



بررسی اثر جرمی و ترم واکنش در پیش‌بینی رشد تومور مغزی به کمک مدل ریاضی مبتنی بر تصاویر ام آر

نرگس مقدادی¹، هانیه نیرومند اسکویی^{2*}، مجید سلطانی³

1- دانشجوی دکتری، بیومکانیک، دانشگاه صنعتی سهند تبریز، تبریز

2- دانشیار، بیومکانیک، دانشگاه صنعتی سهند تبریز، تبریز

3- استادیار، مهندسی مکانیک، دانشگاه خواجه نصیرالدین طوسی، تهران

* تبریز، صندوق پستی 5197817169، niroomand@sut.ac.ir

اطلاعات مقاله

مقاله پژوهشی کامل

دریافت: 14 دی 1396

پذیرش: 28 بهمن 1396

ارائه در سایت: 24 اسفند 1396

کلید واژگان:

تومور مغزی

اثر جرمی

ترم واکنش

مدل‌سازی ریاضی

شخصی‌سازی درمان

چکیده

امروزه سرطان یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در جهان محسوب می‌شود و تفاوت بیولوژیکی افراد با یکدیگر موجب می‌شود که استفاده از یک برنامه‌ی درمانی واحد برای همه‌ی بیماران نتیجه‌ی مطلوبی نداشته باشد. به‌منظور شخصی‌سازی درمان، لازم است رفتار تومور در هر بیمار مشخص گردد؛ برای این منظور می‌توان از اطلاعات کلینیکی بیماران استفاده نمود. از میان روش‌های مختلف بررسی رشد تومورهای سرطانی، روش‌های مدل‌سازی به‌علت انعطاف‌پذیری بیشتر برای بررسی شرایط مختلف، مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته‌اند. مطالعات متعددی در زمینه‌ی بررسی تومورهای مغزی صورت گرفته‌اند اما تنها مطالعات محدودی از تصاویر پزشکی خود بیمار برای شخصی‌سازی مدل رشد استفاده کرده‌اند. در مطالعه‌ی حاضر به بررسی رشد تومور مغزی با استفاده از مدل‌سازی ریاضی مبتنی بر تصاویر پزشکی ام آر پرداخته شده و اثر جرمی و ترم‌های واکنش مختلف مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند؛ هم‌چنین برای اولین بار پارامتر کسر درون سلولی استخراج شده از تصاویر ام آر برای ایجاد ارتباط میان مدل و تصاویر مربوط به تومور مغزی، به‌کار رفته است. نتایج پیش‌بینی شده با استفاده از دو معیار خطای جذر میانگین مربعات کسر درون سلولی و ضریب دایس مورد مقایسه قرار گرفته‌اند. طبق این نتایج در نظر گرفتن اثر جرمی در مدل ریاضی رشد تومور مغزی موجب بهبود پیش‌بینی می‌شود. هم‌چنین لازم است به‌منظور بهبود دقت پیش‌بینی، ترم واکنش مناسب با توجه به اطلاعات پزشکی بیمار در مدل‌سازی در نظر گرفته شود. از روش ارائه شده در این پژوهش می‌توان به‌عنوان مبنایی جهت شخصی‌سازی درمان در بیماران مبتلا به تومور مغزی استفاده نمود.

Investigation of mass effect and reaction terms on the prediction of brain tumor growth by using mathematical model based on MRIs

Nargess Meghdadi¹, Hanieh Niroomand-Oscuii^{2*}, Madjid Soltani²

1- Department of Mechanical Engineering, Sahand University of Technology, Tabriz, Iran

2- Department of Mechanical Engineering, Khajeh Nasir Toosi University of Technology, Tehran, Iran

* P.O.B. 5197817169, Tabriz, Iran, niroomand@sut.ac.ir

ARTICLE INFORMATION

Original Research Paper

Received 04 January 2018

Accepted 17 February 2018

Available Online 15 March 2018

Keywords:

Brain tumor

Mass effect

Reaction term

Mathematical modeling

Personalized medicine

ABSTRACT

Cancer is one of the main causes of mortality and morbidity worldwide. Using a single treatment plan for all of the patients is not efficient due to the biological heterogeneity in the individuals. In order to personalize the therapy plan, tumors behavior in each patient must be understood. For this purpose clinical information of the patients are used. Mathematical modeling has gained significant interest in tumor growth investigations, due to its higher flexibility than the other methods. Mass effect and the reaction terms are the key parameters that are investigated in this paper. This is the first time that the effects of these parameters are considered in brain tumor growth modeling and there are few researches that have used personal medical images in this area. The mathematical models are used for predicting the growth of brain tumors based on personal MRIs and introducing intracellular fraction into the model. Results of the comparisons show that considering the mass effect in the growth model would improve the prediction. Furthermore, it is necessary to define the optimum formulation for reaction term according to patients' medical information, to be used in the personalized model of tumor growth prediction. The represented approach can be used as a basis for personalizing the therapy plan in patients with brain tumors.

1- مقدمه

استفاده از برنامه‌ی درمانی واحد برای کلیه‌ی بیماران نتایج مطلوبی به‌دنبال نخواهد داشت، لذا در سال‌های اخیر توجه محققین به سوی شخصی‌سازی درمان جلب شده است. به منظور تعیین درمان مناسب برای هر بیمار، پیش‌بینی رفتار تومور در آن بیمار ضروری به‌نظر می‌رسد. در واقع پیش‌بینی

تومورهای سرطانی طبیعت پیچیده و متغیری دارند، به‌طوری‌که از یک ارگان به ارگان دیگر و حتی در یک ارگان مشخص از یک فرد به فرد دیگر، رفتارهای متفاوتی را از خود نشان می‌دهند. با توجه به این ویژگی رفتاری،

Please cite this article using:

N. Meghdadi, H. Niroomand-Oscuii, M. Soltani, Investigation of mass effect and reaction terms on the prediction of brain tumor growth by using mathematical model based on MRIs, Modares Mechanical Engineering, Vol. 18, No. 04, pp. 71-78, 2018 (in Persian)

برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

www.SID.ir

هم‌چنین مقدار ثابتی برای نسبت نرخ تکثیر به ضریب نفوذ در نظر گرفته شده است که با توجه به آمارهای موجود [14]، نمی‌تواند فرض صحیحی باشد. با توجه به داده‌های در دسترس، مطالعه‌ی حاضر در مقیاس دو بعد انجام شده و پارامتری با عنوان $ICAF^V$ مشابه با کسر درون سلولی که پیش‌تر به آن اشاره شد [8]، برای ایجاد ارتباط میان مدل و اطلاعات تصاویر، مورد استفاده قرار گرفته است. با وجود اهمیت ویژه‌ی شخصی‌سازی مدل، تنها در موارد انگشت‌شماری از مطالعات صورت گرفته در زمینه‌ی پیش‌بینی رشد تومور مغزی، از تصاویر پزشکی خود بیماران برای شخصی‌سازی مدل استفاده شده است. علاوه بر این، با توجه به این‌که امکان تعیین تعداد سلول‌ها در تصاویر پزشکی ممکن نیست، در مطالعات ذکر شده تعداد سلول‌ها با فرض کروی بودن و بدون لحاظ نمودن فضای خالی میان سلول‌ها، به‌طور تقریبی تخمین زده شده است، بدیهی است که چنین تقریبی به دور از واقعیت است. لذا برای اولین بار در این پژوهش در مدل‌سازی تومور مغزی به‌منظور افزایش قابلیت اطمینان مدل، از پارامتر کسر درون سلولی استفاده شده است. از طرفی استخراج کسر درون سلولی برای تومور مغزی از تصاویر سی‌تی و پت امکان‌پذیر نیست زیرا تصاویر سی‌تی دوفازی تنها برای پانکراس و کبد کاربرد دارند [16,15] و تصاویر پت نیز به علت هزینه‌ی بسیار بالا و استفاده از گلوکز که سوخت غالب تمامی سلول‌های مغزی است، به‌ندرت برای تومورهای مغزی استفاده می‌شوند؛ به همین دلیل در پژوهش حاضر سعی شده است تنها از تصاویر ام آر که به‌طور متداول برای تصویربرداری از مغز به‌کار می‌روند، برای استخراج کسر درون سلولی استفاده شود. نوآوری دیگر این پژوهش بررسی اثر ترم‌های واکنش مختلف و ارزیابی تاثیر این ترم‌ها بر نتیجه‌ی پیش‌بینی مدل است. این در حالی است که در تمامی مطالعات پیشین بدون در نظر گرفتن اثر احتمالی این ترم، تنها از یک فرمولاسیون برای آن استفاده شده - است. بررسی مستقل اثر جرمی نیز از نوآوری‌های دیگر این پژوهش به‌شمار می‌رود. طبق بررسی نویسندگان، این اولین بار در زمینه‌ی شخصی‌سازی مدل رشد تومورهای مغزی است که از تصاویر ام آر برای تعیین کسر درون سلولی استفاده شده و هم‌چنین اولین بار است که تاثیرگذاری اثر جرمی و ترم‌های واکنش مختلف در پیش‌بینی رشد تومور مغزی مورد بررسی قرار گرفته است.

2- تعریف مسئله

در بخش مقدمه اهمیت شخصی‌سازی درمان در بیماران سرطانی شرح داده شد و مدل‌سازی رشد تومور به‌عنوان عاملی سودمند در این زمینه معرفی شد. مهم‌ترین نکته در مدل‌سازی رشد تومور، دقت پیش‌بینی مدل می‌باشد که به منظور افزایش این دقت، می‌توان از داده‌های واقعی بیماران استفاده کرد [17]. به‌نظر می‌رسد که دو عامل تاثیرگذار بر دقت پیش‌بینی مدل رشد، اثر جرمی و ترم واکنش یا تکثیر باشند. هرچه پیش‌بینی مدل به واقعیت نزدیک‌تر باشد تصمیم‌گیری برای انتخاب برنامه‌ی درمانی مناسب، بهتر صورت می‌گیرد. تمرکز پژوهش حاضر بر روی مدل‌سازی رشد تومور مغزی با استفاده از مدل ریاضی مبتنی بر تصاویر پزشکی می‌باشد. روش به‌کار رفته در این پژوهش بر روی تومورهای مغزی برای اولین بار است که ارائه می‌شود. هم‌چنین در هیچ یک از مطالعات صورت گرفته بر روی رشد تومورهای مغزی، مقایسه‌ای برای تعیین اثرگذاری ترم اثر جرمی و ترم واکنش صورت نگرفته است که در این پژوهش به بررسی این دو ترم نیز پرداخته شده است.

سرعت و نحوه‌ی رشد تومور، علاوه بر تامین اطلاعات لازم برای انتخاب برنامه‌ی درمانی، به دست‌بندی بیماران از نظر میزان ریسک درمان نیز کمک می‌کند. برای این منظور روش‌های مختلفی از جمله روش‌های کلینیکی، آزمایشگاهی و مدل‌سازی توسعه داده شده‌اند که از میان آن‌ها مدل‌سازی با توجه به انعطاف‌پذیری بالا، بیش‌تر مورد توجه محققین در رشته‌ی مهندسی پزشکی قرار گرفته است. فاکتورهای مختلفی در انجام مدل‌سازی تومورها دخیل هستند از جمله مقیاس‌های مختلف مدل‌سازی شامل مقیاس‌های میکروسکوپی، ماکروسکوپی و بافت [2,1]، فازهای مختلف رشد شامل فازهای قبل و بعد از رگ‌زایی [3-5] و غیره. به‌منظور شخصی‌سازی مدل‌ها از اطلاعات کلینیکی بیماران در تعیین برخی پارامترهای مدل استفاده می‌گردد. مهم‌ترین منبع برای دریافت این اطلاعات، تصاویر پزشکی هستند. از آن‌جایی که اطلاعات قابل استخراج از تصاویر پزشکی اغلب در مقیاس ماکروسکوپی هستند، تمرکز پژوهش حاضر نیز بر روی مدل‌های ماکروسکوپی می‌باشد.

سلول‌های سرطانی مانند سایر سلول‌های بدن در یک ماتریس خارج سلولی¹ قرار دارند که وظیفه‌ی حفظ ساختار بافت را برعهده دارد [6]. تکثیر سلول‌های سرطانی که منجر به افزایش رشد تومور می‌گردد، نیرویی را به ماتریس خارج سلولی وارد می‌کند و طبق قانون عمل و عکس‌العمل، نیرویی برابر و در خلاف جهت به توده تومور وارد می‌گردد، این پدیده اثر جرمی² نامیده می‌شود که در برخی از پژوهش‌های پیشین مورد استفاده قرار گرفته است [7]. در این پژوهش به منظور ارزیابی تاثیر این پدیده بر نتایج مدل شخصی‌سازی شده‌ی پیش‌بینی رشد تومور مغزی، دو حالت با و بدون در نظر گرفتن اثر جرمی، مورد بررسی قرار گرفته‌اند. تاکنون مطالعات محدودی در زمینه‌ی مدل‌سازی تومور با استفاده از تصاویر پزشکی صورت گرفته‌اند. لیو و همکارانش [8] از تصاویر سی‌تی دوفازی³ و پت⁴ برای پیش‌بینی رشد تومور پانکراس استفاده کردند. آن‌ها در مطالعه‌ی خود بافت اطراف تومور را به‌صورت همگن فرض نمودند. آن‌ها هم‌چنین به منظور ایجاد ارتباط میان مدل و تصاویر، پارامتری را تحت عنوان کسر درون سلولی⁵ معرفی نمودند. در مطالعه‌ی دیگری بر روی تومورهای پانکراس، ونگ و همکارانش [9] از همان تصاویر و معادلات به‌منظور پیش‌بینی رشد تومور استفاده کردند با این تفاوت که تومور و بافت اطراف آن را به‌عنوان ماده با الاستیسیته‌ی غیرخطی در نظر گرفتند. طبق نتایج آن‌ها استفاده از فرض الاستیسیته‌ی غیرخطی تاثیر قابل توجهی بر نتایج پیش‌بینی نداشته و می‌توان مشابه مطالعات [10,11]، از فرض الاستیسیته‌ی خطی برای بافت استفاده کرد. در مطالعه‌ی که کنوکولو و همکارانش [12] بر روی مدل‌سازی رشد تومورهای مغزی انجام دادند، اثر جرمی را در نظر نگرفتند و از تصاویر ام آر⁶ برای تخمین سرعت رشد تومور استفاده کردند. اگرچه آن‌ها ناهمگنی بافت مغز را در نظر گرفتند اما نسبت نرخ تکثیر و ضریب نفوذ سلول‌های سرطانی در بافت اطراف را مقدار ثابتی در نظر گرفتند و تنها از یک ترم واکنش در مدل خود استفاده کردند. در پژوهش دیگر، راکنه و همکارانش [13] از تصاویر پت برای تعیین بخش‌هایی از تومور مغزی که دچار کمبود اکسیژن شده و در برابر رادیوتراپی مقاومت می‌کنند، در مدل خود استفاده کردند. در تمام مطالعاتی که تاکنون بر روی تومور مغزی صورت گرفته‌اند از یک ترم واکنش به‌صورت تصادفی استفاده شده و اثر تغییر این ترم در پیش‌بینی مدل مورد بررسی قرار نگرفته است.

¹ Extracellular matrix

² Mass effect

³ Dual-phase Computed Tomography (CT)

⁴ Positron emission tomography (PET)

⁵ Intracellular volume fraction (ICVF)

⁶ Magnetic resonance images (MRI)

⁷ Intracellular area fraction

3- معادلات حاکم

تقریباً در تمامی مطالعاتی که بر روی رشد تومور در مقیاس ماکروسکوپی صورت گرفته، از مدل نفوذ-واکنش¹ استفاده شده است [18]. در این مدل ترم نفوذ نشان دهندهی تهاجم سلول‌های سرطانی به بافت اطراف بوده و ترم واکنش تکثیر سلول‌های سرطانی را نشان می‌دهد [19]. مدل نفوذ-واکنش به صورت زیر در نظر گرفته می‌شود [20]:

$$\frac{\partial N}{\partial t} = \nabla(D\nabla N) + R(\rho, N) \quad (1-a)$$

که در آن N نشان دهندهی تعداد سلول‌های سرطانی است، D و ρ به ترتیب ضریب نفوذ و نرخ تکثیر سلولی هستند. در رابطه‌ی (1) ترم سمت چپ معادله نرخ تغییر تعداد سلول‌های سرطانی را نشان می‌دهد و در سمت راست، ترم اول و دوم به ترتیب نشان دهندهی ترم نفوذ و واکنش هستند.

به منظور بررسی اثر جرمی، ترم دیگری به معادله‌ی (1) اضافه می‌شود که نشان دهندهی جابجایی سلول‌ها در اثر نیروی وارده از طرف ماتریس خارج سلولی، می‌باشد [10]. معادله‌ی (2) که اثر جرمی در آن لحاظ شده است، مدل نفوذ-واکنش-حرکت توده‌ای² نامیده می‌شود.

$$\frac{\partial N}{\partial t} = \nabla(D\nabla N) - \nabla(Nv) + R(\rho, N) \quad (2-a)$$

$$\begin{cases} \nabla \cdot \tau + b = 0 \\ \tau = \lambda \nabla u + \mu (\nabla u + \nabla u^T) \\ v = \dot{u} \end{cases} \quad (2-b)$$

که در آن ترم دوم در سمت راست معادله‌ی (2-a)، مربوط به اثر جرمی بوده و v سرعت جابجایی سلولی³ می‌باشد. در بخش دوم از سری معادلات (2-b) معادله‌ی اول معادله‌ی مومنوم است و معادلات دوم و سوم به ترتیب معادلات سازگاری و سینماتیک هستند. در این معادلات τ نشان دهندهی تانسور تنش کوشی⁴ و b نشان دهندهی نیروی جرمی ناشی از رشد تومور می‌باشد. λ و μ ضرایب لامه⁵ هستند و u نشان دهندهی ماتریس جابجایی سلول‌ها است. \dot{u} مشتق زمانی u می‌باشد. با توجه به این که نیروی جرمی در اثر رشد تومور ایجاد می‌شود، ترم b متناسب با گرادین سلولی خواهد بود. لذا می‌توان این ترم را به صورت زیر در نظر گرفت:

$$b = J \nabla N \quad (3)$$

که در آن، J ضریب تناسب می‌باشد.

سه فرمولاسیون متفاوت برای ترم واکنش در مطالعات مختلف استفاده شده-اند که عبارتند از: فرم نمایی⁶، لجستیک⁷ و گمپرتز⁸ [21] (جدول 1).

3-1- اصلاح معادلات جهت ایجاد ارتباط میان مدل و تصاویر

به منظور ایجاد ارتباط میان مدل و تصاویر، پارامتر کسر درون سلولی ($\theta = ICAF$) که مشابه با $ICVF$ ولی در دو بعد است، به کار می‌رود؛ این پارامتر در واقع نشان دهندهی دانسیته‌ی سلولی می‌باشد و با تعداد سلول‌ها مرتبط است. لذا می‌توان از تقریب $N = K\theta$ در مدل‌های نفوذ-واکنش و نفوذ-واکنش-حرکت توده‌ای استفاده کرد [8]. با استفاده از این تقریب معادله‌ی (1) به صورت زیر بازنویسی می‌شود:

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = \nabla(D\nabla \theta) + R(\rho, \theta) \quad (4)$$

و برای معادلات (2-a) و (3) نیز خواهیم داشت:

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = \nabla(D\nabla \theta) - \nabla(\theta v) + R(\rho, \theta) \quad (5)$$

$$b = -q \nabla \theta \quad (6)$$

که در آن $q = KJ$ می‌باشد. جایگذاری $N = K\theta$ در هر یک از ترم‌های واکنش معرفی شده در جدول (1) نیز صورت می‌گیرد. لازم به ذکر است که با توجه به تفاوت میزان نفوذ سلول‌های سرطانی در بخش سفید و خاکستری مغز، در مطالعه‌ی حاضر برای افزایش دقت مدل، ناهمگنی بافت اطراف لحاظ شده و ضریب نفوذ به صورت تابعی از مختصات فضایی در نظر گرفته شده است و برای بافت سفید و خاکستری مغز، متفاوت می‌باشد. برای حل این معادلات از روش عددی تفاضل محدود [22] و کدنویسی در نرم‌افزار متلب استفاده شده است.

4- تصاویر پزشکی

به منظور شخصی سازی مدل از تصاویر پزشکی استفاده شده است. تصاویر، مربوط به دو بیمار مبتلا به تومور مغزی هستند که تحت درمان قرار نگرفته‌اند و در سه زمان مختلف شامل زمان اولیه⁹، زمان ثانویه (پیگیری اول)¹⁰ و زمان نهایی (پیگیری دوم)، استخراج شده‌اند. انواع مختلف تصاویر ام آر که با یک دستگاه قابل دستیابی هستند، در هر سری مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این تصاویر شامل تی‌وان-ام آر¹¹، قبل و بعد از استفاده از ماده حاجب¹² و پی‌دی-ام آر¹³ هستند. داده‌ها از آرشیو تصویربرداری سرطان¹⁴ استخراج شده‌اند. نام و اطلاعات شخصی بیماران در کلیه‌ی داده‌های موجود در این آرشیو حذف شده و برای تمامی داده‌ها، رضایت‌نامه کتبی از بیماران تهیه شده است [24,23]. دو بیمار مورد بررسی، هر دو مرد بوده و دارای سن 54 و 57 سال هستند. بازه‌های زمانی میان زمان اولیه با زمان پیگیری اول و دوم برای بیمار اول به ترتیب 3 و 4 ماه و برای بیمار دوم 4 و 7 ماه هستند. پیش از استخراج پارامترهای موردنظر از تصاویر، لازم است پردازش تصویر برای حذف حجمه، بخش‌بندی بافت سفید و خاکستری مغز و بخش‌بندی تومور صورت گیرد. برای این منظور از کدنویسی در نرم افزار متلب استفاده شده است؛ برای بخش‌بندی بافت مغز از الگوریتم میانگین c فاز¹⁵ [25] و برای بخش‌بندی تومور از روش رشد ناحیه¹⁶ [26] استفاده شده است. دو نمونه از تصاویر استفاده شده در "شکل 1" نشان داده شده‌اند.

4-1- استخراج ماتریس ICAF از تصاویر

در این پژوهش به منظور استخراج ماتریس $ICAF$ ، از تصاویر تی‌وان-ام آر و پی‌دی-ام آر استفاده شده است. برای این منظور فرض می‌شود هر پیکسل در تصویر دارای سه بخش اصلی می‌باشد [24] شامل بخش درون سلولی، بخش خارج سلولی و بخش جامد (مانند غشای سلول و هسته) (شکل 2).

جدول 1 فرمولاسیون‌های متداول ترم واکنش در مدل‌های رشد تومور

Table 1 Common formulations of the reaction term in tumor growth models

نمایی	گمپرتز	لجستیک
ρN	$\rho N \ln(K/N)$	$\rho N(1 - N/K)^*$

* K ظرفیت حمل سلولی¹⁷ بافت مورد بررسی است.

⁹ baseline

¹⁰ First follow up

¹¹ T1-weighted (T1-MRI)

¹² Contrast agent (GD)

¹³ Proton density (PD-MRI)

¹⁴ The cancer imaging archive (TCIA)

¹⁵ Fuzzy C-Mean

¹⁶ Region growing

¹⁷ Cell carrying capacity

¹ Diffusion-reaction (DR)

² Diffusion-advection-reaction (DAR)

³ Cell drift velocity

⁴ Cauchy stress tensor

⁵ Lamé's coefficients

⁶ Exponential

⁷ Logistic

⁸ Gompertz

$$ECAF = \frac{\Delta R_1(t)|_{\text{tumor}}}{\Delta R_1(t)|_{\text{blood}}} \times (1 - Hct_{\text{blood}}) \quad (11)$$

مقدار هماتوکریت خون طبق مقادیر گزارش شده برای هر دو بیمار 0.46 در نظر گرفته شده است. حال با توجه به این که $ECAF$ و $ICAF$ مکمل یکدیگر هستند. می توان $ICAF$ را از رابطه ی (12) استخراج نمود:

$$ICAF = \theta(x, t) = 1 - ECAF(x, t) \quad (12)$$

که در آن، x مختصات فضایی هر نقطه می باشد. با توجه به این که $R_1 = 1/T_1$ است، جهت محاسبه ی T_1 از تقریب زیر استفاده می شود [28]:

$$T_1 = \frac{T_R}{\ln\left(1 - \frac{SI(T1w)}{SI(PD)}\right)} \quad (13)$$

در رابطه ی فوق، T_R زمان تکرار³ در فرآیند تصویربرداری است که مقدار آن برای بیمار اول 516.6 میلی ثانیه و برای بیمار دوم 530 میلی ثانیه می باشد. $SI(T1w)$ و $SI(PD)$ به ترتیب نشان دهنده ی شدت سیگنال در تصاویر تی-وان و پی دی ام آر هستند. با در نظر گرفتن سیگنال های تصاویر تی وان قبل و بعد از اعمال ماده ی حاجب، در رابطه ی (13)، می توان ΔR_1 را به صورت زیر به دست آورد:

$$\Delta R_1 = \frac{1}{T_{1\text{pre}}} - \frac{1}{T_{1\text{post}}} \quad (14)$$

اندیس های pre و post به ترتیب نشان دهنده ی بعد و قبل از اعمال ماده ی حاجب هستند. فلوجارت مربوط به استخراج $ICAF$ در "شکل 3" نشان داده شده است.

5- بهینه سازی

برای حل دسته معادلات (4) - (6) و (2-b) و یافتن بهترین ضرایب برای افزایش دقت پیش بینی، از الگوریتم بهینه سازی ازدحام ذرات⁴ استفاده شده است. برای تعیین محدوده ی پارامترهای مورد بهینه سازی، از مقادیر ارائه شده در مراجع [29-32] استفاده شده است. تابع هدف به صورت خطای جذر میانگین مربعات ماتریس $ICAF$ پیش بینی شده و ماتریس $ICAF$ واقعی که از تصاویر پیگیری اول به دست می آید، تعریف شده است ($IRMSE$)⁵. از آن جایی که مقدار $ICAF$ با توجه به دقت دستگاه های ام آر آی موجود از 50 درصد به بالا قابل استخراج است، لذا برای مقایسه ی نتایج پیش بینی شده و حقیقی در تابع هدف، مقادیر برابر یا بزرگتر از 50 درصد در ماتریس $ICAF$ پیش بینی شده، در نظر گرفته شده اند. پارامترهای بهینه سازی شده برای دو حالت با و بدون اثر جرمی به ترتیب شامل پارامترهای (D, ρ) و $(D, \rho, \lambda, \mu, q)$ هستند.

6- نتایج و بحث

به منظور بررسی اثر عوامل مختلف بر پیش بینی مدل رشد، پس از استخراج ماتریس های $ICAF$ ، شش حالت زیر در نظر گرفته شده و نتایج پیش بینی آنها در زمان متناظر با پیگیری دوم، با هم مقایسه می گردند.

- حالت 1- بدون در نظر گرفتن اثر جرمی و با ترم واکنش نمای.
- حالت 2- بدون در نظر گرفتن اثر جرمی و با ترم واکنش گمپرتز.
- حالت 3- بدون در نظر گرفتن اثر جرمی و با ترم واکنش لجستیک.
- حالت 4- با در نظر گرفتن اثر جرمی و با ترم واکنش نمای.
- حالت 5- با در نظر گرفتن اثر جرمی و با ترم واکنش گمپرتز.

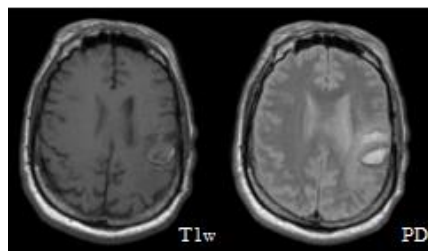


Fig. 1 Two samples of medical images that are used

شکل 1 دو نمونه از تصاویر پزشکی استفاده شده

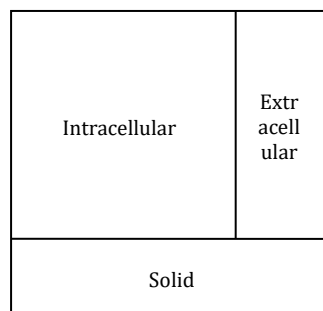


Fig. 2 Three compartments in each pixel

شکل 2 سه بخش اصلی در هر پیکسل

می گویند و آن را با R_1 نشان می دهند، با تراکم ماده حاجب در بافت، متناسب است [27]. به عبارت دیگر:

$$\Delta R_1(t) = k \times C_{\text{tissue}} \quad (7)$$

که در آن C_{tissue} غلظت ماده حاجب در بافت بوده و k ضریب تناسب است. با توجه به این که ماده ی حاجب وارد سلول نمی شود، می توان بر اساس قانون بقای جرم [8] نوشت:

$$C_{\text{tissue}} \times a_{\text{tissue}} = C_{\text{ECA}} \times a_{\text{ECA}} \Rightarrow C_{\text{tissue}} = \frac{a_{\text{ECA}}}{a_{\text{tissue}}} \times C_{\text{ECA}} = ECAF \times C_{\text{ECA}} \quad (8)$$

در روابط فوق a و C به ترتیب، نشان دهنده ی سطح فضا و غلظت ماده ی حاجب هستند و اندیس های tissue و a_{ECA} با توجه به "شکل 1"، به ترتیب، نشان دهنده ی کل بافت و بخش غیر درون سلولی (بافت بدون فضای درون سلولی)، می باشند. نسبت سطح فضای ECA به سطح کل بافت، کسر خارج سلولی نامیده می شود که در رابطه ی (8) با $ECAF$ نمایش داده شده است. با جایگذاری C_{tissue} از رابطه ی (8) در رابطه ی (7)، می توان نوشت:

$$\Delta R_1(t) = k \times ECAF \times C_{\text{ECA}} \quad (9)$$

از آن جایی که در رابطه ی (9) هر دو پارامتر k و C_{ECA} مجهول هستند، یک مرجع خونی نزدیک به بافت مورد بررسی به عنوان مرجعی برای سیگنال خون، در نظر گرفته می شود. با علم بر این که $ECAF$ خون برابر $1 - Hct_{\text{blood}}$ می باشد [8] که در آن Hct_{blood} هماتوکریت خون است، می توان رابطه ی (9) را برای خون به صورت زیر نوشت:

$$\Delta R_1(t)|_{\text{blood}} = k \times (1 - Hct_{\text{blood}}) \times C_{\text{ECA}} \quad (10)$$

با تقسیم معادله ی (9) بر معادله ی (10) و فرض این که غلظت ماده ی حاجب بین خون و بافت در تعادل است، $ECAF$ از رابطه ی (11) به دست می آید:

³ Repetition time

⁴ Particle swarm optimization (PSO)

⁵ ICAF root mean square error

¹ Extracellular area

² Extracellular area fraction

نتایج پیش‌بینی (متناظر با زمان نهایی) مربوط به هر یک از حالت‌های 1 تا 6 برای بیمار اول و دوم به‌ترتیب در تصاویر 6 و 7 نمایش داده شده‌اند. به منظور انجام مقایسه میان حالت‌های مختلف از دو پارامتر *IRMSE* و ضریب دایس¹ [9] استفاده شده‌است. معیار اول نشان دهنده‌ی تفاوت و معیار دوم نشان‌دهنده‌ی شباهت تصاویر پیش‌بینی شده با تصاویر واقعی می‌باشند. بنابراین، هرچه *IRMSE* کوچک‌تر و ضریب دایس بزرگ‌تر باشد، دقت پیش‌بینی بالاتر است. مقادیر محاسبه شده برای این دو پارامتر برای هر 6 حالت در دو جدول 2 و 3 به‌ترتیب برای بیمار اول و دوم گزارش شده‌اند. پس از استخراج مقادیر مربوط به معیارهای مقایسه (جدول 2)، به منظور بررسی میزان تاثیرگذاری اثر جرمی بر نتیجه‌ی پیش‌بینی، در هر بیمار حالت‌های متناظر از نظر ترم واکنش، دو به دو مورد مقایسه قرار می‌گیرند (مقایسه میان حالت‌های 1 و 4؛ 2 و 5؛ 3 و 6).

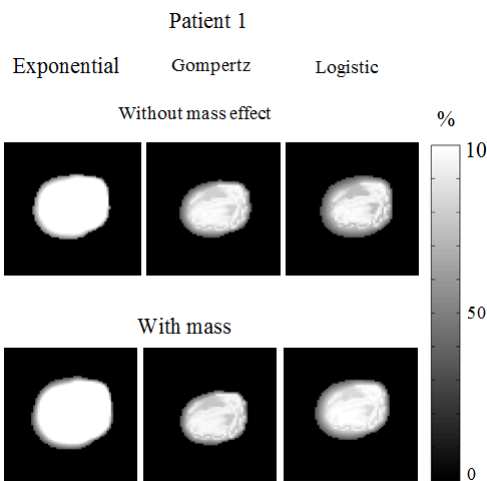


Fig. 6 Predicted ICAF maps of the first patient with 6 cases at the time corresponding to the second follow up
شکل 6 ICAF های پیش‌بینی شده برای بیمار اول در 6 حالت مختلف در زمان متناظر با پیگیری دوم

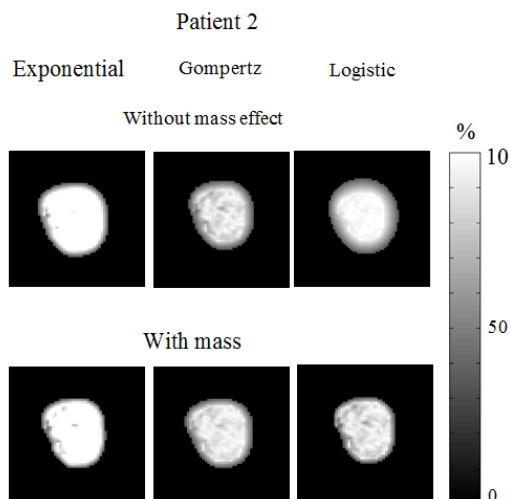


Fig. 7 Predicted ICAF maps of the second patient with 6 cases at the time corresponding to the second follow up
شکل 7 ICAF های پیش‌بینی شده برای بیمار دوم در 6 حالت مختلف در زمان متناظر با پیگیری دوم

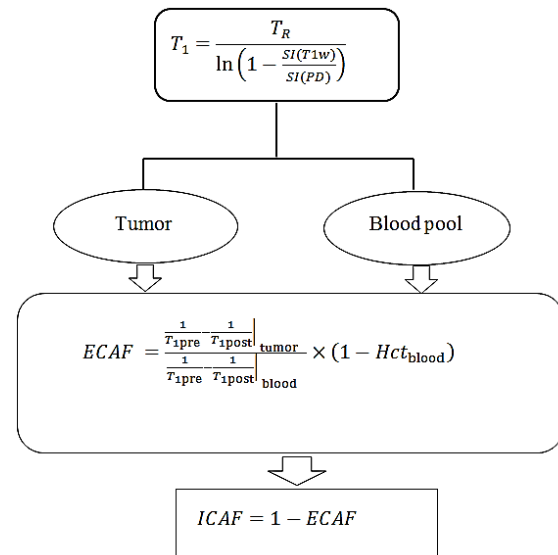


Fig. 3 Flow chart of ICAF extraction from MRIs

شکل 3 فلوجارت استخراج ICAF از تصاویر ام آر

حالت 6- با در نظر گرفتن اثر جرمی و با ترم واکنش لجستیک. ماتریس‌های اولیه و ثانویه‌ی ICAF استخراج شده از تصاویر واقعی و ماتریس‌های مرجع در زمان نهایی برای هر بیمار به ازای تمامی حالت‌ها یکسان بوده و در "شکل‌های 4 و 5" نشان داده شده‌اند.

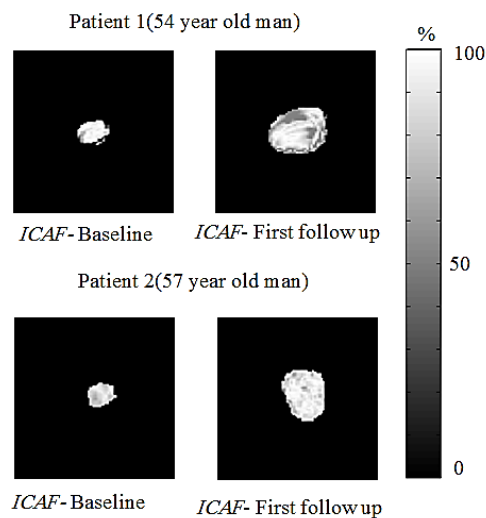


Fig. 4 ICAF maps of two patients at the baseline and the first follow up
شکل 4 ICAF های مربوط به دو بیمار در زمان شروع و زمان پیگیری اول

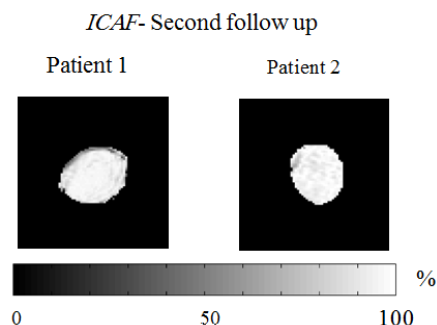


Fig. 5 ICAF maps of two patients at the second follow up
شکل 5 ICAF های مربوط به دو بیمار در زمان پیگیری دوم

¹ Dice coefficient

جدول 6 مقایسه‌ی $IRMSE$ برای بررسی اثر ترم واکنش (بیمار دوم)

Table 6 Comparison of $IRMSE$ for investigating the effect of the reaction term (the second patient)

بیمار دوم			
حالت	1	2	3
بدون اثر جرمی	$IRMSE$	$7.72 <$	$5.77 <$
با اثر جرمی	$IRMSE$	$6.52 <$	$5.72 <$

جدول 7 مقایسه‌ی ضریب دایس برای بررسی اثر ترم واکنش (بیمار دوم)

Table 7 Comparison of DC for investigating the effect of the reaction term (the second patient)

بیمار دوم			
حالت	1	2	3
بدون اثر جرمی	DC	$70 >$	$75 >$
با اثر جرمی	DC	$72 >$	$76.2 >$

بیماران مختلف متفاوت باشد. این در حالی است که تاکنون در مطالعات صورت گرفته در زمینه‌ی پیش‌بینی رشد تومور تنها از یکی از این سه فرمولاسیون به صورت تصادفی، برای تمامی بیماران استفاده شده است.

مطالعه‌ی جدول‌های 4 و 5 نشان می‌دهد که برای بیمار اول ترم واکنش با فرمولاسیون گمپرتز به دلیل اینکه کم‌ترین اختلاف ($IRMSE$ کوچک‌تر) و بیشترین تشابه (DC بزرگ‌تر) را در مقایسه با دو ترم دیگر دارد، پیش‌بینی دقیق‌تری را از رشد تومور نشان می‌دهد. این در حالی است که در بیمار دوم طبق مقایسه‌ی صورت گرفته در جدول‌های 6 و 7، فرمولاسیون لجستیک پاسخ مناسب‌تری را نسبت به دو فرمولاسیون دیگر ارائه می‌دهد. بنابراین در مدل‌سازی رشد تومور در هر بیمار لازم است ترم واکنش مناسب برای آن بیمار تعیین گردد.

7- نتیجه‌گیری

با توجه به افزایش روزافزون تعداد بیماران مبتلا به سرطان و با توجه به متفاوت بودن رفتار این بیماری در افراد مختلف، اطلاع از رفتار آن در هر بیمار برای تعیین برنامه‌ی درمانی مناسب، موضوعی است که در دهه‌ی اخیر نظر پژوهش‌گران بسیاری را به خود جلب کرده است. یکی از راه‌کارهای پیش‌بینی رفتار تومورهای سرطانی، استفاده از مدل‌سازی ریاضی است. از آنجایی که دقت مدل در پیش‌بینی‌های مرتبط با سلامت انسان، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، در این پژوهش سعی شده است تا اثر دو ترم مختلف شامل اثر جرمی و ترم واکنش که در هیچ‌یک از مدل‌سازی‌های مربوط به رشد تومورهای سرطانی بررسی نشده‌اند، مورد ارزیابی قرار گیرند. برای این منظور با استفاده از دو مدل اصلی ریاضیاتی نفوذ-واکنش و نفوذ-واکنش-حرکت توده‌ای و به‌کارگیری سه فرمولاسیون متفاوت برای ترم واکنش در این مدل‌ها، رشد تومور در دو بیمار مبتلا به تومور مغزی برای 6 حالت، پیش‌بینی شده است. به منظور شخصی‌سازی مدل‌ها، تصاویر ام آر متداول در سه بازه‌ی زمانی مختلف به‌کار رفته‌اند؛ برای ایجاد ارتباط میان مدل و تصاویر، پارامتری تحت عنوان کسر درون سلولی مشابه با پارامتر استفاده شده برای تومور پانکراس در مرجع [8] معرفی شده که برای اولین بار در این پژوهش با استفاده از تصاویر ام آر برای تومور مغزی، استخراج شده است. این در حالی است که در مطالعات پیشین بر روی تومورهای مغزی از تقریب تعداد سلول‌ها

جدول 2 مقادیر معیارهای مقایسه برای 6 حالت مورد بررسی

Table 2 The values of comparison criteria for 6 cases of investigation

حالت	1	2	3	4	5	6
بیمار اول	$IRMSE$ %	18	3.31	3.75	16	3.57
	DC %	60	90	86	70	89
بیمار دوم	$IRMSE$ %	7.72	6.49	5.77	6.52	5.72
	DC %	70	73	75	72	76.2

جدول 3 مقایسه‌ی حالت‌های مختلف برای بررسی اثر جرمی

Table 3 Comparison of cases for investigation of mass effect

حالت‌ها	1 و 4	2 و 5	3 و 6
بیمار اول	$\Delta IRMSE$	-2	-0.14
	ΔDC	10	3
بیمار دوم	$\Delta IRMSE$	-1.2	-0.04
	ΔDC	2	1.2

نتایج مقایسه‌های صورت گرفته برای بررسی اثر جرمی در جدول 3 گزارش شده‌اند. به منظور انجام مقایسه میان حالت‌های مختلف در هر بیمار، اختلاف میان معیارهای مقایسه ($\Delta IRMSE$ و ΔDC) محاسبه می‌شوند. در این محاسبات عمل‌گر "Δ" به صورت تفاضل دو حالت مورد مقایسه تعریف می‌شود. در جدول 3 تفاضل به صورت نتیجه‌ی حاصل از معادله‌های (5) و (6) منهای نتیجه‌ی حاصل از معادله‌ی (4)، به‌کار گرفته شده است. در جدول 3 مقادیر منفی مربوط به اختلاف $IRMSE$ و مقادیر مثبت مربوط اختلاف ضریب دایس هستند که نشان می‌دهند افزودن اثر جرمی به مدل در کلیه‌ی حالت‌های مورد بررسی در هر دو بیمار، موجب بهبود نتایج شده است. برای بررسی اثر ترم واکنش بر نتیجه‌ی پیش‌بینی و تعیین ترم واکنش مناسب، سه حالت 1 تا 3 و 4 تا 6 در هر بیمار به‌طور جداگانه با یکدیگر مقایسه می‌شوند. به منظور تسهیل این امر، نتایج این مقایسه‌ها با معیارهای $IRMSE$ و ضریب دایس برای هر دو بیمار به ترتیب در جدول‌های 4 و 5 و جدول‌های 6 و 7 گزارش شده‌اند.

مقایسه‌ی دو پارامتر $IRMSE$ و ضریب دایس به‌ویژه در بیمار اول نشان می‌دهد که انتخاب ترم واکنش تاثیر قابل توجهی بر نتیجه‌ی پیش‌بینی مدل خواهد داشت؛ و مقایسه‌ی نتایج برای دو بیمار نشان می‌دهد که علاوه بر سرعت و هندسه‌ی رشد تومور، رفتار تکثیر سلول‌های تومور نیز می‌تواند در

جدول 4 مقایسه‌ی $IRMSE$ برای بررسی اثر ترم واکنش (بیمار اول)

Table 4 Comparison of $IRMSE$ for investigating the effect of the reaction term (the first patient)

بیمار اول			
حالت	1	2	3
بدون اثر جرمی	$IRMSE$	$18 <$	$3.31 >$
با اثر جرمی	$IRMSE$	$16 <$	$3.57 >$

جدول 5 مقایسه‌ی ضریب دایس برای بررسی اثر ترم واکنش (بیمار اول)

Table 5 Comparison of DC for investigating the effect of the reaction term (the first patient)

بیمار اول			
حالت	1	2	3
بدون اثر جرمی	DC	$60 >$	$90 <$
با اثر جرمی	DC	$70 >$	$92 <$

1233-1236, 2008.

[8] Y. Liu, S. M. Sadowski, A. B. Weisbrod, E. Kebebew, R. M. Summers, J. Yao, Patient specific tumor growth prediction using multimodal images, *Medical Image Analysis*, Vol. 18, No. 3, pp. 555-566, 2014.

[9] K. C. L. Wong, R. M. Summers, E. Kebebew, J. Yao, Tumor growth prediction with reaction-diffusion and hyperelastic biomechanical model by physiological data fusion, *Medical Image Analysis*, Vol. 25, No. 1, pp. 1-14, 2015.

[10] C. Hogue, C. Davatzikos, G. Biros, Modeling glioma growth and mass effect in 3D MR images of the brain, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, Vol. 10, No. 1, pp. 642-650, 2007.

[11] X. Chen, R. M. Summers, J. Yao, Kidney tumor growth prediction by coupling reaction - diffusion and biomechanical model, *IEEE Transaction on Medical Imaging*, Vol. 60, No. 1, pp. 169-173, 2013.

[12] E. Konukoglu, O. Clatz, H. Delingette, N. Ayache, *Personalization of Reaction-Diffusion Tumor Growth Models in MR Images: Application to Brain Gliomas Characterization and Radiotherapy Planning*, T. S. Deisboeck, G. Stamatakos (Eds.), *Multiscale Cancer Modeling*, pp. 1-25, Florida: Chapman and Hall, 2010.

[13] R. C. Rockne, A. D. Trister, J. Jacobs, M. L. Neal, K. Hendrickson, M. M. Mrugala, J. K. Rockhill, P. Kinahan, K. A. Krohn, K. R. Swanson, A patient-specific computational model of hypoxia-modulated radiation resistance in glioblastoma using 18 F-FMISO-PET, *Journal of Royal Society Interface*, Vol. 12, No. 103, pp. 1174-1184, 2014.

[14] C. H. Wang, J. K. Rockhill, M. Mrugala, D. L. Peacock, A. Lai, K. Jusenius, J. M. Wardlaw, T. Cloughesy, A. M. Spence, R. Rockne, E. C. Alvord, K. R. Swanson, Prognostic significance of growth kinetics in newly diagnosed glioblastomas revealed by combining serial imaging with a novel biomathematical model, *Cancer Research*, Vol. 69, No. 23, pp. 9133-9140, 2009.

[15] M. Imbriaco, A. J. Megibow, L. Camera, L. Pace, P. P. Mainenti, M. Romano, G. Selva, M. Salvatore, Dual-phase versus single-phase helical CT to detect and assess resectability of pancreatic carcinoma, *American Journal of Roentgenology*, Vol. 178, No. 6, pp. 1473-1479, 2002.

[16] R. C. Semelka, D. R. Martin, C. Balci, T. Lance, Focal liver lesions: Comparison of dual-phase CT and multisequence multiphase MR imaging including dynamic gadolinium enhancement, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, Vol. 13, No. 3, pp. 397-401, 2001.

[17] N. Meghdadi, M. Soltani, H. Niroomand-Oscuii, F. Ghalichi, Image based modeling of tumor growth, *Australasian Physical and Engineering Science in Medicine*, Vol. 39, No. 3, pp. 601-613, 2016.

[18] N. Meghdadi, H. Niroomand-Oscuii, M. Soltani, F. Ghalichi, M. Pourgolmohammad, Brain tumor growth simulation: model validation through uncertainty quantification, *International Journal of System Assurance and Engineering Management*, Vol. 8, No. 3, pp. 655-662, 2017.

[19] K. R. Swanson, E. C. Alvord, J. D. Murray, Virtual brain tumours (gliomas) enhance the reality of medical imaging and highlight inadequacies of current therapy, *British Journal of Cancer*, Vol. 86, No. 1, pp. 14-18, 2002.

[20] K. R. Swanson, E. C. Alvord, J. D. Murray, A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter, *Cell Proliferation*, Vol. 33, No. 33, pp. 317-329, 2000.

[21] S. P. Chakrabarty, F. B. Hanson, Optimal control of drug delivery to brain tumors for a test of PDE driven models using the Galerkin finite element method, *Proceedings of 44th IEEE Conference on Decision and Control*, Seville, Spain, December 12-15, 2005.

[22] M. Soltani, P. Chen, Shape design of internal flow with minimum pressure loss, *Advanced Science Letters*, Vol. 2, No. 3, pp. 347-355, 2009.

[23] K. Clark, B. Vendt, K. Smith, J. Freymann, J. Kirby, P. Koppel, S. Moore, S. Phillips, D. Maffitt, M. Pringle, L. Tarbox, F. Prior, The cancer imaging archive (TCIA): Maintaining and operating a public information repository, *Journal of Digital Imaging*, Vol. 26, No. 6, pp. 1045-1057, 2013.

[24] L. J. Scarpace, L. Mikkelsen, T. Cha, S. Rao, S. Tekchandani, S. Gutman, D. Pierce, Radiology Data from The Cancer Genome Atlas Glioblastoma Multiforme [TCGA-GBM] collection, *The Cancer Imaging Archive*, pp. 7937, 2016.

[25] W. Cai, S. Chen, D. Zhang, Fast and robust fuzzy c-means clustering algorithms incorporating local information for image segmentation, *Pattern Recognition Journal*, Vol. 40, No. 3, pp. 825-838, 2007.

[26] R. Adams, L. Bischof, Seeded region growing, *IEEE Transaction on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, Vol. 16, No. 6, pp. 641-647, 1994.

[27] G. Madelin, R. Kline, R. Walvick, R. Regatte, A method for estimating intracellular sodium concentration and extracellular volume fraction in brain in vivo using sodium magnetic resonance imaging, *Science Reports*, Vol. 4, No. 1, pp. 1-7, 2014.

[28] P. Kellman, J. R. Wilson, H. Xue, M. Ugander, A. E. Arai, Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 1: evaluation of an automated method, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, Vol. 14, No. 1, pp. 63-70, 2012.

[29] L. Fanea, S. A. Sfrangeu, Relaxation Times Mapping Using Magnetic Resonance Imaging, *Romanian Report in Physics*, Vol. 63, No. 2, pp. 456-464, 2011.

[30] T. P. Prevost, A. Balakrishnan, S. Suresh, S. Socrate, Biomechanics of brain tissue, *Acta Biomaterials*, Vol. 7, No. 1, pp. 83-95, 2011.

[31] G. B. West, W. H. Woodruff, J. H. Brown, Allometric scaling of metabolic rate from molecules and mitochondria to cells and mammals, *Proceedings of National Academy Sciences*, Vol. 99, No. 1, pp. 2473-2478, 2002.

با فرض کروی بودن سلول‌های سرطانی استفاده شده است. از آنجائی‌که استفاده از تصاویر سی‌تی دوفازی برای تصویربرداری از مغز ممکن نیست، ارائه‌ی روشی برای استفاده از تصاویر متداول ام آر در این پژوهش امکان شخصی‌سازی مدل رشد تومور را برای بیماران مبتلا به تومور مغزی ممکن می‌سازد. علاوه‌بر این کلیه‌ی پارامترهای مدل در این پژوهش با استفاده از بهینه‌سازی بر مبنای تصاویر پزشکی بیماران تعیین شده‌اند در حالی‌که در مطالعات پیشین بر روی تومورهای مغزی مقدار ثابتی برای نسبت نرخ تکثیر به ضریب نفوذ در نظر گرفته شده است.

نتایج پیش‌بینی شده در 6 حالت با استفاده از دو معیار خطای جذر میانگین مربعات ماتریس‌های ICAF و ضریب دایس، مورد مقایسه قرار گرفته‌اند. نتیجه‌ی مقایسه‌ها نشان می‌دهد که:

- در نظر گرفتن ترم مربوط به اثر جرمی در مدل ریاضی رشد تومور مغزی موجب بهبود پیش‌بینی مدل در مقایسه با مدل بدون اثر جرمی می‌گردد.
 - تکثیر سلول‌های تومور در بیماران مختلف رفتارهای مختلفی داشته و به همین جهت به منظور بهبود پیش‌بینی مدل، لازم است فرمولاسیون مناسب با توجه به اطلاعات پزشکی بیمار، در مدل‌سازی رشد تومور برای هر بیمار مورد استفاده قرار گیرد.
 - از روش ارائه شده در این پژوهش می‌توان جهت پیش‌بینی رشد تومور مغزی در هر بیمار تنها با استفاده از تصاویر ام آر شخصی آن بیمار استفاده نمود.
 - این پژوهش می‌تواند به‌عنوان پایه‌ای برای شخصی‌سازی درمان با افزودن ترم‌های درمانی مختلف استفاده شود.
- با در نظر گرفتن این نتایج و استفاده از دو سری تصویر پیش از اعمال درمان که حتی می‌توانند به فاصله‌ی کم (5 تا 14 روز) از یکدیگر گرفته شوند [33-35]، می‌توان روند رشد تومور مغزی را پیش‌بینی کرده و برنامه‌ی درمانی مناسبی را با توجه به شرایط بیمار اتخاذ نمود که این امر با توجه به افزایش روزافزون بیماران مبتلا به تومورهای سرطانی در کشورمان [36] و وجود دسترسی به تصاویر ام آر می‌تواند گام مهمی در راستای افزایش طول عمر بیماران و کاهش عوارض درمان محسوب گردد. با توجه به کمبود داده‌های پزشکی در دسترس، این پژوهش بر روی دو بیمار صورت گرفته است؛ در صورتی‌که امکان دسترسی به داده‌های بیماران مشابه بیشتری جهت انجام بررسی‌های مشابه فراهم گردد قابلیت اطمینان نتایج به‌دست آمده بیش‌تر خواهد بود.

8- مراجع

[1] T. S. Deisboeck, Z. Wang, P. Macklin, Vittorio Cristini, Multiscale cancer modeling, *Annual Review of Biomedical Engineering*, Vol. 13, No. 2, pp. 10-29, 2011.

[2] K. A. Rejniak, A. R. A. Anderson, Hybrid models of tumor growth, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, Vol. 3, No. 1, pp. 115-125, 2011.

[3] M. Soltani, P. Chen, Effect of tumor shape and size on drug delivery to solid tumors, *Journal of Biological Engineering*, Vol. 6, No. 4, pp. 1-15, 2012.

[4] M. Soltani, *Numerical Modeling of Drug Delivery to Solid Tumor Microvasculature*, PhD thesis, University of Waterloo, 2013.

[5] M. Sefidgar, H. Bazmara, M. Bazargan, S. M. Mousavi Naeinian, M. Soltani, A simultaneously solution of interstitial fluid flow in tumor tissue and blood flow in remodeled microvascular network induced by tumor, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 14, No. 9, pp. 1-9, 2014. (in Persian)

[6] Y. Liu, S. M. Sadowski, A. B. Weisbrod, E. Kebebew, R. M. Summers, J. Yao, Tumor growth modeling based on dual phase CT and FDG-PET, *2013 IEEE 10th International Symposium on Biomedical Imaging*, San Francisco, USA, April 7-11, 2013.

[7] E. I. Zacharaki, C. S. Hogue, G. Biros, C. Davatzikos, A comparative study of biomechanical simulators in deformable registration of brain tumor images, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 55, No. 3, pp.

- Cloughesy, G. M. McKhann, J. N. Bruce, R. C. Rostomily, P. Canoll, K. R. Swanson, Patient-specific metrics of invasiveness reveal significant prognostic benefit of resection in a predictable subset of gliomas, *PLoS One*, Vol. 9, No. 10, pp. 7–9, 2014.
- [35] A. L. Stensjoen, O. Solheim, K. A. Kvistad, A. K. Haberg, Qyvind Salvesen, E. M. Berntsen, Growth dynamics of untreated glioblastomas in vivo, *Neuro Oncology*, Vol. 17, No. 10, pp. 1402–1411, 2015.
- [36] H. Bazmara, M. Sefidgar, M. Bazargan, S. Mojtaba, M. Naeenian, M. Soltani, Mechanical effects of extra-cellular matrix on growth and migration of endothelial cells in tumorinduced angiogenesis, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 14, No. 7, pp. 1–9, 2014. (in Persian فارسی).
- [32] A. Wittek, K. Miller, R. Kikinis, S. K. Warfield, Patient-specific model of brain deformation: Application to medical image registration, *Journal of Biomechanics*, Vol. 40, No. 4, pp. 919–929, 2007.
- [33] R. Rockne, J. K. Rockhill, M. Mrugala, A. M. Spence, I. Kalet, K. Hendrickson, A. Lai, T. Cloughesy, E. C. Alvord, K. R. Swanson, Predicting the efficacy of radiotherapy in individual glioblastoma patients in vivo: a mathematical modeling approach, *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 55, No. 12, pp. 3271–3285, 2010.
- [34] A. L. Baldock, S. Ahn, R. Rockne, S. Johnston, M. Neal, D. Corwin, K. Clark-Swanson, G. Sterin, A. D. Trister, H. Malone, V. Ebiana, A. M. Sonabend, M. Mrugala, J. K. Rockhill, D. L. Silbergeld, A. Lai, T.