

Four-dimensional modeling of GBM brain tumor growth using cellular automata

S. H. Sabzpoushan^{1*}, F. Pourhasanzadeh², Z. Agin³

¹Assistant professor, Biomedical engineering department, School of electrical engineering, Iran university of Science and technology, Tehran, Iran.

² Ph.D Student, Biomedical engineering department, School of electrical engineering, Iran university of Science and technology, Tehran, Iran, fhasanzade@iust.ac.ir.

³ M.Sc, Biomedical engineering department, School of electrical engineering, Iran university of Science and technology, Tehran, Iran, zohre_agin@elec.iust.ac.ir.

Abstract

A great number of people are diagnosed with a brain tumor, annually. Glioblastoma multiform (GBM) is the most common and deadliest malignant primary brain tumor. Therefore, the study of the growth of GBM is one of the issues considered by researchers. Many mathematical models to simulate the growth of GBM brain tumor have been proposed. These models help scientists to understand the process of tumor growth in order to achieve effective treatment. To simulate the tumor growth, a four dimensional (4D) model using cellular automata (CA) method is presented in this paper. A three dimensional (3D) lattice constituted by Voronoi tessellation is used. Spatial distribution of grid points in 3D has been generated by using Random Sequential Addition (RSA). In the utilized lattice, each cell is a polyhedron with various number of edges and neighboring. Delaunay triangulation is applied to find neighboring cells. Each cell in this lattice can be necrotic, non-proliferative, proliferative, non-tumorous or normal. The simulation is capable to exhibit a tumor growth of 0.1 mm to 25 mm in radius. The proposed model has been compared with experimental data in four temporal stages: spheroid, detectable lesion, diagnosis and death. Studies show that the accuracy of the presented model is generally about 85%.

Key words: modeling, brain tumor growth, glioblastoma multiform (GBM), cellular automata (CA).

*Corresponding author

Address: Department of biomedical engineering, School of electrical engineering, Iran university of science and technology, P.O.Box: 16846-13114, Tehran, Iran.
Tel: +982173225729, +982173225600
Fax: +982173225777, +982173227148
E-mail: sabzposh@iust.ac.ir

مدلسازی چهار بعدی رشد تومور مغزی GBM با استفاده از اتوماتای سلولی

سید حجت سبزویشان^{۱*}، فاطمه پورحسینزاده^۲، زهره آگین^۳

^۱استادیار دپارتمان مهندسی پزشکی دانشگاه علم و صنعت ایران، دپارتمان مهندسی پزشکی، دانشکده برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران.

^۲دانشجوی دکتری مهندسی پزشکی دانشگاه علم و صنعت ایران، دپارتمان مهندسی پزشکی، دانشکده برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، fhasanzade@iust.ac.ir

^۳دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی دانشگاه علم و صنعت ایران، دپارتمان مهندسی پزشکی، دانشکده برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، zohre_agin@elec.iust.ac.ir

چکیده

سالانه تعداد زیادی از انسان‌ها به تومور مغزی مبتلا می‌شوند. متداولترین و مرگبارترین این تومورها مولتی فرم گلیوبلاستوما (GBM) است. از این رو بررسی و مطالعه رشد GBM یکی از مسائل مورد توجه محققان است. تاکنون مدل‌های ریاضی زیادی برای شبیه‌سازی رشد تومور مغزی GBM ارائه شده است. این مدل‌ها به درک بهتر فرایند رشد تومور و درمان آن کمک می‌کنند. در این مقاله یک مدل چهار بعدی برای شبیه‌سازی رشد تومور مغزی ارائه می‌شود. در مدل ارائه شده از روش اتوماتای سلولی (CA) استفاده شده است. شبکه CA سه بعدی مورد استفاده، موزائیک‌کاری ورونی است و توزیع نقاط در این شبکه با استفاده از فرایند افزایش ترتیبی تصادفی (RSA) انجام شده است. در این شبکه هر سلول یک کثیرالوجه بوده؛ تعداد وجوه و همسایگی‌های هر سلول با سلول دیگر متفاوت است. برای یافتن همسایگی سلول‌ها از مثلث‌بندی دلانی استفاده شده است. هر سلول در این شبکه می‌تواند مرده، سرطانی غیرتکثیرشونده، سرطانی تکثیرشونده و یا سالم باشد. تومور شبیه‌سازی شده توانایی رشد از $0/1 \text{ mm}$ تا 25 mm را دارد. مدل پیشنهادی در چهار مرحله زمانی: کروی، تشخیص اولیه ضایعه، تشخیص بیماری و مرگ ارزشیابی، و نتایج با داده‌های تجربی مقایسه شده است. بررسی‌ها نشان می‌دهد مدل ارائه شده در حالت کلی و به طور متوسط دارای صحت ۸۵٪ است.

کلیدواژه‌ها: مدلسازی، رشد تومور مغزی، گلیوبلاستوما مولتی فرم (GBM)، اتوماتای سلولی (CA).

*عهده‌دار مکاتبات

نشانی: تهران، دانشگاه علم و صنعت ایران، دپارتمان مهندسی پزشکی، صندوق پستی: ۱۳۱۱۴-۱۶۸۴۶
تلفن: ۰۲۱-۷۳۲۲۵۶۰۰-۷۳۲۲۵۶۷۷، دورنگار: ۰۲۱-۷۳۲۲۷۱۴۸-۷۳۲۲۵۶۷۷، پیام‌نگار: sabzposh@iust.ac.ir

۱- مقدمه

تومورهای مغزی از خطرناک‌ترین نوع سرطان هستند [۱]. در مغز انسان بیش از ۱۲۰ نوع تومور مختلف یافت می‌شود. مرگبارترین نوع تومور مغزی مولتی فرم گلیوبلاستوما^۱ (GBM) است. GBM در سه بعد و با الگویی نامنظم رشد کرده؛ به بافت اطراف مغز نفوذ می‌کند [۲].

درمان سرطان یکی از اهداف دانشمندان در حوزه‌های مختلف علم است. از این رو رشد تومور جامد توجه نظریه‌پردازان حوزه‌های مختلف را جلب کرده است و یکی از مهم‌ترین عرصه‌های تحقیق در جامعه زیستی محسوب می‌شود. رشد تومور فرایندی پیچیده و شامل فعل و انفعالات زیستی تکثیرشونده است. از آنجا که تومور بدخیم سیستمی پیچیده با دینامیک پیچیده است، برای مدل سازی آن از روش‌های آماری و ریاضی استفاده می‌شود [۳].

با مدل‌سازی ریاضی می‌توان به درک بهتری از ساز و کار تشکیل و رشد تومور دست یافت. در سال‌های پیش مدل‌سازی ریاضی برای جنبه‌های مختلفی از ساز و کار تومور بویژه رشد تومور رگ‌دار^۲ و بدون رگ^۳، تهاجم^۴، رگ‌زایی^۵ و دگرذیسی^۶ به کار گرفته شده است [۲]. همچنین مدل‌های ریاضی می‌توانند با پیش‌بینی نتایج روش خاصی از درمان، در بازه زمانی مشخص، به بهبود دستاوردهای بالینی کمک کنند.

اخیراً تحقیقات زیادی برای درک بهتر مکانیسم مولکولی تومور مغزی شامل: شکل‌گیری، رشد بیشتر و تحول بدخیم تومور انجام شده است. در سال‌های اخیر محققان انواع مختلفی از مدل‌های GBM را گسترش داده‌اند. در حال حاضر بیشتر تحقیقات به درک بهتر ساز و کار مولکولی مربوط به تشکیل، رشد بعدی و دگرذیسی بدخیم تومورهای مغزی اختصاص دارد. تحقیقات عمده‌ای در زمینه مدل‌سازی و شبیه‌سازی رایانه‌ای رشد تومورها با استفاده از روش‌های تصادفی^۷ انجام شده است. بکارگیری اتوماتای سلولی^۸ (CA) یکی از مهم‌ترین راه‌حل‌هایی است که به مدل‌سازی و شبیه‌سازی سیستم‌های بیولوژیک بویژه

شبیه‌سازی رشد سلول‌های سرطانی کمک فراوان می‌کند.

مدل مبتنی بر CA در حقیقت سیستم دینامیکی گسسته‌ای است که رفتارش کاملاً بر ارتباط محلی استوار است. در اتوماتای سلولی فضا بصورت شبکه‌ای تعریف می‌شود که به هر خانه آن، سلول گفته می‌شود. سلول‌هایی که یک سلول با آنها در ارتباط است، همسایگی CA خوانده می‌شوند. در مدل اتوماتا هر سلول فقط می‌تواند تعداد محدودی حالت یا وضعیت را اختیار کند. در شبکه CA قانونی عمومی تعریف می‌شود که تعیین می‌کند در هر مرحله زمانی؛ هر سلول، وضعیت جدید خود را چگونه با توجه به وضعیت قبلی خود و همسایه‌هایش بدست می‌آورد. زمان در شبکه CA بصورت گسسته پیش می‌رود. شبکه CA می‌تواند یک بعدی یا چند بعدی باشد. اتوماتای سلولی از لحاظ شکل هندسی سلول‌ها نیز تنوع زیادی دارد [۴، ۵].

در این مقاله با استفاده از روش اتوماتای سلولی سه بعدی مدلی چهار بعدی از رشد GBM ارائه شده است. ساختار شبکه CA مورد استفاده بر اساس موزائیک کاری ورونی^۹ است. برای یافتن همسایه‌ها در این شبکه از مثلث‌بندی دلانی^{۱۰} استفاده شده است [۶]. توزیع نقاط شبکه (سلول‌ها) در سه بعد فضایی با استفاده از فرایند افزایش ترتیبی تصادفی^{۱۱} انجام شده است.

پس از بیان قوانین رشد در بخش ۲، به بررسی نتایج شبیه‌سازی مدل می‌پردازیم. مدل پیشنهادی را در چهار مرحله زمانی: کروی، تشخیص اولیه ضایعه، تشخیص بیماری و مرگ با داده‌های تجربی مقایسه خواهیم کرد. بعلاوه نشان خواهیم داد که مدل ارائه شده در حالت کلی و به طور متوسط دارای صحت ۸۵٪ است.

۲- روش

در این مقاله مدلی چهار بعدی از رشد تومور مغزی GBM بر مبنای مفهوم CA مطرح شده است. سلول‌های سرطانی تومور

¹Glioblastoma multiform (GBM)⁵angiogenesis⁹Voronoi Tessellation²vascular⁶metastasis¹⁰Delaunay Triangulation³avascular⁷stochastic¹¹Random Sequential Addition (RSA)⁴invasion⁸Cellular Automata

R_s حداقل فاصله بین نقاطی است که در شعاع r از مرکز قرار دارند.

به بیان دیگر مختصات هر دو نقطه دلخواه (x_1, y_1, z_1) و (x_2, y_2, z_2) باید در معادله (۲) صدق کند:

$$\sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2 + (z_2 - z_1)^2} \geq \max(R_{s1}, R_{s2}) \quad (2)$$

در این مقاله با استفاده از الگوریتم RSA ، ۶۶۰۰۰ نقطه سه بعدی تولید شد. لازم است ذکر شود که با تولید هر نقطه تصادفی جدید شرط معادله (۲) در مورد فاصله این نقطه با تمام نقاطی که قبلاً تولید شده‌اند، بررسی می‌شود. اگر معادله (۲) برقرار باشد، نقطه جدید به مجموعه نقاط مطلوب اضافه می‌شود؛ در غیر این صورت این نقطه حذف می‌شود و این روند تکرار شده تا ۶۶۰۰۰ نقطه به دست آید. این مجموعه نقاط با استفاده از رایانه‌ای خانگی (۸ گیگابایت حافظه) در مدت زمان یک ماه تولید شد. قسمت (الف) شکل (۲) نمونه دو بعدی از نقاط تولید شده در مرحله قبل را نشان می‌دهد.

۲-۲- تشکیل شبکه سلولی

پس از تولید مجموعه نقاط سه بعدی با روش ذکر شده در بخش ۱-۲، تشکیل شبکه سلولی ضروری است. در این شبکه هر خانه حاوی یکی از نقاط تولید شده در مرحله قبل و نماینده یک سلول است. به نظر می‌رسد، شبکه ورونی ساختاری مناسب برای شبکه‌های زیستی باشد. در این شبکه هر سلول یک کثیرالوجه سه بعدی است. تعداد همسایه‌های سلول‌ها نیز متفاوت است. بخش (ب) شکل (۲) اعمال موزاییک کاری ورونی را بر نمونه دو بعدی از نقاط تولیدی در مرحله قبل و شبکه سلولی حاصل، نشان می‌دهد.

به دلیل چگالی بیشتر نقاط در مرکز، سلول‌های شبکه در مرکز نیز کوچک‌ترند.

در شبکه سلولی هر دو کثیرالوجهی که یک وجه مشترک داشته باشند، در همسایگی یکدیگر قرار دارند. همسایه‌های

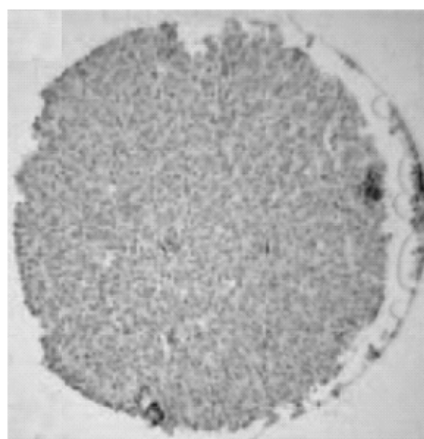
مغزی با مجموعه نقاط سه بعدی در فضا مدل شده‌اند. رشد تومور در طول زمان، بعد چهارم را تشکیل می‌دهد.

این مدل‌سازی شامل مراحل زیر است:

- تولید مجموعه نقاط نماینده سلول‌های زیستی
- تشکیل شبکه سلولی
- اجرای الگوریتم رشد تومور
- ثبت نتایج و خروجی‌های مدل

۲-۱- تولید مجموعه نقاط نماینده سلول‌های زیستی

شکل (۱) قرارگیری سلول‌های کوچک را در GBM نشان می‌دهد. برای مدل‌سازی رشد تومور مغزی GBM ، ابتدا باید سلول‌ها را در بافت نمایش دهیم. بنابراین به مجموعه نقاط سه بعدی در فضا نیاز داریم. هر نقطه نماینده یک سلول اتوماتا و همچنین نماینده تعدادی سلول زیستی است. این نقاط در کره‌ای به شعاع ۲۵ میلیمتر پراکنده شده‌اند.

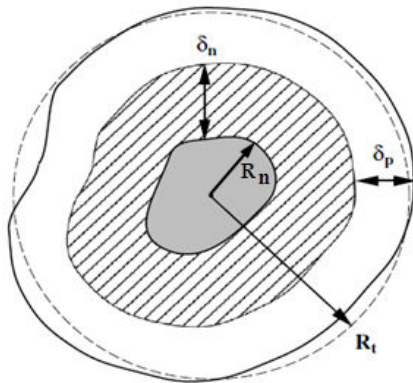


شکل (۱) - سلول‌های کوچک در GBM [۷].

با توجه به اطلاعات زیستی به دست آمده از مقالات پزشکی، سلول‌های زیستی به صورت تصادفی در فضا پراکنده شده‌اند؛ ولی این توزیع تصادفی یکنواخت نیست و حداقل فاصله بین نقاط متغیر است [۸]. در معادله (۱) حداقل فاصله بین نقاط مشخص شده است:

$$R_s = 0.146 r^{\frac{2}{3}} \quad (1)$$

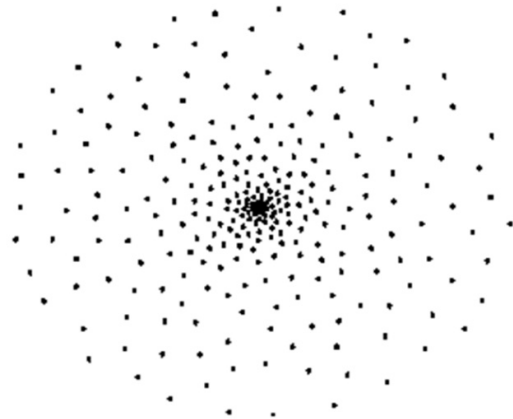
مطابق شکل (۳) مدل ایده‌آل تومور شکلی شبیه به کره و ساختاری لایه لایه دارد.



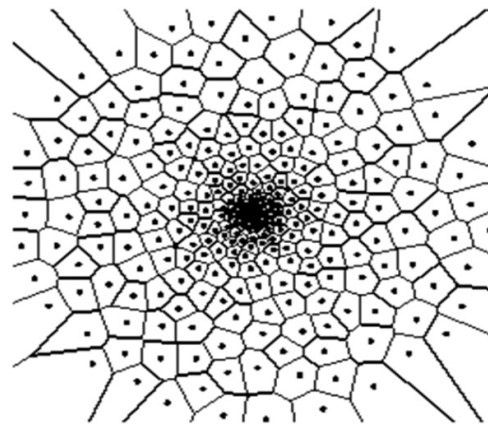
شکل (۳) - سطح مقطع یک تومور ایده‌آل. هسته داخلی خاکستری رنگ، بافت مرده است. لایه هاشور خورده متشکل از سلول‌های سرطانی خاموش (غیر تکثیرشونده) است. لایه خارجی از سلول‌های سرطانی فعال (تکثیرشونده) تشکیل شده است.

هسته داخلی خاکستری رنگ در شکل (۳) نشان‌دهنده سلول‌های مرده^{۱۲} تومور است. این کره شعاعی برابر با R_n دارد که تابعی از زمان است. سلول‌های سالم اطراف تومور نقش منبع تغذیه را برای سلول‌های داخل توده ایفا می‌کنند. به دلیل فاصله زیاد سلول‌های مرکز توده از منبع تغذیه، این سلول‌ها می‌میرند و هسته مرده نشان داده شده در شکل (۳) را بوجود می‌آورند. این سلول‌ها با حداکثر فاصله δ_n از لایه تکثیرشونده مشخص می‌شوند. هر سلولی که در فاصله بیشتر از δ_n از لبه تکثیرشونده تومور قرار دارد، دچار کمبود مواد غذایی شده؛ می‌میرد. لایه بعدی، سلول‌های سرطانی غیرتکثیر شونده است که در شکل با ناحیه هاشور خورده نشان داده شده است. این سلول‌ها زنده بوده؛ ولی به دلیل عدم دسترسی به مواد غذایی کافی، قدرت تکثیر ندارند. این سلول‌ها در موقعیت استراحت G_0 از چرخه سلولی قرار دارند. هر سلولی که بیش از δ_p از لبه خارجی تومور فاصله داشته باشد، قدرت تکثیر ندارد و غیر تکثیرشونده نامیده می‌شود. مواد غذایی که در دسترس این سلول‌ها قرار دارد برای زنده نگه‌داشتن سلول کافی است، ولی قادر به تأمین انرژی مورد نیاز برای تولید مثل نیست.

سلول‌های شبکه ورونی با استفاده از مثلث‌بندی دلانی به دست آمده است. در واقع هر دو نقطه‌ای که در مثلث‌بندی دلانی با یک خط به یکدیگر متصل شده‌اند، همسایه محسوب می‌شوند.



الف



ب

شکل (۲) - الف) نمونه دو بعدی از نقاط RSA. ب) شبکه ورونی مربوط به نقاط قسمت (الف).

۳-۲- الگوریتم رشد تومور

پس از تشکیل شبکه سلولی، الگوریتم رشد تومور معرفی و اجرا می‌شود. در این مقاله یک تومور از مراحل اولیه تا مرحله مرگ شبیه‌سازی شده است. در ابتدا تومور متشکل از ۲۱۰ سلول اتوماتا است که همگی در شعاع کمتر از ۰/۱ mm قرار دارند. در آخرین مرحله شعاع میانگین تومور برابر با ۲۵ mm است.

از آنجا که رشد تومور بدون رگ با مشکل کمبود مواد غذایی روبرو است، رشد تومور با افزایش حجم آن کاهش می‌یابد. برای وارد کردن حد اشباع رشد تومور در شعاع R_{max} احتمال p_d با معادله (۸) محاسبه می‌شود [۷]:

$$p_d = p_0 \left(1 - \frac{r}{R_{max}}\right) \quad (۸)$$

R_{max} حداکثر اندازه تومور است.

بر طبق معادله (۸) اگر شعاع تومور به حداکثر مقدار خود برسد، احتمال تکثیر سلول‌ها به دلیل کاهش دسترسی به مواد غذایی برابر صفر خواهد شد.

جدول‌های (۱) و (۲) به ترتیب توابع وابسته به زمان و مقادیر ثابت مورد استفاده در مدل را نشان می‌دهد.

جدول (۱) - توابع وابسته به زمان.

توابع وابسته به زمان مدل	
Rt	شعاع میانگین تومور
δp	ضخامت لایه تکثیر شونده
δp	ضخامت لایه غیر تکثیر شونده
Pd	احتمال تقسیم سلولی (متغیر با زمان و مکان)

جدول (۲) - پارامترهای ورودی مدل.

مقادیر اولیه	پارامترهای ورودی مدل
۰/۱۹۲	$P0$ احتمال پایه تقسیم سلولی
$mm1/3\epsilon 2$	a ضخامت پایه مردگی
$mm1/3\epsilon 1$	b ضخامت پایه تکثیر شونده
$37/5 mm$	R_{max} حداکثر اندازه تومور

در شکل (۴) روند رشد تومور قابل مشاهده است.

آخرین لایه متشکل از سلول‌های سرطانی تکثیر شونده است. ضخامت این لایه برابر با δ_p است. به دلیل نزدیکی به سلول‌های سالم و دسترسی به مواد غذایی، این سلول‌ها زنده‌اند و توانایی تولید مثل نیز دارند. تمام سلول‌های تومور که در فاصله‌ای کمتر از δ_p از لبه خارجی تومور قرار دارند، جزو این دسته قرار می‌گیرند.

تومور شبیه‌سازی شده نیز مانند تومور واقعی کاملاً کروی نیست. مقادیر R_n و R_t (شعاع تومور) در سطح تومور متغیر است. مقادیر استفاده شده در مقاله و گزارش شده در قسمت نتایج با استفاده از معادلات (۴) و (۵) محاسبه می‌شود [۷]:

$$R_n = \frac{\sum_{i=1}^{N_n} r_i}{N_n} \quad (۴)$$

$$R_t = \frac{\sum_{i=1}^{N_p} r_i}{N_p} \quad (۵)$$

N_n تعداد سلول‌های واقع بر لبه ناحیه تکثیرشونده و N_p تعداد سلول‌های واقع بر لبه ناحیه مرده تومور است.

ضخامت ناحیه غیر تکثیرشونده، δ_n از معادله (۶) محاسبه می‌شود. در این معادله a پارامتری ثابت با بعد $1/3$ (طول) است [۸].

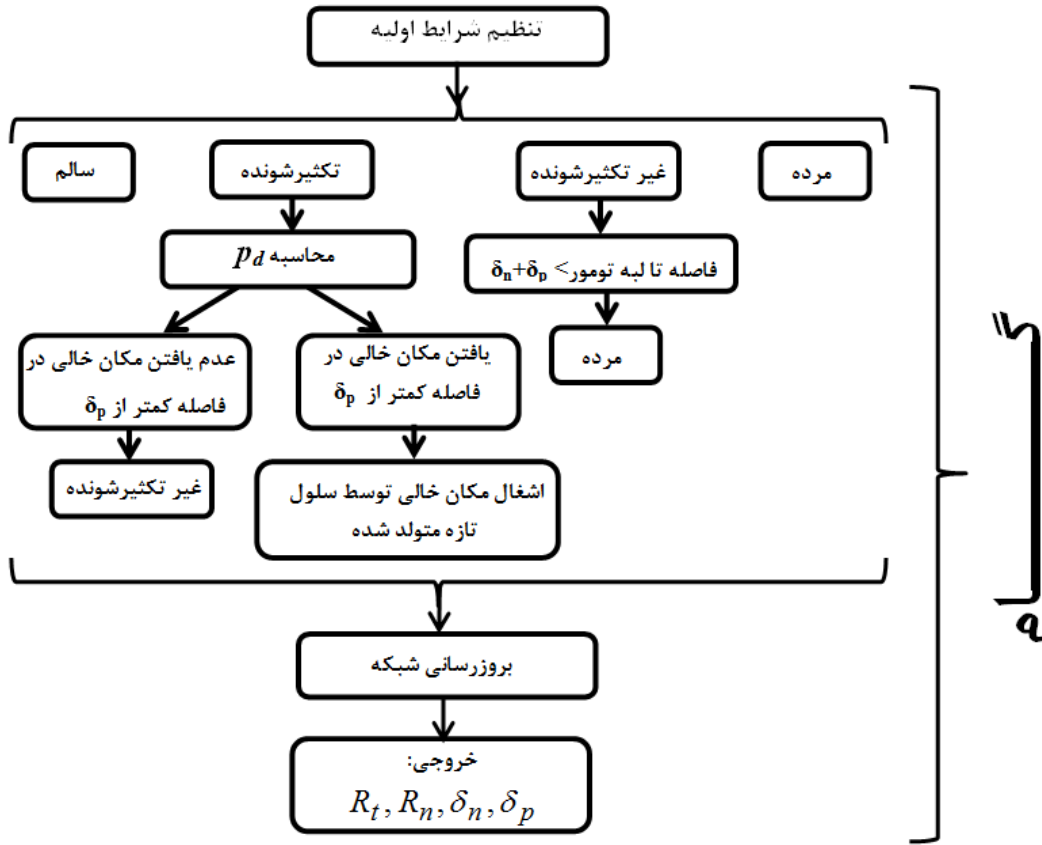
$$\delta_n = aR_t^{2/3} \quad (۶)$$

در مدل پیشنهادی، هر کدام از سلول‌های تکثیرشونده که تمایل به تکثیر داشته باشد اگر در فاصله کمتر از δ_p سلول سالمی پیدا کند، می‌تواند تقسیم شود. شعاع δ_p بر اساس معادله (۷) به دست می‌آید [۸]:

$$\delta_p = bR_t^{2/3} \quad (۷)$$

در این معادله b پارامتری ثابت با بعد $1/3$ (طول) است.

در اینجا تکثیر سلولی فرایندی تصادفی با احتمال p_d فرض شده است. p_d متأثر از مکان سلول تقسیم شونده (r) است.



شکل (۴) - روندنمای الگوریتم اتوماتای سلولی رشد تومور.

۳- نتایج شبیه‌سازی

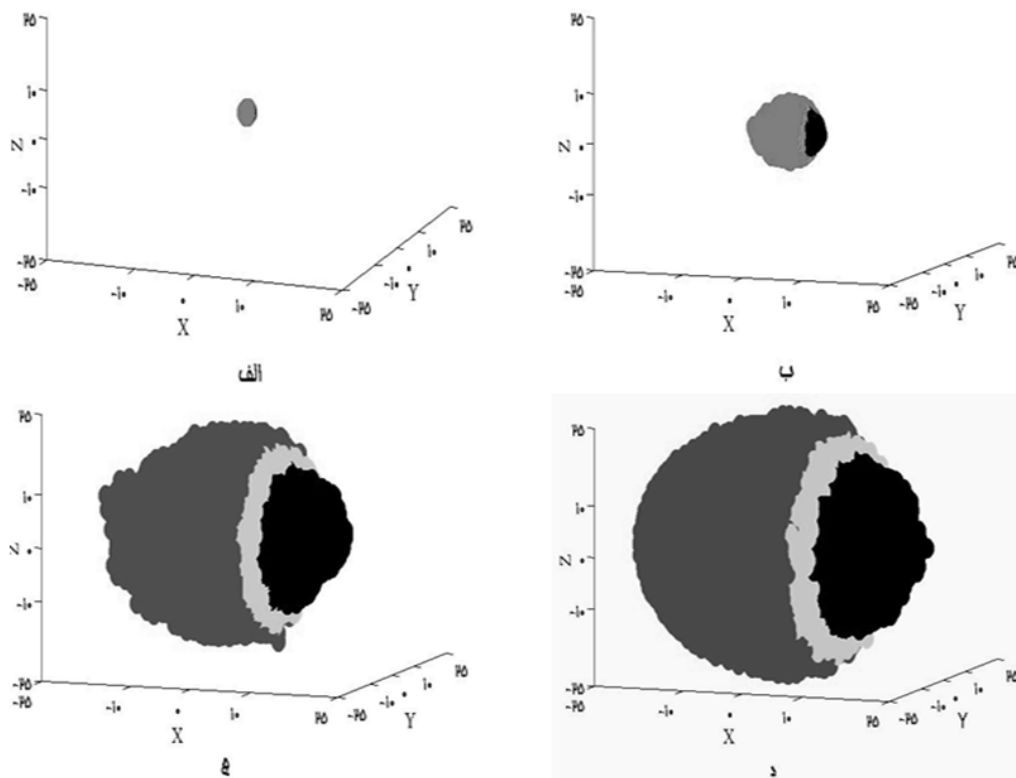
هسته حاوی سلول‌های مرده به صورت کامل ترسیم شده است؛ اما پوسته تکثیرشونده و همچنین لایه غیر تکثیرشونده در نواحی مختلف برش خورده است تا لایه‌های درونی‌تر قابل مشاهده باشد.

برای اعتبارسنجی مدل از یک تومور واقعی که در شرایط آزمایشگاهی رشد کرده، استفاده شد. در جدول (۳) مدل پیشنهادی با تومور آزمایشگاهی منبع [۸] مقایسه شده است. هر واحد زمان شبیه‌سازی تقریباً معادل با ۲/۵ روز واقعی است.

در هر بخش این جدول که مربوط به یکی از کمیت‌های زمان، شعاع تومور، کسر رشد، کسر مردگی و زمان دو برابر شدن حجمی است؛ سطر اول مربوط به داده‌های تجربی و سطر دوم مربوط به مدل پیشنهادی است. تمام کمیت‌های فوق در چهار مرحله: کروی، تشخیص اولیه ضایعه، تشخیص بیماری و مرگ مقایسه شده‌اند.

کلیه بررسی‌ها و اعتبارسنجی‌های این بخش بر چهار مرحله رشد تومور: کروی، تشخیص ضایعه اولیه، تشخیص بیماری و مرگ تمرکز دارد. این مراحل از نظر پزشکی حائز اهمیت هستند. در این چهار مرحله پارامترهای شعاع تومور، کسر رشد، کسر مردگی و زمان دو برابر شدن حجمی بررسی می‌شوند.

در شکل (۵) رشد تومور در سه بعد نشان داده شده است. در قسمت (الف) تومور در مرحله اولیه، یعنی مرحله کروی است؛ در قسمت (ب) در مرحله تشخیص اولیه ضایعه، در قسمت (ج) در مرحله تشخیص بیماری و در قسمت (د) در مرحله مرگ قرار دارد. در این شکل رشد تومور در طول زمان قابل مشاهده است. سلول‌های مرده به رنگ سیاه، سلول‌های سرطانی غیر تکثیرشونده به رنگ خاکستری روشن و سلول‌های سرطانی تکثیرشونده به رنگ خاکستری تیره دیده می‌شوند.



شکل (۵)- رشد سه بعدی تومور در طول زمان. الف) مرحله کروی تومور. ب) مرحله تشخیص اولیه عارضه. ج) مرحله تشخیص بیماری. د) مرحله مرگ. ناحیه خارجی قرمز نشان دهنده سلول‌های سرطانی تکثیرشونده، ناحیه زرد نشان دهنده سلول‌های سرطانی غیر تکثیرشونده و ناحیه سیاه نشان دهنده سلول‌های مرده است. مقیاس‌ها بر حسب میلی‌متر است.

شایان ذکر است که منظور از کسر رشد، نسبت تعداد سلول‌های تکثیرشونده به کل سلول‌های تومور و مشابه آن کسر مردگی، نسبت سلول‌های مرده به کل سلول‌های تومور است. در جدول (۴)- میزان صحت کمیت‌های مختلف مدل در مقایسه با تومور آزمایشگاهی در مراحل چهارگانه رشد تومور بیان شده است.

جدول (۴)- صحت کمیت‌های مدل پیشنهادی.

کمیت مقایسه	کروی	تشخیص اولیه	تشخیص بیماری	مرگ
شعاع	٪۱۰۰	٪۹۹/۶	٪۹۹/۶۲	٪۱۰۰
کسر رشد	٪۹۷/۲۲	٪۹۶/۶۶	٪۹۵	٪۷۷/۷۷
کسر مردگی	٪۵۸/۷	٪۵۷/۱۴	٪۸۱/۸۱	٪۹۱/۶۶
زمان دو برابر شدن حجم	٪۷۵	٪۶۲/۲۲	٪۸۲/۸۵	٪۸۵/۷۱

جدول (۳)- مقایسه رشد تومور مدل پیشنهادی با اطلاعات تجربی. برای هر کمیت، سطر اول اطلاعات شبیه‌سازی و سطر دوم اطلاعات تجربی است. هر واحد زمانی شبیه‌سازی معادل ۲/۵ روز واقعی است.

کمیت مقایسه	کروی	تشخیص اولیه	تشخیص بیماری	مرگ
زمان واقعی (روز)	۶۹	۲۲۳	۴۵۴	۵۶۰
زمان شبیه‌سازی	۲۷	۹۵	۱۸۶	۲۲۵
شعاع (میلی‌متر)	۰/۵	۵	۱۸/۵	۲۵
	۰/۵	۵/۰۲	۱۸/۴۳	۲۵
کسر رشد	۰/۳۶	۰/۳۰	۰/۲۰	۰/۰۹
	۰/۳۵	۰/۳۱	۰/۲۱	۰/۱۱
کسر مردگی	۰/۴۶	۰/۴۹	۰/۵۵	۰/۶۰
	۰/۲۷	۰/۲۸	۰/۴۵	۰/۵۵
زمان دو برابر شدن حجم (روز)	۶	۴۵	۷۰	۱۰۵
	۷/۵	۲۸	۵۸	۹۰

[4] Sabzpooshan S.H., Pourhasanzade F., A Cellular Automata based model for simulating Restitution property in a Single Heart Cell; Journal of Medical Signals & Sensors, 2011; 1(1): 19-23.

[5] سبزویشان ح.، پورحسن زاده ف.، ارائه مدل انتشار پتانسیل عمل در بافت قلب با استفاده از اتوماتای سلولی و الگوی هندسی پتانسیل عمل؛ مجله مهندسی پزشکی زیستی، دوره چهارم، شماره ۱، بهار ۱۳۸۹

[6] جعفری م.، مسگری م.، بهبود عملکرد Thiessen جهت تعیین حوزه مراکز خدماتی؛ همایش ژنوماتیک ۸۲، تهران، ایران، ۲-۱ اردیبهشت، ۱۳۸۲.

[7] Hegi M.E., Liu L., Herman J.G., Stupp R., Wick W., Weller M., Mehta M.P., Correlation of O6-Methylguanine Methyltransferase (MGMT) Promoter Methylation With Clinical Outcomes in Glioblastoma and Clinical Strategies to Modulate MGMT Activity; Journal of Clinical Oncology, 2008; 26(25): 4189-4199.

[8] Kansal A.R., Torquato S., Harsh IV G.R., Chiocca E.A., Deisboeck T.S., Simulated Brain Tumor Growth Dynamics Using A Three-dimensional Cellular Automaton; J. Theor. Biol, 2000; 203: 367-382.

میانگین کلی صحت مدل پیشنهادی در مقایسه با تومور آزمایشگاهی مورد بررسی به ازای مراحل چهارگانه رشد تومور و کمیت‌های مختلف مدل برابر با ۸۵٪ است.

۴- نتیجه‌گیری

در این مقاله با استفاده از مفهوم اتوماتای سلولی، مدلی برای شبیه‌سازی رشد GBM در امتداد سه بعد x ، y ، z و در طول زمان مطرح شده است. شبکه سلولی بکار رفته موزاییک کاری ورونی بوده؛ همسایه هر سلول از مثلث‌بندی دلانی مشخص شده است. شروع رشد تومور با سرطانی کردن چند سلول اولیه انجام شده است که در شعاع کمتر از $1/1 \text{ mm}$ از مرکز شبکه قرار دارند. ادامه مراحل رشد بر مبنای قوانین اتوماتای سلولی انجام شده که وابسته به شعاع میانگین تومور است.

تومور شبیه‌سازی شده توانایی رشد از شعاع $1/1 \text{ mm}$ تا 25 mm را دارد. این مدل چهار مرحله اساسی رشد تومور یعنی: مرحله رشد کروی، تشخیص اولیه ضایعه، تشخیص بیماری و مرگ را شبیه‌سازی کرده است. در هر یک از مراحل چهارگانه رشد، کمیت‌های شعاع، کسر رشد، کسر مردگی و زمان دو برابر شدن حجمی تومور گزارش شده است.

در حالت کلی و به طور میانگین مدل دارای ۸۵٪ صحت است. مدل پیشنهادی در مرحله تشخیص بیماری بیشترین دقت و در مرحله تشخیص اولیه کمترین دقت را دارد.

۵- مراجع

- [1] Schmitz J.E., Kansal A.R., Torquato S., A Cellular Automaton Model of Brain Tumor Treatment and Resistance; Journal of Theoretical Medicine, 2002; pp. 223-239.
- [2] Hatzikirou H., Deutsch A., Schaller C., Simon M., Swanson K., Mathematical Modelling Of Glioblastoma Tumor Development: A Review; Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, 2005, 15(11): 1779-1794.
- [3] Naumov L., Hoekstra A., Sloot P., Cellular automata models of tumour natural shrinkage; Physica A: Statistical Mechanics and its Applications, 2011; 390(12): 2283-2290.

