



مدل سازی پدیده رشد تومور فاقد رگ با رویکرد مدل ساختاری با استفاده از روش المان محدود

فائزه ایرانمنش، محمد علی نظری^{*2}

1- دانشجوی کارشناسی ارشد، مهندسی مکانیک، دانشگاه تهران، تهران

2- استادیار، مهندسی مکانیک، دانشگاه تهران، تهران

* تهران، صندوق پستی 1439955961@ut.ac.ir.manazari

اطلاعات مقاله

مقاله پژوهشی کامل

دریافت: 13 آذر 1395

پذیرش: 19 بهمن 1395

ارائه در سایت: 11 اسفند 1395

کلید واژگان:

رشد تومور

مدل المان محدود

مدول حجمی

ماده هایپر الاستیک

چکیده

اهمیت مدل سازی ریاضی پدیده رشد سرطان همانند سایر پدیده های بیولوژیکی از این جهت است که می توان با استفاده از این مدل ها بسیاری از پارامترهایی که قابل اندازه گیری نمی باشند و نقش مهمی در طی این فرایند ایفا می کنند را پیش بینی و اندازه گیری نمود. از این رو، مدل ارائه شده، با در نظر گرفتن هر چه بیشتر فاکتورها و عوامل مختلفی که در این پدیده دخالت دارند، به مدلی دقیق تر منجر خواهد شد. در پژوهش حاضر مدل المان محدودی از پدیده رشد تومور فاقد رگ با در نظر گرفتن مدل ساختاری بافت و تنش های ایجاد شده در آن، ارائه شده است که نتایج حاصل از آن مطابقت خوبی با نتایج تجربی دارند. در مدل ارائه شده، ساختار تومور و بافت پیرامون آن به صورت یک ماده هایپر الاستیک فرض شده که به مرور زمان بافت تومور رشد می کند. تنش های ناشی از رشد به صورت تابعی از غلظت مواد غذایی و اکسیژن، محتوای جامد تومور و نرخ تکثیر و مرگ سلولی در نظر گرفته شده اند. با استفاده از این مدل می توان تنش های ایجاد شده در بافت در حین فرایند رشد را پیش بینی کرده و فعل و انفعالات میان تومور و بافت پیرامون آن را بررسی نمود. نتایج حاصل از مدل نشان می دهند که تنش های ایجاد شده در تومور به مرور زمان موجب کاهش نرخ رشد تومور شده و در نهایت می تواند منجر به یک حالت پایدار شود. همچنین به منظور بررسی قابلیت های مدل، تاثیر مدول حجمی بافت به عنوان یک عامل تعیین کننده در میزان تراکم ناپذیری بافت، بررسی شده است. بررسی ها نشان می دهند که افزایش مدول حجمی بافت که به معنای افزایش تراکم ناپذیری بافت است، میزان تنش های ایجاد شده در آن را افزایش می دهد که با توجه به اینکه بافت های بیولوژیکی شامل مقادیر قابل توجهی آب می باشند، نتایج واقع گرایانه تری را نشان می دهد.

Finite element modeling of avascular tumor growth focusing on the constitutive model

Faezeh Iranmanesh, Mohammad Ali Nazari*

Department of Mechanical Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran

* P.O.B, 1439955961, Tehran, Iran, manazari@ut.ac.ir

ARTICLE INFORMATION

Original Research Paper

Received 03 December 2016

Accepted 07 February 2017

Available Online 01 March 2017

Keywords:

Avascular tumor growth

Finite element modeling

Hyperelastic material

Bulk modulus

ABSTRACT

Mathematical modeling of tumor growth as modeling of other biological tissues is important since these models enable us to predict and evaluate the parameters that could not be measured easily. These parameters also play an important role in the process of tumor growth. The accuracy of a derived model depends upon considering more involved factors and mechanisms and will lead us toward a realistic modelling.

In this study, a finite element model of avascular tumor growth is represented. This model concentrates on the constitutive behavior of tissues and the resulting stresses. The results of the model are in accordance with experimental data. The tumor and its host are assumed to behave as a hyperelastic material that grows over the time. The growth-induced stress is a function of nutrient concentration, solid content of the tumor and rate of cell proliferation and death. The evolved stresses during growth and interactions between tumor and the surrounding host could be evaluated using the presented model. The results show that the exerted stresses on tumor increase as time passes which leads to reduction of tumor growth rate until it gradually reaches an asymptotic radius. Furthermore, to show the efficiency of the growth model, the effects of variation of the bulk modulus which is a determinant of compressibility are investigated. It is found that the increase of bulk modulus which leads to more incompressibility causes stress elevation. Since biological tissues consist mainly of water, it seems that increase of bulk modulus may lead to more realistic results.

1- مقدمه

می شوند [1]: (1) مدل های گسسته سلول مبنا¹ (2) مدل های پیوسته². در مدل های گسسته سلول مبنا هر سلول به عنوان یک واحد پایه قادر به رشد،

در طول سال های گذشته، مدل های ریاضی متعددی برای مطالعه پیشروی سرطان ارائه شده است. مدل های ارائه شده به دو دسته کلی تقسیم

¹ Discrete cell-based models

² Continuum models

Please cite this article using:

F. Iranmanesh, M. A. Nazari, Finite element modeling of avascular tumor growth focusing on the constitutive model, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 17, No. 3, pp. 115-122, 2017 (in Persian)

برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

گرفته شده تا مدلی نزدیک تر به واقعیت حاصل شود چرا که یک بافت سرطانی شامل بخش های مختلفی از قبیل مناطق هایپوکسیک³، نکروز شده⁴ و قابل حیات⁵ [1] می باشد و ناهمگنی های موجود در بافت نیز ناشی از تفاوت در رفتار متابولیکی سلول ها در بخش های مختلف این بافت می باشند.

بروز سرطان، منجر به تغییر خواص مکانیکی بافت شده به طوری که تنها جنبه مکانیکی سرطان که توسط بیماران و پزشکان قابل لمس می باشد، افزایش سختی بافت است [15].

تنش ها در یک بافت سرطانی از همان مراحل ابتدایی سرطان زایی ایجاد می شوند [16]. این تنش ها می توانند از طریق فشردن سلول های سرطانی تاثیر مستقیم بر روی فرآیند رشد تومور داشته باشند و با از طریق فشردن رگ های خونی و لنفی تاثیر غیرمستقیمی بر روی این فرآیند بگذارند [10, 13, 14, 17, 18]. فشردگی سلول های بافت سرطانی منجر به کاهش نرخ تکثیر سلول ها می شود [19-21]. در این راستا، هلملینگر و همکارانش⁶ نخستین بررسی ها را بر روی رشد تومور در یک محیط محدود شده انجام دادند [19]. هلملینگر و همکارانش از طریق رشد یک توده سرطانی در ژل آگاروس⁷ با غلظت افزاینده ثابت کردند که تنش های فشاری اعمال شده به یک توده سرطانی که توسط یک ژل آگاروس احاطه شده است، نرخ تکثیر این سلول ها را کاهش می دهد. تحقیقات این گروه نشان داد که افزایش غلظت این محیط موجب افزایش تنش های فشاری اعمال شده به بافت می شود که منجر به کاهش و در نهایت توقف رشد توده سرطانی می گردد. به علاوه، این تنش های فشاری موجب فشردگی رگ های خونی و لنفی موجود در بافت شده به طوری که فشردگی رگ های خونی موجب کاهش تغذیه، اکسیژن رسانی و دارورسانی⁸ به بافت می شود [22]. همچنین فشردگی رگ های لنفی مانع تخلیه مایع درون سلولی شده که خود موجب افزایش فشار میان بافتی می گردد [13].

در پژوهش حاضر، یک مدل جدید برای فرآیند رشد تومور با تکیه بر مدل ساختاری آن ارائه شده است. این مدل قادر است تا تنش های بوجود آمده در حین فرآیند رشد را محاسبه نماید. برای این منظور بافت تومور به صورت یک ماده هایپروالاستیک مونی-ریولین⁹ که تنش های ناشی از رشد به آن افزوده می شود در نظر گرفته شده است. تنش های ناشی از رشد به صورت تابعی از غلظت مواد غذایی، محتوای جامد بافت و نرخ تکثیر و مرگ سلولی محاسبه شده اند. همچنین به منظور بررسی برهم کنش های میان تومور و محیط پیرامون آن، محیط پیرامونی آن نیز به صورت یک ماده هایپروالاستیک نئو-هوکی¹⁰ در نظر گرفته شده است. در نهایت نشان داده می شود که نتایج حاصل از این مدل مطابقت خوبی با نتایج تجربی داشته و می تواند بسیاری از پدیده های دخیل در فرآیند پیشروی سرطان را پیش بینی نماید.

2- مدل ساختاری

برای توضیح رفتار بافت سرطانی و بافت پیرامونی آن، دو تابع انرژی کرنشی هایپروالاستیک جداگانه به کار رفته است. مدل هایپروالاستیک مونی-ریولین تراکم پذیر دو پارامتری در فرم کوپل شده آن برای توضیح رفتار بافت تومور به کار رفته است. تابع چگالی انرژی کرنشی در واحد حجم¹¹ در دستگاه مرجع به صورت زیر می باشد [23]:

تکثیر و مهاجرت می باشد [2] و تمامی پارامترها و مکانیزم های تعریف شده، وابسته به سلول می باشند. در دسته دیگر، که بافت تومور به صورت یک محیط پیوسته در نظر گرفته می شود بسته به رویکرد مدل، بافت تومور به عنوان یک ماده الاستیک، هایپروالاستیک [3-5]، ویسکو-الاستیک [6] و یا حتی مایع [7, 8] فرض می شود. در این مدل ها، بافت بیولوژیکی به صورت یک ماده تک فاز می باشد. برخی دیگر از مدل های پیوسته ارائه شده، بافت تومور را به صورت یک ماده چند فازی در نظر گرفته که متشکل از فازهای جامد و مایع است [9-11]. هر یک از این مدل ها سعی می کنند تا تاثیر عوامل و فاکتورهای مختلف را (که بعضا با روش های آزمایشگاهی قابل اندازه گیری نمی باشند) بر روی نرخ رشد تومور، اندازه آن، تغییر در الگوی رشد آن و یا مورفولوژی آن بررسی کنند. به عنوان مثال در سال 2003، کریستینی¹ [12] با ارائه یک مدل غیرخطی به بررسی مورفولوژی های پیچیده تومورهای جامد پرداخت. نتایج حاصل از مدل وی نشان داد که برای یک تومور جامد، شرایط بحرانی وجود دارد که در آن تومور به سمت حالت های ساکن میل می کند و یا به صورت شکل-ثابت² رشد می کند. جدای از این حالت های بحرانی، سیر تکاملی تومور ممکن است ناپایدار باشد و منجر به رفتار تهاجمی شود. کریستینی در این بررسی خود برای اولین بار مفهوم "ناپایداری انتشاری" را در رژیم هایی که سرعت رگ زایی پایین است به عنوان یک مکانیزم تهاجمی برای تومور مطرح کرد. در حالی که پژوهش های پیشین نشان می داد که تومورهای متقارن فاقد رگ حالت پایدار می توانند ناپایدار باشند، پژوهش های کریستینی نشان داد که ناپایداری در حین رشد می تواند منجر به رشد نامحدود تومور و عبور آن از وضعیت متقارن حالت پایدار شود. جالب توجه است که در این مدل، در مورد تومورهایی که به شدت دچار رگ زایی شده اند پیش بینی می شود که رفتاری غیرتهاجمی داشته باشند. این مشاهدات نشان می دهد که رفتار تهاجمی تومورهایی که به شدت دچار رگ زایی شده اند به ناهمسانگردی شبکه عروقی آن ها و سایر ناهمگنی ها در محیط پیرامونی آن ها (برای مثال ناهمگنی در مواد غذایی و اکسیژن و یا ناهمسانگردی الاستیک) مربوط می شود. رفتار شکل-ثابت اشاره شده در بالا نیز امکان کنترل شکل تومور را در ذهن ایجاد می کند.

هر چند هر کدام از این رویکردها، به نوبه خود درک جدیدی از فرآیندهای اتفاق افتاده در مقیاس های طولی و زمانی را به دست می دهند، با این وجود، به دلیل پیچیدگی های این پدیده و برای توضیح دقیق فعل و انفعالاتی که در ابعاد سلولی و بافتی وجود دارد، همچنان فقدان مدلی که همه ابعاد این پدیده را در نظر گرفته باشد در این حوزه به چشم می خورد.

علی رغم وجود مدل های ریاضی متعدد برای مطالعه روند رشد تومور، تاکنون تعداد اندکی از این مطالعات، حداقل در مقایسه با سایر بافت های بیولوژیکی نظیر قلب، عروق، ماهیچه ها و غضروف، با در نظر گرفتن مدل ساختاری بافت سرطانی انجام گرفته است [13, 14].

به علاوه هریک از مدل های موجود محدودیت های خاص خود را دارند. در طی فرآیند رشد تومور، فاکتورهای بیولوژیکی و شیمیایی متعددی ایفای نقش می کنند، علاوه بر این ها فعل و انفعالات مکانیکی نیز در این فرآیند تاثیر گذارند. غلظت مواد غذایی نظیر گلوکز و اکسیژن، فاکتورهای مربوط به رشد، بازدارنده ها [1] و همچنین فرایندهایی نظیر تکثیر و مرگ سلولی از جمله مواردی هستند که بایستی در این فرآیند در نظر گرفته شوند. علاوه بر این مکانیزم ها، ناهمگنی های موجود در ساختمان بافت نیز بایستی در نظر

³ Hypoxic

⁴ Necrotic

⁵ Viable

⁶ Helmlinger et al.

⁷ Agarose gel

⁸ Drug-delivery

⁹ Mooney-Rivlin

¹⁰ Neo-Hookean

¹¹ Strain energy function per unit reference volume

¹ Cristini

² self-similarly

بافت تومور نسبت داده شده است و به وسیله تابع $F = V_{new}/V_0$ به روش تومور در نظر گرفته شده است [9]. در پژوهش حاضر، رهیافت دیگری اتخاذ شده است و برای در نظر گرفتن تغییرات لحظه‌ای بوجود آمده در حجم تومور، این پارامتر با دترمینان تانسور گرادیان تغییر شکل، $J = dV_{new}/dV_0$ جایگزین شده است.

تابعیت زمانی η که توسط تابع $\gamma(t)$ لحاظ شده است با توجه به روند نمایی⁵ رشد تومور در مراحل ابتدایی آن [27,26]، به صورت نمایی در نظر گرفته شده است. این تابع در "شکل 1" ترسیم شده است.

این تابع به وسیله رابطه زیر بیان می‌شود:

$$\gamma(t) = a \exp(bt) \quad (8)$$

همچنین فرض شده است که مقیاس زمانی نرخ تکثیر سلولی و جابجایی سلول‌ها کوچک بوده به طوری که نیروهای اینرسی قابل چشم‌پوشی می‌باشند، که این فرض منجر به معادله تعادل زیر می‌گردد:

$$\nabla \cdot \sigma = 0 \quad (9)$$

3- مدل اجزا محدود

در مدل ارائه شده در پژوهش حاضر، بافت سرطانی به صورت یک کره در نظر گرفته شده است. براساس تحقیقات از پیش انجام گرفته [29,28] یک تومور جامد فاقد سیستم خونرسان تا بیشینه اندازه $1-2 \text{ mm}^3$ قادر به رشد می‌باشد. بر این اساس شعاع اولیه تومور کروی برابر با 0.1 mm در نظر گرفته شده است که مراحل ابتدایی رشد تومور را نشان می‌دهد. به منظور رشد یکنواخت تومور در همه جهات، بافت پیرامونی تومور نیز به صورت یک کره توخالی مدل شده است که بافت تومور در وسط این کره توخالی قرار می‌گیرد. همچنین به منظور جلوگیری از اثرات مرزی، بافت پیرامونی، اختلاف اندازه قابل توجهی نسبت به بافت تومور دارد. مجموعه تومور و بافت پیرامون آن توسط 25088 المان شش وجهی⁶ که شامل 25819 گره می‌باشد، شبکه‌بندی شده است. تصویری از برش عرضی مدل المان محدود تومور و بافت پیرامون آن در "شکل 2" نمایش داده شده است. همان طور که در شکل مشاهده می‌شود، ریزی مش‌ها در بافت تومور و بافت پیرامون مجاور آن بیشتر بوده چرا که در این نواحی به محاسبات دقیق‌تری نیاز داریم و هرچه به سمت مرزهای بافت پیرامون پیش می‌رویم از ریزی مش‌ها کاسته می‌شود. اثر متقابل⁷ میان مرز تومور و بافت پیرامون آن به صورت یک تماس

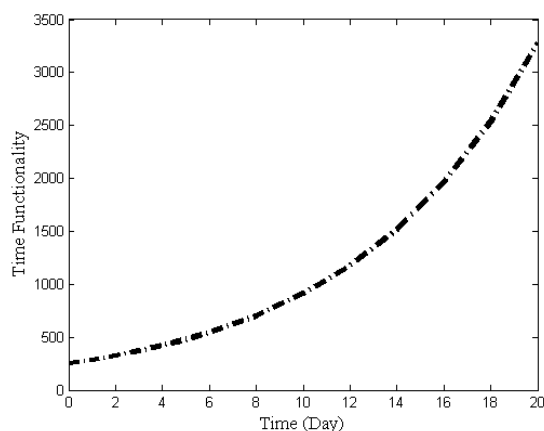


Fig. 1 Time functionality of tumor growth

شکل 1 تابعیت زمانی رشد تومور

$$\Psi(J, I_1, I_2) = \frac{k}{2}(J-1)^2 - d \ln J + c_1(I_1-3) + c_2(I_2-3) \quad (1)$$

در رابطه (1)، J دترمینان تانسور گرادیان تغییر شکل¹، I_1 و I_2 به ترتیب ناورداهای اول و دوم تانسور کوشی- گرین راست²، k مدول حجمی ماده و c_1 ، c_2 و d ثوابتی هستند که با فرض صفر بودن این انرژی در وضعیت مرجع که فاقد تنش می‌باشد، می‌توان رابطه زیر را بین این سه پارامتر بدست آورد:

$$d = (c_1 + 2c_2) \quad (2)$$

همچنین ماده تشکیل‌دهنده بافت پیرامونی تومور، به صورت یک ماده هایپروالاستیک نئو-هوکن که توسط تابع انرژی کرنشی زیر توضیح داده می‌شود، در نظر گرفته شده است:

$$\Psi(J, I_1) = \frac{k}{2}(\ln J)^2 - \mu \ln J + c_1(I_1-3) \quad (3)$$

در رابطه (3)، μ معرف مدول برشی ماده در حالت خطی بوده و ثابت c_1 از طریق برابری $c_1 = \mu/2$ به مدول برشی خطی μ مرتبط می‌شود.

تانسور تنش کوشی³ با استفاده از تابع انرژی کرنشی به صورت زیر محاسبه می‌گردد [23]:

$$\sigma = 2J^{-1} F \frac{\partial \Psi(C)}{\partial C} F^T \quad (4)$$

به طوری که در رابطه (4)، F گرادیان تغییر شکل و C تانسور کوشی- گرین راست می‌باشند.

2-1 مدل سازی پدیده رشد

تنش ایجاد شده در یک نقطه از تومور، به صورت مجموع تنش کوشی بدست آمده از رابطه (4) که معرف تنش ماده هایپروالاستیک می‌باشد و تنش ناشی از رشد در نظر گرفته می‌شود:

$$\sigma_{total} = \sigma_{mooney-rivlin} + \sigma_{growth} \quad (5)$$

در رابطه (5) تنش ناشی از رشد به صورت زیر تعریف می‌گردد:

$$\sigma_{growth} = k\eta I \quad (6)$$

در این رابطه، k مدول حجمی بافت سرطانی بوده و η بیانگر حجم بافت تولید شده طی فرایند رشد بر واحد حجم در وضعیت مرجع می‌باشد که خود تابعی از زمان است. تابع پیشنهاد شده برای η به این صورت است:

$$\eta = \left(\frac{\lambda_c [n]}{k_M + [n]} \right) J \phi^s (1 - \phi^s) - \mu_c \phi^s \gamma(t) \quad (7)$$

به منظور در نظر گرفتن نرخ تولید بافت جدید در طی فرایند رشد، از یک رابطه از نوع مدل ارائه شده توسط میشلیس- منتن⁴ استفاده شده است [9]. در معادله (7)، عبارت $\lambda_c [n]/(k_M + [n])$ ، بیانگر نرخ تولید بافت بوده که به صورت تابعی از سه پارامتر $[n]$ ، λ_c و k_M بیان شده است. در این عبارت، $[n]$ بیانگر غلظت مواد غذایی در دسترس برای بافت، λ_c بیشینه نرخ تکثیر سلولی و k_M غلظت مواد غذایی در وضعیتی که نرخ تولید بافت 50٪ نرخ ماکزیمم آن می‌باشد، است. همچنین در رابطه (7)، ϕ^s بیانگر کسر حجمی فاز جامد بافت بوده و μ_c بیانگر نرخ مرگ سلولی می‌باشد. ذکر این نکته حائز اهمیت است که بیشینه نرخ تکثیر سلولی، λ_c در شرایطی محاسبه شده است که هیچ گونه محدودیت مواد غذایی برای بافت وجود نداشته و هیچ تنشی به سلول‌ها اعمال نمی‌شود [26-24,9].

در طی فرایند رشد تومور، به دلیل کاهش نرخ تکثیر سلولی، کاهش اندازه سلول‌ها و یا هر دوی این عوامل، نرخ رشد حجمی تومور به مرور کاهش می‌یابد [9]. در تحقیقات پیشین، این کاهش نرخ رشد به انباشتگی تنش در

¹ Determinant of deformation gradient tensor

² First and second invariants of right Cauchy-Green tensor

³ Cauchy-stress tensor

⁴ Michaelis-Menten

⁵ Exponential

⁶ Hexahedral

⁷ Interaction

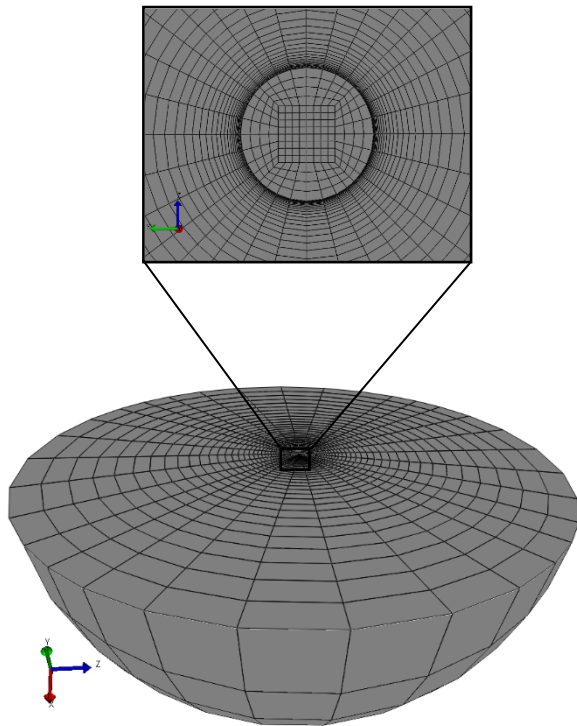


Fig. 2 Finite element model of tumor tissue and its host

شکل 2 مدل المان محدود بافت تومور و بافت پیرامون آن

جدول 1 مقادیر عددی پارامترهای مربوط به مدل ساختاری بافت تومور

Table 1 Parameter values of the tumor constitutive model

نوع تومور	[9] MU89
مدول حجمی	19 mmHg
مدول برشی	14.25 mmHg
c_1	1266 Pa
c_2	-316.5 Pa
λ_c	3 day^{-1}
k_M	$8.3 \times 10^{-3} \text{ mol.m}^{-3}$
$[n]$	0.28 mol.m^{-3}
μ_c	0.3 day^{-1}
ϕ^s	0.6

جدول 2 مشخصات ماده اختصاص داده شده به بافت پیرامونی

Table 2 Material properties of the host tissue

نوع ماده بافت	مدول حجمی (mmHg)	مدول برشی (mmHg)	مدول الاستیسیته (Pa)	ضریب پواسون
0.5% type VII agarose gel	0.90	0.68	216.2	0.2

تومور بوده، در طول زمان ثابت فرض شده است و مقدار $[n]$ که غلظت مواد غذایی را نشان می‌دهد به مرور زمان تغییر می‌کند که به دلیل تاثیر ناچیز این تغییرات بر روی نتایج شبیه‌سازی، این غلظت ثابت و برابر غلظت اولیه در نظر گرفته شده است.

تابعیت زمانی η که در تابع $\gamma(t)$ گنجانیده شده، به وسیله رابطه (8) پیش‌بینی شده است. در این رابطه، مقادیری از a و b که بیشترین مطابقت را با نتایج تجربی می‌دهند به قرار زیرند:

$$a = 251.8$$

$$b = 0.1283$$

کششی/فشاری¹ فرض شده است. به منظور مدل سازی اجزا محدود پدیده رشد تومور از نرم افزار المان محدود غیر خطی FEBio [30] استفاده شده است و برای این کار یک پلاگین² خاصیت مکانیکی ماده نوشته شده است که این پلاگین، ماده اختصاص داده شده به بافت تومور را توضیح می‌دهد. این ماده، متشکل از یک ماده هایپرالاستیک مونی-ریولین بوده که به مرور زمان رشد می‌کند. پلاگین در حقیقت یک کتابخانه دینامیک و از پیش کامپایل شده است که به بوسیله زبان C++ نوشته می‌شود و به کاربر این امکان را می‌دهد که ویژگی‌های مد نظر خود را به نرم افزار اضافه نموده و قابلیت اتصال به فایل ورودی نرم افزار را در زمان حل دارد.

3-1- مقادیر عددی پارامترها

در این مدل دو دسته پارامتر وجود دارد. دسته اول پارامترهای مربوط به بافت پیرامونی می‌باشند که به عنوان یک ماده هایپرالاستیک نئو-هوکین فرض شده است و دسته دوم پارامترهای مربوط به بافت تومور بوده که به صورت یک ماده هایپرالاستیک مونی-ریولین در نظر گرفته شده که به مرور زمان رشد می‌کند. بنابراین پارامترهای مربوط به تنش ناشی از رشد نیز جزو پارامترهای مربوط به بافت تومور می‌باشند.

به منظور صحت‌سنجی مدل ارائه شده و مقایسه نتایج حاصل از مدل با نتایج تجربی موجود در منابع، لازم است تا پارامترهای اختصاص داده شده به مدل با پارامترهای موجود در منابع یکسان باشند. به این منظور، پارامترهای در نظر گرفته شده برای بافت تومور، براساس مقادیر گزارش شده توسط رز و همکارانش³ [9] برای تومور نوع MU89 می‌باشد که در آن مدول حجمی بافت توسط این گروه اندازه‌گیری شده و همچنین ضریب پواسون بافت برابر 0.2 قرار داده شده است [9]. از آنجایی که مدل ریاضی به کار رفته توسط این گروه یک مدل الاستیک خطی می‌باشد، بنابراین پارامترهای در نظر گرفته شده در این مرجع به طور مستقیم برای مدل غیرخطی هایپرالاستیک قابل استفاده نمی‌باشند. برای به دست آوردن پارامترهای متناظر در ماده هایپرالاستیک مونی-ریولین، تنش دوم پیولا کر-شهو ف⁵ حول مبدا خطی سازی شده است (رابطه (10) و رابطه (11))

$$S = 2 \frac{\partial \Psi(C)}{\partial C} = 2(c_1 + c_2 I_1)I - 2c_2 C + k \ln C I - \frac{2(c_1 + 2c_2)C^{-1}}{C} \quad (10)$$

$$D(S) \cdot u = -4c_2 \varepsilon + 4c_2 \text{tr}(\varepsilon)I + k \text{tr}(\varepsilon)I + 4(c_1 + 2c_2)\varepsilon \quad (11)$$

و از طریق معادل سازی روابط به دست آمده با رابطه مربوط به تنش، در مدل الاستیک خطی (رابطه (12)) مقادیر عددی پارامترهای مربوط به مدل هایپرالاستیک به دست آمده است (جدول 1).

$$\sigma = \lambda \text{tr}(\varepsilon)I + 2\mu \varepsilon \quad (12)$$

سایر پارامترهای بیان شده در جدول 1 مربوط به مدل رشد می‌باشند که از همان مرجع [9] اتخاذ شده‌اند. همچنین بافت پیرامونی به صورت یک ژل آگاروس در نظر گرفته شده است که پارامترهای مربوط به این ماده توسط هلملینگر و همکارانش [19] گزارش شده‌اند (جدول 2).

لازم به ذکر است که مقدار ϕ^s که نشان دهنده کسر حجمی بخش جامد

¹ Tension/compression contact

² Material plugin

³ Roose et al.

⁴ این نوع تومور یک ملانوما است. ملانوما به تومور با منشأ سلول‌های ملانین‌دار می‌گویند. این تومور بدخیم اغلب در ناحیه پوست ایجاد می‌شود. اما علاوه بر پوست به ندرت ممکن است در نواحی دیگری از بدن از قبیل دهان، روده و یا چشم هم ایجاد شود. همچنین این نوع تومور در خانم‌ها اغلب در ناحیه پا و در آقایان اغلب در ناحیه پشت ایجاد می‌شوند.

⁵ Second piola-kirchhof stress

4- نتایج

نمودارهای مربوط به نتایج تجربی و محاسباتی تغییرات شعاع تومور نوع MU89 در "شکل 3" نشان داده شده است. همان طور که در این نمودار مشاهده می شود، با گذشت زمان تومور به یک شعاع حالت پایدار رسیده که با نتایج تجربی مطابقت دارد.

به منظور تعیین اندازه مناسب برای شبکه المانی که به ازای آن بیشینه تنش های اصلی همگرا شوند، شبیه سازی های متعددی با ریزی افزایشی انجام گرفته است. در جدول 3، بیشینه مقدار تنش های اصلی برای 5 ریزی مختلف گزارش شده است. همزمان با افزایش ریز شدن المان ها، بیشینه تنش اصلی به مقدار 346 Pa همگرا شده است. براساس این نتایج، مدل المان محدود به ازای تعداد 25088 المان، به طور تقریبی همگرا می شود. بنابراین مدل به کار رفته در پژوهش حاضر نیز براساس همین تعداد المان، شبکه بندی شده است تا مصالحه منطقی میان دقت نتایج حاصل و حجم محاسبات صورت پذیرد.

تغییرات مربوط به تنش های شعاعی و مماسی در بافت تومور و محیط پیرامون آن، برحسب فاصله از مرکز کره تومور برای دو نقطه زمانی مختلف در "شکل 4" و "شکل 5" نشان داده شده است. همچنین نمودار گرافیکی مربوط به تغییرات تنش های اصلی اول و سوم در آخرین نقطه زمانی (روز بیستم) نیز در "شکل 6" نمایش داده شده است.

همان طور که در "شکل 4" نشان داده شده است، تنش های شعاعی محاسبه شده، در تمامی نقاط فشاری بوده، با این تفاوت که در داخل تومور، مقدار این تنش ها تقریباً ثابت می باشد. درحالی که در مرز میان تومور و بافت پیرامونی، این مقدار کاسته شده و با افزایش فاصله از مرکز کره نیز بتدریج به سمت صفر میل می کند.

براساس "شکل 5" تنش های مماسی نیز در داخل تومور و تا مرز بین

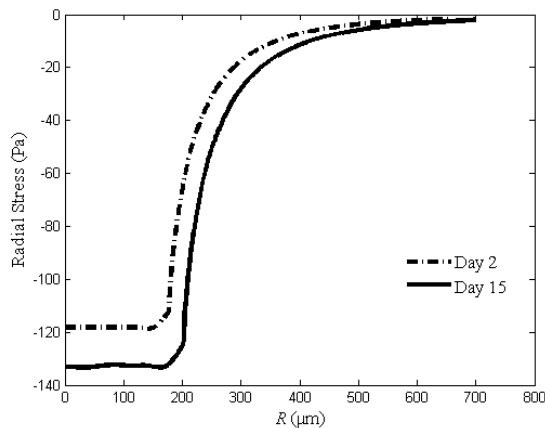


Fig. 4 Radial stresses generated in tumor and its surrounding host versus radius

شکل 4 توزیع تنش های شعاعی در تومور و بافت پیرامون آن برحسب فاصله از مرکز تومور

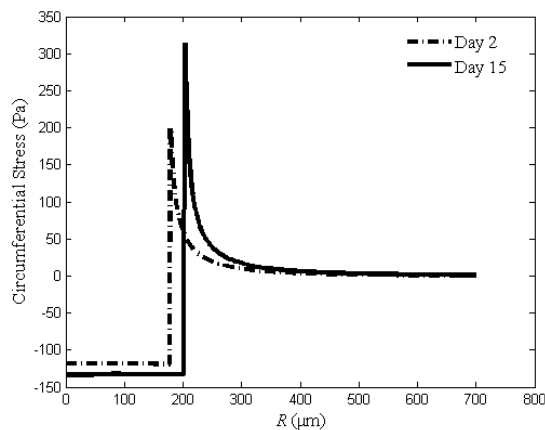


Fig. 5 Circumferential Stresses generated in tumor and its surrounding host versus radius

شکل 5 توزیع تنش های مماسی در تومور و بافت پیرامون آن برحسب فاصله از مرکز تومور

تومور و بافت پیرامون فشاری و تقریباً ثابت بوده است اما ناگهان در مرز میان تومور و بافت پیرامون آن، به تنش کششی تبدیل می شود که قابل پیش بینی است و بتدریج نیز با افزایش فاصله از مرکز کره، به سمت صفر میل می کند.

4-1- آنالیز پارامتری مدول حجمی

به منظور بررسی تاثیر تراکم پذیری در نتایج حاصل، آنالیز پارامتری بر روی مدول حجمی بافت انجام گرفته است. افزایش میزان مدول حجمی بافت تومور و بافت پیرامونی آن، مجموعه را به سمت تراکم پذیری هدایت می نماید. بدین ترتیب می توان از این طریق، تاثیر عامل تراکم پذیری را بر روی نتایج مورد بررسی قرار داد. مقادیر مدول حجمی مورد استفاده در مدل اصلی، براساس مقادیر گزارش شده در مرجع [19,9] می باشد که در جدول 1 و جدول 2 گزارش شده است. چنانچه مدول حجمی تومور با k_0 -tumor و مدول حجمی بافت پیرامون با k_0 -host نشان داده شود، تغییرات مدول حجمی نسبت به این مقادیر سنجیده شده که در جدول 4 بیان شده است. به ازای هر مقدار جدید برای مدول حجمی، مقادیر بیشینه تنش کششی و فشاری ایجاد شده در بافت نیز گزارش شده است.

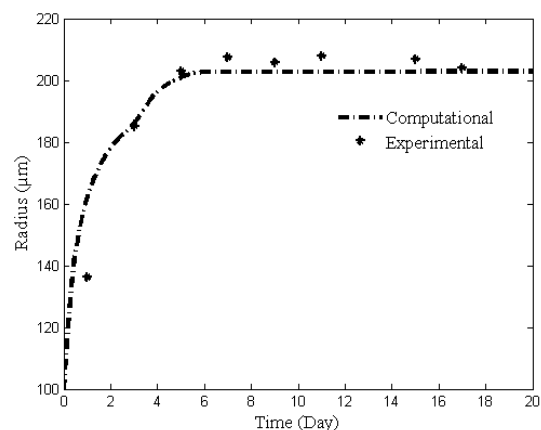


Fig. 3 Experimental and model-predicted radius of Mu89 line tumor spheroid versus time

شکل 3 نتایج تجربی و محاسباتی مربوط به تغییرات شعاع تومور نوع Mu89 با گذشت زمان

جدول 3 همگرایی در مدل المان محدود

Table 3 Mesh convergence of finite element model

تعداد المان های مدل	بیشینه تنش اصلی
9728	57.7
17408	228
25088	326
32768	344
40448	346

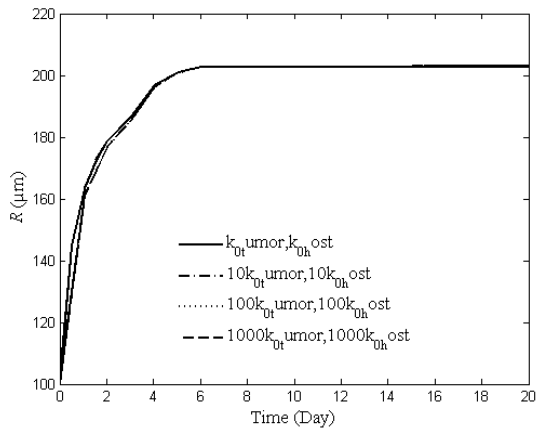


Fig.7 Radius of tumor spheroid versus time for different bulk modulus of tumor tissue and its surrounding host

شکل 7 نمودار تغییرات شعاع تومور برحسب زمان به ازای مقادیر مختلف مدول حجمی تومور و بافت پیرامون آن

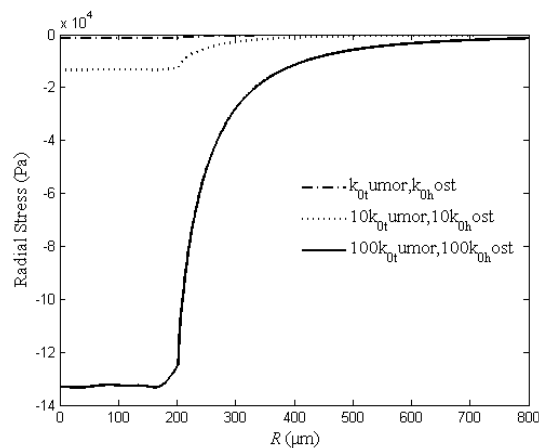


Fig. 8 Radial stresses generated in tumor and its surrounding host versus radius for different bulk modulus of tumor tissue and its surrounding host

شکل 8 توزیع تنش‌های شعاعی در تومور و بافت پیرامون آن برحسب فاصله از مرکز تومور به ازای مقادیر مختلف مدول حجمی تومور و بافت پیرامون آن

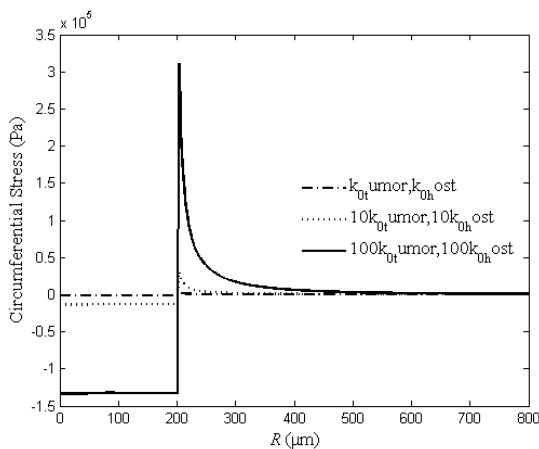


Fig. 9 Circumferential stresses generated in tumor and its surrounding host versus radius for different bulk modulus of tumor tissue and its surrounding host

شکل 9 توزیع تنش‌های مماسی در تومور و بافت پیرامون آن برحسب فاصله از مرکز تومور به ازای مقادیر مختلف مدول حجمی تومور و بافت پیرامون آن

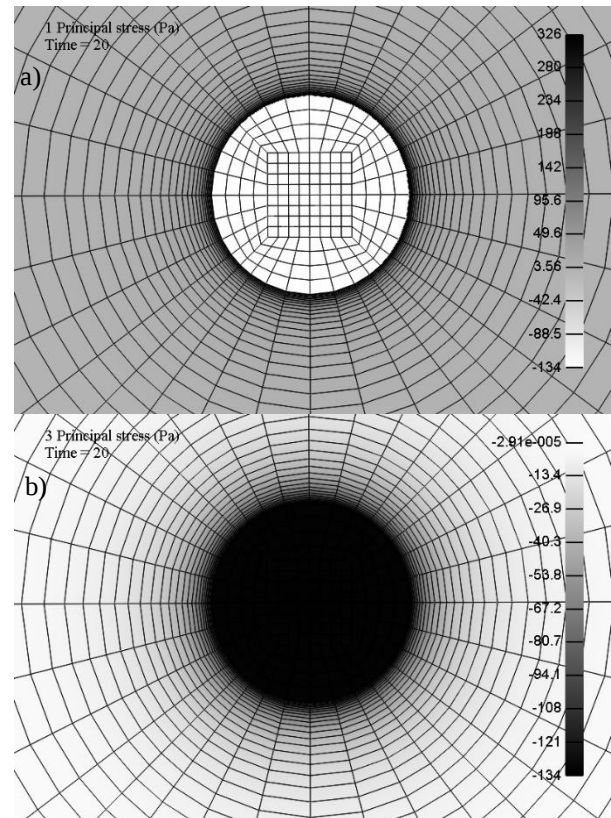


Fig. 6 a) 1st and b) 3rd principal stress changes in tumor and host tissue at the last time point (Day 20)

شکل 6 (a) نمودار توزیع تنش‌های اصلی اول و سوم در بافت تومور و پیرامون آن در آخرین نقطه زمانی (Day 20)

جدول 4 تغییرات بیشینه تنش فشاری و کششی در اثر تغییر مدول حجمی بافت

Table 4 Changes in maximum tensile and compressive stresses due to bulk modulus variation

مدول بافت پیرامون	بیشینه تنش فشاری (Pa)	بیشینه تنش کششی (Pa)
k_0 -tumor, k_0 -host	133.3	316.1
$10k_0$ -tumor, $10k_0$ -host	1332.7	3160.8
$100k_0$ -tumor, $100k_0$ -host	13326.8	31608.2
$1000k_0$ -tumor, $1000k_0$ -host	133267.8	316084

مقادیر گزارش شده در سطر اول جدول 4، همان نتایج مدل اصلی می‌باشد، که کلیه نمودارها برای این مدل ترسیم شده است. همان‌طور که نتایج جدول 4 نشان می‌دهند، با افزایش مدول حجمی بافت، میزان تنش‌های کششی و فشاری ایجاد شده در بافت افزایش می‌یابند. شایان ذکر است که این تغییرات تأثیری در نرخ رشد تومور و ابعاد نهایی آن نداشته، و نمودار تغییرات شعاع تومور برحسب زمان که در نمودار "شکل 7" نشان داده شده است، کم‌اکان مشابه نمودار "شکل 3" و مطابق با نتایج تجربی است و تغییرات قابل توجهی در تغییرات زمانی حجم و شعاع تومور در اثر تغییر مدول حجمی مشاهده نمی‌گردد.

همچنین نمودار تغییرات تنش‌های شعاعی و مماسی برحسب فاصله از مرکز تومور به ازای مقادیر مختلف مدول حجمی بافت تومور و بافت پیرامون آن در "شکل 8" و "شکل 9" نمایش داده شده است.

5- بحث و بررسی نتایج

تنش‌های بوجود آمده در حین فرآیند رشد تومور دو تأثیر عمده بر روی تومور

و بافت پیرامون آن دارند:

- 1) فشردن سلول های سرطانی و افزایش فشار داخل تومور: همان طور که نتایج حاصل نشان می دهند، این اثر موجب کاهش نرخ رشد شده و در نهایت با افزایش تنش، شعاع تومور به یک شعاع پایدار می رسد.
- 2) فشردن رگ های خونی و لنفی: اثر غیر مستقیمی بر فرآیند رشد تومور داشته، به طوری که این فشردگی موجب کاهش اکسیژن رسانی و خون رسانی به بافت شده و سبب ایجاد تغییر در الگوی رشد تومور می شود.

به دلیل اثرات متعددی که تنش های مکانیکی بر روی فرایند رشد تومور دارند و از آنجایی که تاکنون روشی برای اندازه گیری این تنش ها به صورت درون تنی¹ ارائه نشده است، لازم است تا از مدل های ریاضی برای تخمین و محاسبه این تنش ها استفاده کرد. به منظور بررسی تنش های ناشی از رشد در یک بافت سرطانی یا تنش های اعمال شده به یک تومور از بافت پیرامون آن، مولفه ها، فاکتورها و مکانیزم های متعددی بایستی در نظر گرفته شوند. در مدل ارائه شده در این پژوهش، با در نظر گرفتن عواملی نظیر غلظت مواد غذایی و اکسیژن در دسترس برای بافت، کسر حجمی بخش جامد بافت، نرخ تکثیر و مرگ سلولی و همچنین در نظر گرفتن بافت تومور و بافت پیرامون آن به عنوان یک ماده هایپرالاستیک با خواص غیرخطی که ماده رایج برای مدلسازی بافت های بیولوژیکی می باشد، کوشیده شد تا مدلی نزدیک به واقعیت از این پدیده ارائه شود. همچنین در این راستا صحت مدل ارائه شده از طریق مقایسه نتایج با نتایج تجربی سنجیده شد.

طی یک آنالیز پارامتری انجام شده، تاثیر افزایش مدول حجمی بر روی نتایج حاصل ارزیابی شد. این نتایج نشان داد که افزایش مدول حجمی تاثیری بر تغییرات حجمی تومور با زمان نداشته اما تنش های فشاری و کششی ایجاد شده در بافت را به طور چشمگیری افزایش می دهد. از آنجایی که بافت های بیولوژیکی معمولاً دارای مقادیر قابل توجهی آب می باشند، به نظر می رسد که نزدیک کردن مدل ارائه شده، به یک مدل تراکم ناپذیر که از طریق افزایش مدول حجمی انجام گرفته است، نتایج واقع گرایانه تری را به دست می دهد. اگرچه تاکنون روشی برای اندازه گیری دقیق تنش های ایجاد شده در بافت ارائه نشده است، اما نتایج برخی از تحقیقات و مدلسازی های پیشین تنش های ایجاد شده در بافت سرطانی را در حدود 3.7-16 kPa تخمین زده اند که بسته به غلظت بافت متغیر می باشد [20]. در مدل دیگری، این تنش ها تا بیش از 20 kPa تخمین زده شده است [10].

همان طور که گفته شد، تنش های ایجاد شده در حین فرایند رشد تومور چند تاثیر عمده بر روی تومور و بافت پیرامون آن دارند. اولاً، این تنش های فشاری، موجب کاهش نرخ رشد تومور و رسیدن تومور به یک شعاع حالت پایدار می شود. همچنین تحقیقات انجام گرفته نشان می دهد که این تنش ها موجب کاهش اندازه سلول های سرطانی می گردد [9]. مدل بررسی شده در پژوهش حاضر فاقد سیستم خون رسانی می باشد و در واقع در این مقاله، رشد تومور فاقد رگ بررسی شده است. یک تومور فاقد رگ نمی تواند بیش از حجم 2mm^3 رشد کند، چرا که در صورت افزایش اندازه های بیش از این، سلول هایی که در مرکز تومور و لایه های نزدیک به مرکز قرار گرفته اند، و تاکنون تنها به وسیله پدیده انتشار از محیط اطراف خود تغذیه می شدند، به دلیل عدم دست یابی به مواد غذایی و اکسیژن، شروع به تکثیر فاکتورهای رشد عروقی² (TAFs) [32,31] می نمایند. این فاکتورها، موجب رشد عروق

جدید شده و رگ زایی³ را به سمت تومور هدایت می کنند تا از طریق ایجاد رگ های خون رسان در بافت سرطانی، سلول های این بافت را به طور مستقیم تغذیه کنند. پس از تشکیل و گسترش شبکه عروقی در داخل تومور و بافت پیرامون آن، تنش های موجود از طرق مختلفی بر روی این عروق تاثیر می گذارند. تنش های ایجاد شده همان طور که نمودارهای "شکل 4" و "شکل 5" نشان می دهند در داخل تومور در تمامی راستاها فشاری می باشند. این تنش های فشاری می توانند موجب فشردگی و در نهایت فروپاشی رگ های داخل بافت شوند [33]. در حالی که در مرز میان تومور و بافت پیرامون آن، تنش های مماسی از نوع کششی بوده، بنابراین رگ های موجود در این نواحی با وجود این که تحت تاثیر این تنش ها دچار تغییر شکل می شوند اما همچنان به عملکرد خود ادامه می دهند [10]. فشردگی رگ های داخل تومور، ضمن این که جریان خون داخل تومور را مختل می کند که خود منجر به کاهش اکسیژن و مواد غذایی در دسترس برای بافت می شود، فرآیند دارورسانی را نیز با اخلال مواجه می کند. کاهش مجدد اکسیژن رسانی به بافت موجب ترشح مجدد فاکتورهای رشد عروقی و مراحل بعدی رگ زایی می شود [1]. علاوه بر رگ های خونی، رگ های لنفی که مایع اضافی درون بافت را تخلیه می کنند نیز تحت تاثیر این تنش ها قرار می گیرند. به طوری که فشردن شدن این رگ ها موجب انباشتگی مایع درون بافتی و در نتیجه افزایش فشار مایع درون بافت می شود [10].

علاوه بر این تاثیرات، تحقیقات نشان می دهند که تنش های فشاری ایجاد شده در فرایند رشد تومور، بر روی مهاجرت سلول های سرطانی تاثیر گذارند [34]. براساس تحقیقات انجام شده، سلول هایی که در لایه های بیرونی یک بافت سرطانی قرار دارند تحت تاثیر تنش های فشاری اعمال شده، در نقش "سلول های پیشواز"⁴ در مهاجرت سلول ها مشارکت می کنند [36,35]. این سلول ها، به عنوان پیشواز در جهت مهاجرت سلول ها حرکت می کنند و سایر سلول ها به عنوان پیرو به دنبال این سلول های پیشواز مهاجرت می کنند. احتمال می رود که تشکیل سلول های پیشواز در مهاجرت هماهنگ سلول ها، ناشی از بالانس تنش های درون سلولی ایجاد شده در سیتواسکلتون⁵ ها باشد. به این ترتیب تنش های فشاری موجب تهییج مهاجرت سلول ها و رفتار تهاجمی بافت می گردد.

در پژوهش حاضر، یک مدل غیرخطی از پدیده رشد تومور فاقد رگ و برهم کنش های آن با محیط پیرامونی ارائه شده است. با استفاده از این مدل می توان تنش های ایجاد شده در حین فرایند رشد را محاسبه نمود. همچنین با استفاده از این مدل می توان اثر تغییرات بسیاری از فاکتورهای مکانیکی مانند تغییرات غلظت، تغییرات محتوای جامد بافت، مدول حجمی، تراکم پذیری و ... را بر روی این پدیده ارزیابی کرد و نتایج آن را در اختیار پزشکان قرار داد. هرچند مدل حاضر دارای محدودیت هایی می باشد. به طور مثال تاثیر فشار مایع درون بافتی در این تنش ها لحاظ نشده است، همچنین ناهمگنی های موجود در بافت تومور [13] که ناشی از وجود بخش های نکروز شده و یا هایپوکسیک در تومور می باشند نادیده گرفته شده اند. یکی دیگر از مکانیزم های مهمی که در فرایند رشد تومور نقش مهمی ایفا می کند پدیده رگ زایی و تنش های ناشی از آن می باشد. در پژوهش های آتی تاثیر این پدیده که در مراحل بعدی رشد تومور اتفاق می افتد نیز به مدل حاضر افزوده خواهد شد تا تنش های ناشی از این پدیده نیز به تنش های ناشی از رشد افزوده شده و مدل دقیق تری از این پدیده را در اختیار محققان قرار دهد.

³ Angiogenesis

⁴ Leader cells

⁵ Cytoskeleton

¹ In vivo

² Tumor angiogenic growth factors

6-مراجع

- [18] T. P. Padera, B. R. Stoll, J. B. Tooredman, D. Capen, E. di Tomaso, R. K. Jain, Pathology: cancer cells compress intratumour vessels, *Nature*, Vol. 427, No. 6976, pp. 695-695, 2004.
- [19] G. Helmlinger, P. A. Netti, H. C. Lichtenbeld, R. J. Melder, R. K. Jain, Solid stress inhibits the growth of multicellular tumor spheroids, *Nature Biotechnology*, Vol. 15, No. 8, pp. 778-783, 1997.
- [20] G. Cheng, J. Tse, R. K. Jain, L. L. Munn, Micro-environmental mechanical stress controls tumor spheroid size and morphology by suppressing proliferation and inducing apoptosis in cancer cells, *PLoS one*, Vol. 4, No. 2, pp. e4632, 2009.
- [21] L. Kaufman, C. Brangwynne, K. Kasza, E. Filippidi, V. D. Gordon, T. Deisboeck, D. Weitz, Glioma expansion in collagen I matrices: analyzing collagen concentration-dependent growth and motility patterns, *Biophysical Journal*, Vol. 89, No. 1, pp. 635-650, 2005.
- [22] T. Stylianopoulos, R. K. Jain, Combining two strategies to improve perfusion and drug delivery in solid tumors, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 110, No. 46, pp. 18632-18637, 2013.
- [23] G. A. Holzapfel, *Nonlinear Solid Mechanics*, pp. 247,210, England: Wiley Chichester, 2000.
- [24] C. Nicholson, J. Phillips, Ion diffusion modified by tortuosity and volume fraction in the extracellular microenvironment of the rat cerebellum, *The Journal of Physiology*, Vol. 321, pp. 225, 1981.
- [25] J. Freyer, *Heterogeneity in multicell spheroids induced by alterations in the external oxygen and glucose concentration*, Rochester University, NY (USA). Department of Radiation Biology and Biophysics, pp. 1981.
- [26] J. Casciari, S. Sotirchos, R. Sutherland, Mathematical modelling of microenvironment and growth in EMT6/Ro multicellular tumour spheroids, *Cell Proliferation*, Vol. 25, No. 1, pp. 1-22, 1992.
- [27] A. Shirinifard, J. S. Gens, B. L. Zaitlen, N. J. Poplawski, M. Swat, J. A. Glazier, 3D multi-cell simulation of tumor growth and angiogenesis, *PLoS one*, Vol. 4, No. 10, pp. e7190, 2009.
- [28] M. Clauss, G. Breier, *Mechanisms of angiogenesis*, pp. 66, Basel,Switzerland: Springer Science & Business Media, 2004.
- [29] N. Nishida, H. Yano, T. Nishida, T. Kamura, M. Kojiro, Angiogenesis in cancer, *Vascular Health and Risk Management*, Vol. 2, No. 3, pp. 213, 2006.
- [30] S. A. Maas, B. J. Ellis, G. A. Ateshian, J. A. Weiss, FEBio: finite elements for biomechanics, *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 134, No. 1, pp. 011005, 2012.
- [31] J. Pouyssegur, F. Dayan, N. M. Mazure, Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression, *Nature*, Vol. 441, No. 7092, pp. 437-443, 2006.
- [32] B. Kaur, F. W. Khwaja, E. A. Severson, S. L. Matheny, D. J. Brat, E. G. Van Meir, Hypoxia and the hypoxia-inducible-factor pathway in glioma growth and angiogenesis, *Neuro-Oncology*, Vol. 7, No. 2, pp. 134-153, 2005.
- [33] V. P. Chauhan, J. D. Martin, H. Liu, D. A. Lacorre, S. R. Jain, S. V. Kozin, T. Stylianopoulos, A. S. Mousa, X. Han, P. Adstamongkonkul, Angiotensin inhibition enhances drug delivery and potentiates chemotherapy by decompressing tumour blood vessels, *Nature communications*, Vol. 4, pp. 2516, 2013.
- [34] M. T. Janet, G. Cheng, J. A. Tyrrell, S. A. Wilcox-Adelman, Y. Boucher, R. K. Jain, L. L. Munn, Mechanical compression drives cancer cells toward invasive phenotype, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 109, No. 3, pp. 911-916, 2012.
- [35] O. Ilina, P. Friedl, Mechanisms of collective cell migration at a glance, *Journal of Cell Science*, Vol. 122, No. 18, pp. 3203-3208, 2009.
- [36] P. Friedl, D. Gilmour, Collective cell migration in morphogenesis, regeneration and cancer, *Nature reviews Molecular Cell Biology*, Vol. 10, No. 7, pp. 445-457, 2009.
- [1] V. Cristini, J. Lowengrub, *Multiscale modeling of cancer: an integrated experimental and mathematical modeling approach*, pp. 3-7, New York: Cambridge University Press, 2010.
- [2] D. Drasdo, S. Hoehme, A single-cell-based model of tumor growth in vitro: monolayers and spheroids, *Physical biology*, Vol. 2, No. 3, pp. 133, 2005.
- [3] J. MacLaurin, J. Chapman, G. W. Jones, T. Roose, The buckling of capillaries in solid tumours, *Proc. R. Soc. A*, Vol. 468, No. 2148, pp. 4123-4145, 2012.
- [4] D. Ambrosi, F. Mollica, On the mechanics of a growing tumor, *International Journal of Engineering Science*, Vol. 40, No. 12, pp. 1297-1316, 2002.
- [5] R. P. Araujo, D. McElwain, A linear-elastic model of anisotropic tumour growth, *European Journal of Applied Mathematics*, Vol. 15, No. 03, pp. 365-384, 2004.
- [6] Y. Kim, M. A. Stolarska, H. G. Othmer, A hybrid model for tumor spheroid growth in vitro I: theoretical development and early results, *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, Vol. 17, No. supp01, pp. 1773-1798, 2007.
- [7] C. Breward, H. Byrne, C. Lewis, The role of cell-cell interactions in a two-phase model for avascular tumour growth, *Journal of Mathematical Biology*, Vol. 45, No. 2, pp. 125-152, 2002.
- [8] C. J. Breward, H. M. Byrne, C. E. Lewis, A multiphase model describing vascular tumour growth, *Bulletin of Mathematical Biology*, Vol. 65, No. 4, pp. 609-640, 2003.
- [9] T. Roose, P. A. Netti, L. L. Munn, Y. Boucher, R. K. Jain, Solid stress generated by spheroid growth estimated using a linear poroelasticity model☆, *Microvascular Research*, Vol. 66, No. 3, pp. 204-212, 2003.
- [10] T. Stylianopoulos, J. D. Martin, M. Snuderl, F. Mpekris, S. R. Jain, 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.
- [11] D. Ambrosi, L. Preziosi, Cell adhesion mechanisms and stress relaxation in the mechanics of tumours, *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, Vol. 8, No. 5, pp. 397-413, 2009.
- [12] V. Cristini, J. Lowengrub, Q. Nie, Nonlinear simulation of tumor growth, *Journal of Mathematical Biology*, Vol. 46, No. 3, pp. 191-224, 2003.
- [13] R. K. Jain, J. D. Martin, T. Stylianopoulos, The role of mechanical forces in tumor growth and therapy, *Annual Review of Biomedical Engineering*, Vol. 16, pp. 321, 2014.
- [14] C. Voutouri, F. Mpekris, P. Papageorgis, A. D. Odysseos, T. Stylianopoulos, Role of constitutive behavior and tumor-host mechanical interactions in the state of stress and growth of solid tumors, *PLoS one*, Vol. 9, No. 8, pp. e104717, 2014.
- [15] M. Keshavarz Seifi, M. R. Farahnak, a. mojra, Artificial tactile sensing capability in tumor detection of the liver tissue utilizing in vitro experimental data and hyperelastic finite element modeling, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 14, No. 15, pp. 388-394, 2014.
- [16] J. Hagendoorn, R. Tong, D. Fukumura, Q. Lin, J. Lobo, T. P. Padera, L. Xu, R. Kuchelapati, R. K. Jain, Onset of abnormal blood and lymphatic vessel function and interstitial hypertension in early stages of carcinogenesis, *Cancer Research*, Vol. 66, No. 7, pp. 3360-3364, 2006.
- [17] T. Stylianopoulos, J. D. Martin, V. P. Chauhan, S. R. Jain, B. Diop-Frimpong, N. Bardeesy, B. L. Smith, C. R. Ferrone, F. J. Hornicek, Y. Boucher, Causes, consequences, and remedies for growth-induced solid stress in murine and human tumors, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 109, No. 38, pp. 15101-15108, 2012.