering Coefficients in a One-dimensional Parallel Plane Variable Index Media," *Iranian Journal of*

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

Science and Technology, Transactions of Mechanical Engineering, Vol. 47, No. 2, pp. 433-452, 2023/06/01 2023, doi: https://doi.org/10.1007/s40997-022-00535-8.

[17] A. Dehghanian, and S. M. H. Sarvari, "Optical Tomography in Variable Index Media using the Transient Discrete Transfer Method," *Journal of Thermophysics and Heat Transfer*, Vol. 37, No. 1, pp. 182-197, 2023, doi: https://doi.org/10.2514/1.T6592.

[18] A. Elazab, Q. Hu, F. Jia, and X. Zhang, "Content Based Modified Reaction-diffusion Equation for Modeling Tumor Growth of Low Grade Glioma," in *2014 Cairo International Biomedical Engineering Conference (CIBEC)*, 11-13 December, 2014, pp. 107-110, IEEE, Giza, Egypt, doi: https://doi.org/10.1109/CIBEC.2014.7020929.

[19] M. R. Ghahramani, and O. Bavi, "Heterogeneous Biomechanical/Mathematical Modeling of Spatial Prediction of Glioblastoma Progression using Magnetic Resonance Imaging-based Finite Element Method," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Vol. 257, pp. 108441, 2024, doi: https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2024.108441.

[20] J. Yuan, L. Liu, and Q. Hu, "Mathematical Modeling of Brain Glioma Growth using Modified Reaction–diffusion Equation on Brain MR Images," *Computers in Biology and Medicine*, Vol. 43, No. 12, pp. 2007-2013, 2013, doi: https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2013.09.023.

[21] E. Özuğurlu, "A Note on the Numerical Approach for the Reaction–diffusion Problem to Model the Density of the Tumor Growth Dynamics," *Computers & Mathematics with Applications*, Vol. 69, No. 12, pp. 1504-1517, 2015, doi: https://doi.org/10.1016/j.camwa.2015.04.018.

[22] R. Jaroudi, F. Åström, B. T. Johansson, and G. Baravdish, "Numerical Simulations in 3-Dimensions of Reaction–diffusion Models for Brain Tumor Growth," *International Journal of Computer Mathematics*, Vol. 97, No. 6, pp. 1151-1169, 2020, doi: https://doi.org/10.1080/00207160.2019.1613526.

[23] E. M. Rutter, T. L. Stepien, B. J. Anderies, J. D. Plasencia, E. C. Woolf, A. C. Scheck, Gregory H. Turner, Qingwei Liu, David Frakes, Vikram Kodibagkar, Yang Kuang, Mark C. Preul & Eric J. Kostelich "Mathematical Analysis of Glioma Growth in a Murine Model," *Scientific Reports*, Vol. 7, No. 1, p. 2508, 2017, doi: https://doi.org/10.1038/s41598-017-02462-0.

[24] A. Jafariandehkordi, and A. Daneshmehr, "A Biomechanical Simulation of the Brain Glioma Growth Considering the Effects of Oxygen Bunsen Solubility Coefficient," *Mechanics Research Communications*, Vol. 106, pp. 103539, 2020, doi: https://doi.org/10.1016/j.mechrescom.2020.103539.

[25] Y. Peng, S. Li, Y. Zhuang, X. Liu, L. Wu, H. Gong, D. Liu, and F. Zhou, "Density Abnormalities in Normal-appearing Gray Matter in the Middle-aged Brain with White Matter Hyperintense Lesions: A DARTEL-enhanced Voxel-based Morphometry Study," *Clinical Interventions in Aging*, pp. 615-622, 2016, doi: https://doi.org/10.2147/CIA.S98409.

[26] N. J. Bennion, S. Zappalá, M. Potts, M. Woolley, D. Marshall, and S. L. Evans, "In Vivo Measurement of Human Brain Material Properties under Quasi-static Loading," *Journal of the*

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

Royal Society Interface, Vol. 19, No. 197, p. 20220557, 2022, doi: https://doi.org/10.1098/rsif.2022.0557.

[27] X. Jin, F. Zhu, H. Mao, M. Shen, and K. H. Yang, "A Comprehensive Experimental Study on Material Properties of Human Brain Tissue," *Journal of Biomechanics*, Vol. 46, No. 16, pp. 2795-2801, 2013, doi: https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2013.09.001.

[28] T. Stylianopoulos, J. D. Martin, M. Snuderl, F. Mpekris, S. R. Jain, and R. K. Jain, "Coevolution of Solid Stress and Interstitial Fluid Pressure in Tumors During Progression: Implications for Vascular Collapse," *Cancer Research*, Vol. 73, No. 13, pp. 3833-3841, 2013, doi: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-4521.

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

Optimization Predicting Brain Tumor Growth using a Combinational Biomechanics/Mathematical Model

Mohammadreza Ghahramani
M.Sc. Student, Department of Mechanical Engineering, Shiraz University of Technology, Shiraz, Iran
mo.ghahramani@sutech.ac.ir

*Corresponding author: **Omid Bavi**
Associate Professor, Department of Mechanical Engineering, Shiraz University of Technology, Shiraz, Iran
o.bavi@sutech.ac.ir

Abstract

Brain tumors are one of the most common causes of death in humans, and many efforts have been made to predict tumor growth over time accurately. In this research, with the help of a mathematical-biomechanics combined model, reaction-diffusion equations and structural equations of mechanics of continuous environment are solved with the help of the finite element method, and tumor growth is simulated in different time intervals considering real brain tissue. Using the image processing technique, the real MR image of the brain was used to define the geometry of the problem and determine the brain domain. In the next step, by considering the effective parameters in growth based on real data and applying the appropriate initial and boundary conditions in the problem, the amount and geometry of tumor growth were obtained in the desired time intervals. Then, the analysis of stresses caused by tumor growth and their role in damaging healthy cells has been investigated. Comparison of simulation results with experimental results indicates the accuracy of the present model in predicting the growth of invasive cells.

Keywords: Brain tumor, Glioblastoma, Tumor growth models, Biomechanical modeling, Reaction-diffusion equation

Archive of SID.ir