ماهنامه علمى پژوهشى



مهندسی مکانیک مدرس

mme.modares.ac.ir

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

 3 نرگس مقدادی 1 ، هانده ندرومند اسکوئی *2 ، مجد سلطانی

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

* تېرىز، صندوق پستى 5197817169 sut.ac.ir \$

اطلاعات مقاله	چکیدہ
مقاله پژوهشی کامل دریافت: 14 دی 1396 پذیرش: 28 بهمن 1396 ارائه در سایت: 24 اسفند 1396	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،
<i>کلید واژگان:</i> تومور مغزی اثر جرمی مدلسازی ریاضی شخصیسازی درمان	روشهای مدلسازی بهعلت انعطاف پذیری بیشتر برای بررسی شرایط مختلف، مورد توجه پژوهشگران قرار گرفتهاند. مطالعات متعددی در زمینه- ی بررسی تومورهای مغزی صورت گرفتهاند اما تنها مطالعات محدودی از تصاویر پزشکی خود بیمار برای شخصی سازی مدل رشد استفاده کرده- اند. در مطالعه ی حاضر به بررسی رشد تومور مغزی با استفاده از مدل سازی 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، به کار رفته است. نتایج پیش بینی شده با استفاده از دو معیار خطای جذر میانگین مربعات کسر ارتباط میان مدل و تصاویر مربوط به تومور مغزی، به کار رفته است. نتایج پیش بینی شده با استفاده از دو معیار خطای جذر میانگین مربعات کسر درون سلولی و ضریب دایس مورد مقایسه قرار گرفتهاند. طبح این نتایج درنظر گرفتن اثر جرمی در مدل ریاضی رشد تومور مغزی موجب بهبود پیش بینی می شود. از ریاضی رشد تومور مغزی، میاده دوت پیش بینی شده با استفاده از دو معیار خطای جذر میانگین مربعات کسر پیش بینی می شود. هر می اس در مان است به موان مین این این نتایج درنظر گرفتن اثر جرمی در مدل ریاضی رشد تومور مغزی موجب بهبود گرفته شود. از روش ارائه شده در این پژوهش می توان به عنوان مبنایی جهت شخصی سازی 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^{1*}, 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	ABSTRACT
Original Research Paper Received 04 January 2018 Accepted 17 February 2018 Available Online 15 March 2018	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
Keywords: Brain tumor Mass effect Reaction term Mathematical modeling Personalized medicine	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

Modares Mechanical Engineering, Vol. 18, No. 04, pp. 71-78, 2018 (in Persian)

تومورهای سرطانی طبیعت پیچیده و متغیری دارند، بهطوری که از یک ارگان به ارگان دیگر و حتی در یک ارگان مشخص از یک فرد به فرد دیگر، رفتارهای متفاوتی را از خود نشانمیدهند. 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,

برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

سرعت و نحوهی رشد تومور، علاوه بر تامین اطلاعات لازم برای انتخاب برنامه درمانی، به دستهبندی 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 انعطاف پذیری بالا، بیشتر مورد توجه محققین در رشته یمهندسی پزشکی قرار گرفته است. فاکتورهای مختلفی در انجام مدلسازی تومورها دخیل هستند از جمله مقیاسهای مختلف مدلسازی شامل مقیاسهای میکروسکوپیک، ماکروسکوپیک و بافت [1,2]، فازهای مختلف رشد شامل فازهای قبل و بعد از رگزایی [3–5] و غیره. بهمنظور شخصی سازی مدل ها از اطلاعات کلینیکی بیماران در تعیین برخی پارامترهای مدل استفاده می گردد. که مطلاعات قابل استخراج از تصاویر پزشکی اغلب در مقیاس ماکروسکوپیک هستند، تمرکز پژوهش حاضر نیز بر روی مدلهای ماکروسکوپیک میباشد.

سلولهای سرطانی مانند سایر سلولهای بدن در یک ماتریس خارج سلولی ٔ 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 می کند و طبق قانون عمل و عکس العمل، نیرویی برابر و در خلاف جهت به توده تومور وارد میگردد، این پدیده اثر جرمی^۲ نامیده می شود که در برخی از پژوهش های پیشین مورد استفاده قرار گرفته است [7]. در این پژوهش به منظور ارزیابی تاثیر این پدیده بر نتایج مدل شخصی سازی شدهی پیش بینی رشد تومور مغزی، دو حالت با و بدون درنظر 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 دوفازی^۳ و پت[†] برای پیشبینی رشد تومور پانکراس استفاده کردند. آنها در مطالعهی خود بافت اطراف تومور را به صورت همگن فرض نمودند. آن ها هم چنین به منظور ایجاد ارتباط میان مدل و تصاویر، پارامتری را تحت عنوان کسر درون سلولی^۵ معرفی نمودند. در مطالعه ی 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 درنظر گرفتند. طبق نتایج آنها استفاده از فرض الاستیسیتهی غیرخطی تاثیر قابل توجهی بر نتایج پیشبینی نداشته و میتوان مشابه مطالعات [1011]، از فرض الاستیسیتهی خطی برای بافت استفاده کرد. در مطالعهای که کنوکوقلو و همکارانش [12] بر روی مدلسازی رشد تومورهای مغزی انجام دادند، اثر جرمی را در نظر نگرفتند و از تصاویر ام آر^۶ 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 درنظر 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 مغزى صورت گرفتهاند از يک ترم واکنش بهصورت تصادفي استفاده شده و اثر تغییر این ترم در پیشبینی مدل مورد بررسی قرار نگرفته است.

هم چنین مقدار ثابتی برای نسبت نرخ تکثیر به ضریب نفوذ در نظر گرفته شده است که با توجه به آمارهای موجود [14]، نمی تواند 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 شخصی سازی مدل، تنها در موارد انگشتشماری از مطالعات صورت گرفته در زمینهی پیشبینی رشد تومور مغزی، از تصاویر پزشکی خود بیماران برای شخصی سازی مدل استفاده شده است. علاوهبر این، با توجه به این که 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 سلول ها، به طور 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 اطمينان مدل، از پارامتر كسر درون سلولى استفاده شده است. از طرفى استخراج کسر درون سلولی برای تومور مغزی از تصاویر سیتی و پت امکان-پذیر نیست زیرا تصاویر سی تی دوفازی تنها برای پانکراس و کبد کاربرد دارند [16,15] و تصاویر پت نیز به علت هزینه ی بسیار بالا و استفاده از گلوکز که سوخت غالب تمامی سلولهای مغزی است، بهندرت برای تومورهای مغزی استفاده می شوند؛ به همین دلیل در پژوهش حاضر سعی شده است تنها از تصاویر ام آر که بهطور متداول برای تصویربرداری از مغز به کار میروند، برای استخراج کسر درون سلولی استفاده شود. نو آوری 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 درنظر 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 می رود. طبق بررسی نویسندگان، این اولینبار در زمینهی شخصی سازی مدل رشد تومورهای مغزی است که از تصاویر ام آر برای تعیین کسر درون سلولی استفاده شده و همچنین اولینبار است که تاثیر گذاری اثر جرمی و ترمهای واکنش مختلف در پیشبینی رشد تومور مغزی مورد بررسی قرار گرفته است.

2-تعريف 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 پیش بینی مدل می باشد که به منظور افزایش این دقت، می توان از داده های واقعی بیماران استفاده کرد [17]. بهنظر می رسد که دو عامل تاثیر گذار بر دقت پیش بینی مدل رشد، اثر جرمی و ترم واکنش یا تکثیر باشند. هرچه پیش بینی مدل به واقعیت نزدیک تر باشد تصمیم گیری برای انتخاب برنامه ی درمانی مناسب، بهتر صورت می گیرد. تمرکز پژوهش حاضر بر روی مدل سازی رشد تومور مغزی با استفاده از مدل ریاضی مبتنی بر تصاویر پزشکی می باشد. روش به کار رفته در این پژوهش بر روی تومورهای مغزی برای اولین بار است که ارائه می شود. هم چنین در هیچ یک از مطالعات صورت گرفته بر روی رشد تومورهای مغزی، مقایسه ای برای تعیین اثر گذاری ترم اثر جرمی و ترم واکنش صورت نگرفته است که در این پژوهش به بررسی این دو ترم نیز پرداخته شده است.

7 Intracellular area fraction

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)

^{0.1397.18.4.22.5] [} Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-05-27

 $b = -q\nabla\theta$

3- معادلات حاكم

تقریبا در تمامی مطالعاتی که بر روی رشد تومور در مقیاس ماکروسکوپیک صورت گرفته، از مدل نفوذ- واکنش استفاده شده است [18]. در این مدل ترم نفوذ نشان دهنده ی تهاجم سلول های سرطانی به بافت اطراف بوده و ترم واكنش تكثير سلولهاي سرطاني را نشان ميدهد [19]. مدل نفوذ- واكنش بهصورت زیر درنظر گرفته می شود [20]:

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

که در آن N نشان دهنده ی تعداد سلول های سرطانی است، D و ρ به ترتیب Nضریب 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 می شود که نشاندهنده جابجایی سلول ها 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 تودهای^۲ نامیده میشود.

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

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

که در آن ترم دوم در سمت راست معادلهی (a-2)، مربوط به اثر جرمی بوده و v سرعت جابجایی سلولی^۳ میباشد. در بخش دوم از سری معادلات (2-b) معادلهی اول معادلهی مومنتوم است و معادلات دوم و سوم به ترتیب معادلات سازگاری و سینماتیک هستند. در این معادلات τ نشاندهندهی تانسور تنش کوشی[†]و b نشاندهندهی نیروی جرمی ناشی از رشد تومور میباشد. λ و μ ضرایب لامه a هستند و u نشاندهندهی ماتریس جابجایی سلولها است. \dot{u} مشتق زمانی u میباشد. با توجه به این که نیروی جرمی در اثر رشد تومور ایجاد می شود، ترم b متناسب با گرادیان سلولی خواهد بود. لذا می توان این ترم را به صورت زیر درنظر گرفت: h =(3)

$$= J\nabla N$$

که در آن، *J*ضریب تناسب میباشد.

سه فرمولاسیون متفاوت برای ترم واکنش در مطالعات مختلف استفاده شده-اند که عبارتند از: فرم نمایی²، لجستیک^۷ و گمپر تز^۸ [21] (جدول 1).

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

به منظور ایجاد ارتباط میان مدل و تصاویر، پارامتر کسر درون سلولی این (θ =ICAF) که مشابه با ICVF ولی در دو بعد است، به کار می ود؛ این (θ پارامتر درواقع نشاندهندهی دانسیتهی سلولی میباشد و با تعداد سلولها مرتبط است. لذا می توان از تقریب $N = K \theta$ در مدل های نفوذ-واکنش و نفوذ- واكنش- حركت تودهاى استفاده كرد [8]. با استفاده از اين تقريب معادلهی (1) به صورت زیر بازنویسی می شود: (4) $\frac{\partial \theta}{\partial t} = \nabla (D\nabla \theta) + R(\rho, \theta)$

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

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

که در آن q = KJ میباشد. جایگذاری N = Kθ در هر یک از ترمهای واکنش

معرفی شده در جدول (1) نیز صورت می گیرد. 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 بهصورت تابعی از مختصات فضایی درنظر 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.

بهمنظور 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 اولیه"، زمان ثانویه (پیگیری

اول) ۲۰ 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 آر^{۱۱}، قبل و بعد از استفاده از ماده حاجب^{۱۲} و پیدی- ام آر^{۱۳} هستند. دادهها از آرشیو تصویربرداری سرطان^{۱۴} 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 بهترتیب 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 جمجمه، بخشبندی بافت سفید و خاکستری مغز و بخشبندی

تومور صورت گیرد. برای این منظور ازکدنویسی در نرم افزار متلب استفاده

شده است؛ برای بخش بندی بافت مغز از الگوریتم میانگین c فازی 10 [25] و

برای بخشبندی تومور از روش رشد ناحیه^{۱۶} [26] استفاده شده است. دو

در این پژوهش بهمنظور استخراج ماتریس ICAF، از تصاویر تیوان- ام آر و پیدی- ام آر استفاده شده است. برای این منظور فرض می شود هر پیکسل

در تصویر دارای سه بخش اصلی میباشد [24] شامل بخش درون سلولی، بخش خارج سلولى و بخش جامد (مانند غشاى سلول و هسته)(شكل 2).

نمونه از تصاویر استفاده شده در "شکل 1" نشان داده شدهاند.

1-4- استخراج ماتریس ICAF از تصاویر

(5)

(6)

4-تصاوير يزشكي

DOR: 20.1001.1.10275940.1397.18.4.22.5

جدول 1 فرمولاسیون های متداول ترم واکنش در مدل های رشد تومور Table 1 Common formulations of the reaction term in tumor growth models

نمایی	گمپرتز	لجستيک
ρΝ	$\rho N \ln(K/N)$	$\rho N(1 - N/K)^{*}$
	مورد بررسی است.	K* ظرفیت حمل سلولیِ ^{۱۷} بافت

baseline

¹ Diffusion-reaction (DR)

² Diffusion-advection-reaction (DAR) ³ Cell drift velocity

Cauchy stress tensor

⁵ Lameh's coefficients

⁶ Exponential

⁷ Logistic

⁸ Gompertz

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



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 آنرا با R₁ نشان میدهند، با تراکم ماده حاجب در بافت، متناسب است [27]. به عبارت دیگر:

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

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

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

در روابط فوق a و C بهترتیب، نشان دهنده ی سطح فضا و غلظت ماده ی حاجب هستند و اندیسهای tissue و 'ECA با توجه به "شکل 1"، به ترتیب، نشان دهندهی کل بافت و بخش غیر درون سلولی (بافت بدون فضای درون سلولی)، میباشند. نسبت سطح فضای ECA به سطح کل بافت، کسر خارج سلولی نامیده میشود که در رابطهی (8) با *ECAF^۲ نم*ایش داده شده است. با جایگذاری C_{tissue} از رابطهی (8) در رابطهی (7)، می توان نوشت :

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

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

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

با تقسیم معادلهی (9) بر معادلهی (10) و فرض این که غلظت مادهی حاجب بین خون و بافت در تعادل است، ECAF از رابطهی (11) بهدست می آید:

$$ECAF = \frac{\Delta R_1(t)|_{tumor}}{\Delta R_1(t)|_{blood}} \times (1 - Hct_{blood})$$
(11)
0.46 مقدار هماتوکریت خون طبق مقادیر گزارش شده برای هر دو بیمار 0.46 مقدار هماتوکریت خون طبق مقادیر گزارش شده برای هر دو بیمار 0.46 مدر نظر گرفته شده است. حال با توجه به این که ICAF و ICAF مکمل
یکدیگر هستند. می توان ICAF را از رابطهی (12) استخراج نمود:
ICAF = $\theta(x, t) = 1 - ECAF(x, t)$ (12)
 $R_1 = \delta(x, t) = 1 - ECAF(x, t)$ (12)
 $R_1 = \lambda$ در آن، x مختصات فضایی هر نقطه می باشد. با توجه به این که = 1/T_1
 $T_1 = \frac{T_R}{\ln(1 - \frac{SHT1W}{SI(PD)})}$ (13)
(13)
(13)
(13) در رابطهی فوق، T_1 زمان تکرار⁷ در فرآیند تصویر برداری است که مقدار آن
(14) بیمار اول 516.6 میلی ثانیه و برای بیمار دوم 530 میلی ثانیه می باشد.
برای بیمار اول 516.6 میلی ثانیه و برای بیمار دوم 500 میلی ثانیه می باشد.
(15) میلی ثانیه و برای بیمار دوم 500 میلی ثانیه می باشد.
(17) می توان قبل و وان و پی دی ام آر هستند. با درنظر گرفتن سیگنال های تصاوبر تی وان قبل و با و مال مادهی حاجب، در رابطهی (13)، می توان AR را به صورت زیر بعد از اعمال مادهی حاجب، در رابطهی (13)، می توان AR را به صورت زیر با بیمار از ایمال مادهی حاجب، در رابطهی (13)، می توان AR را به صورت زیر بعد از ایمال مادهی حاجب، در رابطهی (13)، می توان AR را به صورت زیر ایما

$$\Delta R_1 = \frac{1}{T_{1\text{pre}}} - \frac{1}{T_{1\text{post}}} \tag{14}$$

اندیسهای post و pre به ترتیب نشان دهندهی بعد و قبل از اعمال مادهی حاجب هستند. فلوچارت مربوط به استخراج ICAF در "شکل 3" نشان داده شده است.

5- بهينه سازي

بەدست آورد:

(11)

برای حل دسته معادلات (4)- (6) و (6-2) و یافتن بهترین ضرایب برای افزایش دقت پیشبینی، از الگوریتم بهینهسازی ازدحام ذرات^۴ استفاده شده است. برای تعیین محدودهی پارامترهای مورد بهینهسازی، از مقادیر ارائه شده در مراجع [29- 32] استفاده شده است. تابع هدف بهصورت خطای جذر میانگین مربعات ماتریس ICAF پیشبینی شده و ماتریس ICAF واقعی که از تصاویر پیگیری اول بهدست میآید، تعریف شده است (IRMSE⁾. از آن جائی که مقدار ICAF با توجه به دقت دستگاههای ام آر آی موجود از 50 درصد به بالا قابل استخراج است، لذا برای مقایسه ی نتایج پیشبینی شده و حقیقی در تابع هدف، مقادیر برابر یا بزرگتر از 50 درصد در ماتریس ICAF پیشبینی شده، درنظر گرفته شدهاند. پارامترهای بهینهسازی شده برای دو حالت با و بدون اثر جرمی به ترتیب شامل پارامترهای (ρ, λ, μ, q و D و (ρ و D) هستند.

6- نتايج و بحث

بهمنظور بررسی اثر عوامل مختلف بر پیش بینی مدل رشد، پس از استخراج ماتریسهای ICAF شش حالت زیر درنظر گرفته شده و نتایج پیش بینی آنها در زمان متناظر با پیگیری دوم، با هم مقایسه می گردند.

حالت 1- بدون درنظر گرفتن اثر جرمی و با ترم واکنش نمایی.

حالت 2- بدون درنظر گرفتن اثر جرمی و با ترم واکنش گمپرتز.

حالت 3- بدون درنظر گرفتن اثر جرمی و با ترم واکنش لجستیک.

حالت 4- با درنظر گرفتن اثر جرمی و با ترم واکنش نمایی.

حالت 5- با درنظر گرفتن اثر جرمی و با ترم واکنش گمیرتز.

¹ Extracellular area

² Extracellular area fraction

³ Repetition time

⁴Particle swarm optimization (PSO)

⁵ ICAF root mean square error





Fig. 3 Flow chart of *ICAF* extraction from MRIs شکل 3 فلوچارت استخراج *ICAF* از تصاویر ام آر

حالت 6- با درنظر گرفتن اثر جرمی و با ترم واکنش لجستیک.

ماتریس های اولیه و ثانویهی ICAF استخراج شده از تصاویر واقعی و ماتریس های مرجع در زمان نهایی برای هر بیمار به ازای تمامی حالتها یکسان بوده و در "شکل های 4 و 5" نشان داده شدهاند.



ICAF-Baseline ICAF-First follow up

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





نتایج پیشبینی (متناظر با زمان نهایی) مربوط به هریک 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 دایس⁽ [9] استفاده شدهاست. معیار اول نشان دهندهی تفاوت و معیار دوم نشاندهندهی شباهت تصاویر پیشبینی شده با تصاویر واقعی می،اشند. بنابراین، هرچه *IRMSE* کوچکتر و ضریب دایس بزرگتر باشد، دقت پیش-بینی 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 متانظر 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 پیش بینی شده برای بیمار دوم در 6 حالت مختلف در زمان متناظر با پیگیری دوم

¹ Dice coefficient

جدول 2 مقادير معيارهاي مقايسه براي 6 حالت مورد بررسي **Table 2** The values of comparison criteria for 6 cases of investigation

	6	5	4	3	2	1	حالت	
	3.57	3.17	16	3.75	3.31	18	IRMSE %	بيمار اول
	89	92	70	86	90	60	DC %	
	5.72	5.74	6.52	5.77	6.49	7.72	IRMSE %	بيمار دوم
	76.2	76	72	75	73	70	DC %	

جدول 3 مقایسه ی حالت های مختلف برای بررسی اثر جرمی

Table 3 Comparison of cases for investigation of mass effect				
3 و 6	2 و 5	1و 4	حالتها	
-0.58	-0.14	-2	ΔIRMSE	بيمار اول
3	2	10	ΔDC	
-0.04	-0.75	-1.2	$\Delta IRMSE$	بيمار دوم
1.2	3	2	ΔDC	

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 (ΔIRMSE و ΔDC) محاسبه میشوند. در این محاسبات عمل گر "∆" به صورت تفاضل دو حالت مورد مقایسه تعریف می شود.

در جدول 3 تفاضل بهصورت نتیجهی حاصل از معادلههای (5) و (6) منهای نتیجهی حاصل از معادلهی (4)، به کار 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 بيمار بهطور جداگانه با يكديگر مقايسه مى شوند. 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 مقایسه ینتایج برای دو بیمار نشان میدهد که علاوه بر سرعت و هندسهی رشد تومور، رفتار تکثیر سلولهای تومور نیز میتواند در

جدول 4 مقایسه ی IRMSE برای بررسی اثر ترم واکنش (بیمار اول) Table 4 Comparison of IRMSE for investigating the effect of the reaction term (the first patient)

	<u> </u>					
بيمار اول						
3	2	1	حالت	بدون اثر جرمی		
3.75	>3.31	<18	IRMSE			
6	5	4	حالت	با اثر جرمی		
3.57	>3.17	<16	IRMSE			

جدول 5 مقایسه ی 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					
3	2	1	حالت	بدون اثر جرمی	
86	<90	60>	DC		
6	5	4	حالت	با اثر جرمی	
89	<92	70>	DC		

جدول 6 مقایسه ی IRMSE برای بررسی اثر ترم واکنش (بیمار دوم) Table 6 Comparison of IRMSE for investigating the effect of the reaction term (the second patient)

نر گس مقدادی و همکاران

بيمار دوم						
3	2	1	حالت	بدون اثر جرمی		
5.77	<6.49	7.72<	IRMSE			
6	5	4	حالت	با اثر جرمی		
5.72	<5.74	6.52<	IRMSE			

جدول 7 مقایسه ی 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)

		بيمار دوم		
3	2	1	حالت	بدون اثر جرمی
75	>73	70>	DC	
6	5	4	حالت	با اثر جرمی
76.2	>76	72>	DC	

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 فرمولاسيون بهصورت تصادفي، براى تمامى بيماران استفاده شده است.

مطالعهی جدول های 4 و 5 نشان می دهد که برای بیمار اول ترم واکنش با فرمولاسيون گمپرتز بهدليل اينكه كمترين اختلاف (IRMSE كوچـكتـر) و بیشترین تشابه (DC بزرگتر) را در مقایسه با دو ترم دیگر دارد، پیشبینی دقیقتری را از رشد تومور نشان میدهد. این درحالی است که در بیمار دوم طبق مقایسه ی صورت گرفته در جدول های 6 و 7، فرمولاسیون لجستیک پاسخ مناسب تری را نسبت به دو فرمولاسیون دیگر ارائه میدهد. بنابراین در مدلسازی رشد تومور در هر بیمار لازم است تـرم واکـنش مناسـب بـرای آن بيمار تعيين گردد.

7- نتیجه گیری

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 هربیمار برای تعیین برنامهی درمانی مناسب، موضوعی است که در دههی اخیر نظر پژوهش گران بسیاری را به خود جلب کرده است. یکی از راه کارهای پیشبینی رفتار تومورهای سرطانی، استفاده از مدلسازی ریاضی است. از آنجائیکه دقت مدل در پیشبینیهای مرتبط با سلامت انسان، از اهمیت ویژه ای برخوردار است، در این پژوهش سعی شدهاست 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 به کارگیری سه فرمولاسیون متفاوت برای ترم واکنش در این مدلها، رشد تومور در دو بیمار مبتلا به تومور مغزی برای 6 حالت، پیشبینی شدهاست. به منظور شخصی سازی مدل ها، تصاویر ام آر متداول در سه بازهی زمانی مختلف به کار رفته اند؛ 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 اولینبار 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

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. Hogea, 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 Tranaction 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 multiplanar 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, 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, Avanced 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 Jurnal*, 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. 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 آنجائی که استفاده از تصاویر سی تی دوفازی برای تصویربرداری از مغز ممکن نیست، ارائه ی روشی برای استفاده از تصاویر متداول ام آر در این پژوهش امکان شخصی سازی مدل رشد تومور را برای بیماران مبتلا به تومور مغزی ممکن می سازد. علاوهبر این کلیه ی پارامترهای مدل در این پژوهش با استفاده از بهینه سازی بر مبنای تصاویر پزشکی بیماران تعیین شده اند در حالی که در مطالعات پیشین بر روی تومورهای مغزی مقدار ثابتی برای نسبت نرخ تکثیر به ضریب نفوذ درنظر 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 گرفته-اند. نتیجهی مقایسهها نشان میدهد که:

- درنظر گرفتن ترم مربوط به اثر جرمی در مدل ریاضی رشد تومور مغزی موجب بهبود پیشبینی مدل در مقایسه با مدل بدون اثر جرمی می گردد.
- تکثیر سلولهای تومور در بیماران مختلف رفتارهای مختلفی داشته و به همین جهت بهمنظور بهبود پیش بینی مدل، لازم است فرمولاسیون مناسب با توجه به اطلاعات پزشکی بیمار، در مدل سازی رشد تومور برای هر بیمار مورد استفاده قرار گیرد.
- از روش ارائه شده در این پژوهش میتوان جهت پیش بینی 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 درنظر 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 [33-33]، میتوان روند رشد تومور مغزی را پیش بینی 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 پزشکی در دسترس، این پژوهش بر روی دو بیمار صورت گرفته است؛ پزشکی در دسترس، این پژوهش بر روی دو بیمار صورت گرفته است؛ درصورتی که امکان دسترسی به دادههای بیماران مشابه بیشتری جهت انجام بررسیهای مشابه فراهم گردد قابلیت اطمینان نتایج به دست آمده بیش تر خواهد بود.

8- مراجع

- T. S. Deisboeck, Z. Wang, P. Macklin, Vittorio Cristini, Multiscale cancer modeling, *Annual Review of Biomedical Enineering*, 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 فارسی)
- [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 Symosium on Biomedical Imaging, San Francisco, USA, April 7-11, 2013.
- [7] E. I. Zacharaki, C. S. Hogea, 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.

DOR: 20.1001.1.10275940.1397.18.4.22.5

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 فارسي).
- [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.
- 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.