



Simulation of Tumor Growth and Division Under Chemical Driving Forces Using the Phase Field Method

Peyman Naderi, Mahdi Javanbakht* and Ahmad Reza Pissevar

Department of Mechanical Engineering, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran

Abstract: In this paper, growth and division of tumors are investigated using the phase field modeling. By considering the environment as fluid, conditions such as chemotaxis and haptotaxis processes are used to study the growth and division of tumors. In this model, growth pressure, velocity field and different concentrations coupled with the phase field equation are used to simulate the membrane of the tumor, separating it from the extracellular matrix (ECM). Also, processes such as chemotaxis and haptotaxis, different meshes, initial tumor ovalities, interface thicknesses and surface tensions are used to model the tumor evolution. The obtained results show that in tumors with higher initial ovality, the evolution accelerates but the morphology remains unchanged. Using this model, a membrane thickness range is found, out of which the growth is unphysically suppressed. Large and small surface tension coefficient suppresses the growth and leads to the interface widening, respectively. The physical range of the surface tension coefficient is also found, below which the growth is suppressed and above which interface widening occurs. The rate of tumor growth increases by adding the haptotaxis and in particular, chemotaxis. The former results in tumor dividing while the latter causes the tumor branching. Higher taxis coefficient results in higher branching rate. Chemotaxis shows a larger effect on the tumor morphology and kinetics than the haptotaxis. Combining both mechanisms leads to simultaneous tumor division and branching. The obtained results help for a better understanding of the key parameters in tumor growth and division.

Keywords: Growth and Division, Phase Field Theory, Chemical Forces, Numerical Solution Parameters, Tumor Evolution.

Received: Jul. 12, 2025; Revised: Sep. 20, 2025; Accepted: Sep. 22, 2025; Published Online: Dec. 17, 2025.

* Corresponding Author: javanbakht@cc.iut.ac.ir

How to Cite: Naderi Peyman, Javanbakht Mahdi, Pissevar Ahmad Reza, Simulation of tumor growth and division under chemical driving forces using the phase field method, Journal of Computational Methods in Engineering; 2025, 44(2), 105-126; DOI: [10.47176/jcme.44.2.1058](https://doi.org/10.47176/jcme.44.2.1058)





شبیه‌سازی رشد و تقسیم تومور تحت نیروهای محرکه شیمیایی با استفاده از روش میدان فاز

پیمان نادری، مهدی جوان‌بخت^{id}* و احمد رضا پیشه‌ور^{id}

دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی اصفهان

چکیده- در این مقاله، رشد و تقسیم تومورها با استفاده از روش میدان فاز بررسی می‌گردد. با در نظر گرفتن محیط تومور به عنوان سیال، رشد و تقسیم تحت نیروهای محرکه شیمیایی مطالعه می‌شود. برای شبیه‌سازی مرز مشترک جداکننده تومور و ماده زمینه خارج سلولی، روابط فشار رشد، میدان سرعت و غلظت‌های مختلف به صورت جفت شده با معادلات میدان فاز استفاده می‌شوند. همچنین، فرایندهایی مانند کموتاکسی و هپتوتاکسی و شرایط مختلفی از شبکه‌بندی حل، شکل اولیه تومور، ضخامت مرز مشترک و ضریب کشش سطحی در مدل‌سازی تکامل تومور استفاده می‌شوند. نتایج نشان می‌دهد که در تومورهایی با شکل اولیه بیضی‌گون کشیده‌تر، رشد سریع می‌شود؛ اما، شکل نهایی تغییری نمی‌کند. با استفاده از این مدل، محدوده‌ای برای ضخامت مرز مشترک به دست آمد که در آن رشد به صورت غیرفیزیکی متوقف می‌شود. هم چنین، محدوده فیزیکی برای ضریب کشش سطحی به نحوی به دست آمد که کمتر از آن، توقف رشد و بیشتر از آن، باز شدن بیش از حد مرز مشترک رخ می‌دهد. با اضافه شدن هپتوتاکسی و به خصوص کموتاکسی، نرخ رشد تومور افزایش می‌یابد. اولی موجب تقسیم شدن، در حالی که دومی باعث شاخه‌ای شدن تومور می‌گردد. هرچه ضریب بیشتر باشد، شاخه‌ای شدن بیشتر به وقوع می‌پیوندد. کموتاکسی نسبت به هپتوتاکسی اثر بیشتری بر روی شکل و سرعت تغییرات تومور می‌گذارد. با ترکیب اثر هر دو عامل، تقسیم و شاخه‌ای شدن، به صورت هم‌زمان، دیده می‌شود. نتایج به دست آمده در درک بهتر عوامل کلیدی در رشد و تقسیم تومور کمک می‌کند.

واژه‌های کلیدی: رشد و تقسیم تومور، نظریه میدان فاز، نیروی محرکه شیمیایی، متغیرهای حل عددی، تکامل تومور.

دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۰۴/۲۱، بازنگری: ۱۴۰۴/۰۶/۲۹، پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۳۱، اولین انتشار: ۱۴۰۴/۰۹/۲۶

* نویسنده مسئول، رایانامه: javanbakht@cc.iut.ac.ir

حق انتشار این مستند، متعلق به دانشگاه صنعتی اصفهان است. © ۱۴۰۳

این مقاله تحت گواهی زیر منتشر شده و هر نوع استفاده غیرتجاری از آن مشروط بر استناد صحیح به مقاله و با رعایت شرایط مندرج در آدرس زیر مجاز

است:



فهرست علائم

علائم	نام	علائم	نام
C_e	چگالی ماده زمینه خارج سلولی ($mmol/cm^3$)	δ_o	نرخ جذب اکسیژن توسط سلول‌های توموری (s^{-1})
C_m	غلظت آنزیم‌های تخریب‌کننده ماده زمینه خارج سلولی ($mmol/cm^3$)	δ_t	نرخ آپوپتوز سلول‌ها (s^{-1})
C_o	غلظت اکسیژن ($mmol/cm^3$)	ε_{pf}	ضخامت مرز مشترک (1)
D_m	ضریب انتشار آنزیم (cm^2/s)	η	انحنای متوسط مرز مشترک (m^{-1})
D_o	ضریب انتشار اکسیژن (cm^2/s)	λ_m	نرخ انتشار آنزیم‌ها (s^{-1})
F_{st}	فشار حاصل از کشش سطحی در مرز تومور (1)	λ_t	نرخ میتوز (s^{-1})
P	فشار رشد (Pa)	μ	تحرک ($m^2/Pa/s$)
P'	فشار رشد خالص (Pa)	ϕ و ξ	تابع مشخصه میدان فاز (1)
t	زمان (s)	ρ_t	چگالی سلول‌های توموری (kg/m^3)
u	میدان سرعت سلولی (m/s)	σ	ضریب کشش سطحی بی‌بعد (1)
γ	ضریب کشش سطحی (N/m)	χ_c	ضریب کموتاکسی ($cm^2/s/M$)
δ_e	نرخ تغییرات چگالی ماده زمینه خارج سلولی (s^{-1})	χ_h	ضریب هپتوتاکسی ($cm^2/s/M$)
δ_m	نرخ مرگ آنزیم‌ها (s^{-1})		

۱. مقدمه

سلول، واحد بنیادی همه موجودات زنده و در ابعاد میکروسکوپی است [۱]. فرایند رشد و تقسیم سلول را چرخه سلولی می‌نامند که در آن پس از رشد سلول به حد مناسب، یک دوک شامل ریزلوله‌ها شکل می‌گیرد، سیگنالینگ دستور می‌دهد غشا باز شده و دوک کشیده شود، حلقه انقباضی و سپس شیار شکل می‌گیرد و در نهایت سلول به دو سلول دختر تفکیک می‌گردد [۷-۲]. هر اشتباهی در این چرخه می‌تواند منجر به شکست یا فاجعه‌ای مانند سرطان شود؛ بنابراین، درکی دقیق از چرخه سلولی می‌تواند برای درک بسیاری از بیماری‌ها سودمند باشد [۱]. رشد توده‌های چندسلولی (شامل تومورها) با تقسیم، تفکیک، مهاجرت و برهم‌کنش‌های بین سلولی حاصل می‌شود [۱۷-۸]. نیروهای محرکه مکانیکی، مانند قیود هندسی و بارگذاری (نیروهای

مکانیکی در سطح مزوسکوپی هستند) و نیروهای محرکه شیمیایی، مانند کموتاکسی و هپتوتاکسی، بر این فرایندهای چندسلولی اثر می‌گذارند [۲۶-۱۸].

تومور یک توده چندسلولی متشکل از سلول‌های سرطانی و مجموعه‌ای از سلول‌های میزبان (همگی در یک ماده زمینه خارج سلولی) است. تومورها اغلب با رشد در بافت طبیعی میزبان سفت می‌شوند که ناشی از افزایش اجزای ساختاری تومور است. پس از آن، تولید ادامه‌دار نیروها توسط اجزای تومور، بافت طبیعی اطراف را جابه‌جا می‌کند و به تومور فضایی برای رشد می‌دهد. بنابراین، رشد تومور با ایجاد نیروهای مکانیکی هم در داخل تومور و هم بین تومور و بافت میزبان همراه است. تنش جامد (نیروهای مکانیکی اعمال شده توسط اجزای غیر سیال تومور)، سلول‌ها را فشرده کرده و شکل رگ‌های خونی را تغییر می‌دهد.

فشارهای سیال، ناشی از تنش برشی بر دیواره رگ‌ها، جریان خون و حرکت سیال بین سلول‌ها و ماده زمینه خارج سلولی (سیال بینابینی) است. با توجه به اعمال فشار خارجی، قطر رگ‌ها کاهش یافته که منجر به کاهش نرخ جریان خون می‌گردد. این نیروهای مکانیکی، به همراه رگ‌های خونی تومور، می‌تواند باعث تنش‌های جامد و سیال غیرطبیعی شود که تکثیر تومور را تسهیل کرده و مانع از پاسخ به درمان‌های مختلف می‌گردد. همچنین، تنظیم این نیروهای مکانیکی، می‌تواند در بسیاری از سرطان‌ها، درمان را بهبود بخشد [۲۹-۲۷].

پس از تشکیل سلول‌های سرطانی، رشد بدون رگ تومور آغاز می‌شود [۲۸ و ۳۰]. در تومور رگی وجود ندارد و مواد مغذی فقط از طریق نفوذ از بافت اطراف تأمین می‌گردد. هنگامی که تومور به اندازه کافی رشد کرد (در حدود شعاع ۱۰۰ تا ۲۰۰ میکرومتر)، به دلیل جذب اکسیژن توسط سلول‌های در حال تکثیر، اکسیژن دیگر قادر نیست به مرکز تومور برسد؛ اما، به دلیل نرخ بالای تکثیر، حجم تومور افزایش می‌یابد (تا قطر ۱-۲ میلیمتر). برای شروع فرایند تهاجم، سلول‌های تومور آنزیم‌های تخریب‌کننده‌ای را می‌سازند که آن‌ها را قادر به نابود کردن بافت اطراف یا ماده زمینه خارج سلولی می‌کند. تجزیه ماده زمینه خارج سلولی موجب افزایش رشد و تغییر شکل تومور می‌گردد. اکنون سلول‌های تومور امکان مهاجرت دارند. تخریب ماده زمینه خارج سلولی عوامل مهاجرت جهت‌دار مانند کموتاکسی و هپتوتاکسی (به ترتیب در پاسخ به عامل محلول و غیرمحلول) را مهیا می‌کند [۲۸، ۳۳-۳۱].

روش میدان فاز یک روش عددی شناخته شده برای شبیه‌سازی مسائل دارای صفحه مشترک، مانند تغییر فازهای مختلف [۳۴]، شکست [۳۵]، نفوذ [۳۶] و ذوب [۳۷] است. میدان فاز روشی برای کمینه‌سازی انرژی سیستم در طول زمان است که در آن تفاوت فازهای مختلف یک ماده به کمک یک متغیر داخلی، به نام تابع مشخصه، تعریف می‌گردد [۳۸]. این تابع، در هر فاز مقدار ثابت متفاوتی داشته و در بین دو فاز همسایه، در ناحیه فصل مشترک دو فاز، بین این دو مقدار، به صورت پیوسته تغییر

می‌کند. به ویژه، تابع انرژی سیستم به این مقادیر وابسته است. برتری کلیدی روش میدان فاز در تعیین و محاسبه سیر تکاملی نانو یا میکروساختارها بدون نیاز به حدس و پیش‌بینی اتفاقات احتمالی و نیز دنبال کردن میان‌لایه‌های چندگانه است. برای تومورها، دیواره جداساز تومورهای همسایه و مرز جداساز آن با دیواره ماده زمینه خارج سلولی، دارای ضخامت معین و در ابعاد میکرونی و قابل قیاس با اندازه خود تومور است. روش میدان فاز اجازه می‌دهد تغییرات مکانی و هندسی در صفحه مشترک رخ دهد. در ادامه به برخی از کارهای انجام شده در زمینه مدل‌سازی میدان فاز سیستم‌های سلولی و بیولوژیکی پرداخته می‌شود.

اولین مطالعه در زمینه سیستم‌های چندسلولی با استفاده از روش میدان فاز توسط نونومورا [۳۹] انجام شده که بر پایه فرمولاسیون آلن-کان [۴۰] است و می‌تواند غشای سلولی را بدون در نظر گرفتن متغیر اضافی شبیه‌سازی کند. اما، این مدل در مدل‌سازی تقسیم سلولی ناتوان است و تنها شکل و رشد سلول را مدل می‌کند [۴۱]. در سال ۲۰۱۶، یک مدل هیدرودینامیکی سه بعدی با استفاده از روش میدان فاز برای مطالعه تغییرات شکل سلول در طول سیتوکینز ارائه شد. در این پژوهش، معادلات دیفرانسیل پاره‌ای جفت شده، به روش تفاضل محدود، حل شده‌اند. نتایج نشان می‌دهند که کشش سطحی غشای سلول بر سیتوکینز مؤثر است [۱]. ناچم [۴۲] از روش میدان فاز با حل اجزای محدود استفاده و برای دنبال کردن تکامل میدان‌ها و شکل آن‌ها، تحت هر شرایطی، برای مدل‌سازی مهاجرت، یک دستگاه معادلات دیفرانسیل جزئی استخراج کرد. در شبیه‌سازی به روش میدان فاز، هی و گو [۴۳] دریافتند که زمان‌های تقسیم سلولی برای سیتوکینز باکتریایی به متغیرهایی همچون حالت اولیه سلول و نرخ‌های سینماتیکی بستگی دارد. استفاده از روش میدان فاز برای موقعیت‌یابی دوک نشان می‌دهد که صفحه تقسیم سلولی نتیجه‌ای از موقعیت دوک است و جهت‌گیری تقسیم با نیروی غشایی و شکل سلول تعیین می‌شود [۴]. جیانگ و همکاران [۸] مدلی برای رشد، تقسیم و بسته‌بندی

مرز مشترک و کشش سطحی، برای مدل سازی تکامل تومور، مورد بررسی قرار می گیرند. در این مقاله، مدل ریاضی در بخش دوم، نتایج حل عددی در بخش سوم و یافته ها در بخش چهارم ارائه شده است.

۲. مدل ریاضی

ناحیه محاسباتی به گونه ای است که جرم توموری توسط بافت غیر سرطانی، شامل ماتریس خارج سلولی، سلول های سالم و سایر مواد دیگر، محاصره شده است. میدان سرعت u ، فشار رشد p ، چگالی ماده زمینه خارج سلولی C_e ، غلظت مواد مغذی (اکسیژن) C_o و غلظت آنزیم های تخریب کننده ماده زمینه خارج سلولی C_m ، از جمله متغیرهای اصلی هستند که بر رشد و تهاجم تومور اثر می گذارند. معادلات مربوطه برای مدل سازی تکامل تومور در محیط میزبان در بخش های ۱-۲ تا ۵-۲ توصیف شده و به صورت عددی در نرم افزار کامسول حل شده اند.

۲.۱. غلظت اکسیژن (مواد مغذی)

اکسیژن برای بقای سلول و میتوز مورد نیاز است. همچنین، اکسیژن بر تمامی مواد مغذی و عوامل تحریک کننده رشد اثر می گذارد. مواد مغذی از طریق ماده زمینه خارج سلولی پخش شده و سلول های تومور آن را مصرف می کنند. سلول های توموری با سرعت بیشتری مواد مغذی را جذب می کنند. همچنین، فرض می شود که در کل ناحیه، مواد مغذی نابود نمی شوند. بنابراین، غلظت اکسیژن با رابطه (۱) ارائه می شود که یک معادله واکنش-انتشار است.

$$\nabla \cdot (D_o \nabla C_o) = (\delta_o C_o) \xi \quad (1)$$

در این معادله، D_o ضریب انتشار، δ_o نرخ جذب توسط سلول های توموری (ثابت فرض شده) و ξ تابع مشخصه میدان فاز است که مقدار این تابع خارج از تومور برابر با یک و درون آن منفی یک است. با توجه به این که سرعت انتشار و جذب مواد مغذی نسبت به رشد تومور بیش تر است، معادله ۱ به صورت شبه تعادلی در

سلول تحت قیود نرم ارائه کردند. اما، این مدل شامل مهاجرت سلولی نیست و فقط بیان ساده ای از برهم کنش های بین سلولی دارد.

نارگیس و الدراج [۳۲] یک مدل تهاجم تومور در فاز بدون رگ ارائه و اثر آنزیم ها و پروتئین های مؤثر در هپتوتاکسی را بررسی کردند. شبیه سازی عددی با روش مجموعه های تراز^۱ در فضای دو بعدی انجام شد. نتایج این مطالعه، اثر تخریب موضعی ماتریس خارج سلولی به واسطه دو نوع خاص از هپتوتاکسی بر روی شکل تومورها، هم در محیط های غنی و هم در کمبود مواد مغذی را مشخص کرد. همچنین، آن ها نشان دادند در حالی که هپتوتاکسی در محیط با کمبود مواد مغذی، منجر به تفاوت زیادی در سرعت رشد و شکل بر اساس نرخ تکثیر و مرگ سلول می شود، تفاوت بزرگی در هپتوتاکسی، به جز در نرخ تکثیر کم، مشاهده نمی گردد. با استفاده از همان مدل، نارگیس و همکاران [۳۳]، رشد و تهاجم تومورها را بر اثر عاملی از کموتاکسی بررسی کردند. نتایج نشان می دهند که این نوع کموتاکسی بر رشد و شکل تومور تأثیر بسیار زیادی دارد و در صورت قوی بودن این عامل، از ناپایداری های ناشی از تکثیر سلول های سرطانی و تحرک ناشی از هپتوتاکسی جلوگیری می کند. همچنین، به طور غیرمنتظره، در برخی موارد کموتاکسی ممکن است به ایجاد ناپایداری کمک کند، جایی که هپتوتاکسی به تنهایی باعث رشد پایدار می شود.

مطالعه حاضر شامل بررسی تکامل تومور با استفاده از روش میدان فاز و مشخص کردن اثر برخی عوامل شیمیایی بر آن است. با در نظر گرفتن محیط به عنوان سیال، مرز مشترک تومور و ماده زمینه خارج سلولی با استفاده از روش میدان فاز مدل شده و اثر غلظت های مختلف بر تکامل تومور مطالعه می گردد. این مدل از معادلات فشار رشد، میدان سرعت و غلظت های مختلف ساخته شده و میدان فاز برای دنبال کردن مرز مشترک به کار گرفته می شود. در این مدل، فرایندهای کموتاکسی و هپتوتاکسی و اثر ضرایب آن ها بر رشد و تقسیم تومور بررسی می گردد. همچنین، حالات مختلفی از شبکه بندی حل، شکل اولیه تومور، ضخامت

نظر گرفته می‌شود. همچنین، غلظت مواد غذایی و شار آن در مرز تومور پیوسته فرض شده است.

۲.۲. غلظت آنزیم‌های تخریب‌کننده ماده زمینه خارج سلولی

نرخ انتشار آنزیم‌های تولید یا فعال شده توسط سلول‌های تومور در سراسر بافت، λ_m و نرخ مرگ این آنزیم‌ها در اثر نابودی طبیعی یا غیر فعال شدن، δ_m (مقدار هر دو نرخ ثابت)، صورت می‌گیرد. تغییرات غلظت آنزیم‌های تخریب‌کننده ماده زمینه خارج سلولی در معادله ۲ به صورت

$$\frac{\partial C_m}{\partial t} = \nabla \cdot (D_m \nabla C_m) + (\lambda_m (C_{m0} - C_m)) \xi - \delta_m C_m \quad (2)$$

ارائه می‌شود که در آن D_m بیانگر ضریب انتشار است. برای اکسیژن از معادله ثابت نسبت به زمان و برای آنزیم، از معادله نفوذ وابسته به زمان استفاده شده است؛ زیرا ضریب نفوذ آنزیم بسیار کوچک‌تر از اکسیژن است. حداکثر غلظت این آنزیم به عنوان مقدار مرجع آن، C_{m0} ، در نظر گرفته شده است.

۲.۳. چگالی ماده زمینه خارج سلولی

برای ساده‌سازی مدل، ماده زمینه خارج سلولی با یک غلظت واحد در نظر گرفته می‌شود. آنزیم‌های تخریب‌کننده می‌توانند ماده زمینه را تجزیه کنند؛ بنابراین، صلب بودن ماده زمینه خارج سلولی کاهش یافته و فضای در اختیار تومور برای رشد افزایش می‌یابد. تغییرات چگالی ماده زمینه خارج سلولی، به عنوان ماده غیرمتحرک، با نرخ δ_e ، توسط معادله ۳ مشخص می‌گردد.

$$\frac{\partial C_e}{\partial t} = -\frac{\delta_e C_m C_e}{C_{m0}} \quad (3)$$

$C_0 = C_{0\infty}$ (غلظت اکسیژن در بافت غیرسرطانی)، $C_m = 0$ (بدون آنزیم تخریب‌کننده) و $C_e = C_{e\infty}$ (چگالی ماده زمینه خارج سلولی در بافت غیرسرطانی)، به ترتیب شرایط مرزی ناحیه محاسباتی برای معادلات ۱، ۲ و ۳ هستند.

۲.۴. میدان سرعت

با فرض این که سلول‌های توموری با یک میدان سرعت سلولی واحد حرکت می‌کنند، می‌توان حرکت سلول‌ها در ماتریس خارج

سلولی را شبیه جریان سیال در محیط متخلخل دانست. فشار مکانیکی داخلی (فشار اسمزی) توسط سلول‌های تومور تکثیرشونده ایجاد شده و بر روی بافت غیرسرطانی اطراف نیز اثر می‌گذارد. فرض می‌شود که حرکت سلول‌های توموری تحت تأثیر فشار رشد و گرادیان غلظت اکسیژن (کموتاکسی) و چگالی ماده زمینه خارج سلولی (هپتوتاکسی) است. بنابراین، حرکت سلول‌ها با سرعت متوسط ناشی از تعمیم قانون دارسی حاصل از نیروهای اضافی ایجاد شده توسط نیروهای محرکه با معادله ۴ توصیف می‌گردد.

$$\mathbf{u} = -\mu \nabla P + \chi_c \nabla C_o + \chi_h \nabla C_e \quad (4)$$

در این معادله، $\mathbf{u}$ میدان سرعت سلولی، P فشار رشد، μ تحرک (توانایی تومور برای حرکت تحت تأثیر تغییرات فشار)، χ_c ضریب کموتاکسی و χ_h ضریب هپتوتاکسی هستند. لازم به ذکر است که از نمادهای استفاده شده در معادله ۴، نمادهای C_e و C_o قبلاً در محل روابط ۱ و ۳ تعریف شده است. با استفاده از معادله پیوستگی، در نتیجه تغییر حجم تومور می‌توان نرخ رشد آن را تعیین کرد. ممکن است ماتریس خارج سلولی در واکنش به فشار و آنزیم‌های منتشر شده، بازسازی شده و تغییر شکل دهد که این تغییر شکل در این مدل لحاظ نمی‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی مهاجرت در تأثیر گرادیان‌های بیان شده است؛ بنابراین، در صورتی که گرادیانی در چگالی ماده زمینه خارج سلولی نباشد، اثر آن بر حرکت تومور نادیده گرفته می‌شود.

تغییرات چگالی سلول‌های توموری، ρ_t ، با استفاده از معادله پایستگی جرم، به صورت زیر مشخص می‌شود

$$\frac{\partial \rho_t}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho_t \mathbf{u}) = \frac{\lambda_t \rho_t C_o}{C_{o\infty}} - \delta_t \rho_t \quad (5)$$

که در آن جمله‌های اول و دوم در سمت راست بیانگر افزایش و کاهش حجم تومور، به ترتیب، به دلیل نرخ میتوز λ_t و آپوپتوز δ_t سلول‌ها است. به دلیل تمایل سلول‌های توموری به چسبندگی سلولی، تغییرات چگالی تومور را می‌توان یک مقدار ثابت در نظر گرفت؛ در این صورت، ρ_t بیانگر چگالی یک توده به هم چسبیده فشرده است. علاوه بر آن، در نظر گرفتن تغییرات چگالی به معنای در نظر گرفتن یک معادله حالت اضافی است که به پیچیدگی مدل و حجم محاسبات می‌افزاید. پس مقدار آن همانند

فقط به یک منطقه باریک در مجاورت سطح تومور متمرکز می‌شود. به عنوان یک نتیجه، به صورت مشابه، عوامل شیمیایی در نزدیکی مرز تومور شبیه‌سازی می‌گردد. پس، برای ضرایب هپتوتاکسی و کموتاکسی مقدار صفر در بیرون و مقدار ثابت مثبت در درون تومور در نظر گرفته می‌شود. بنابراین، بر اساس بخش ۲. ۴ و به خصوص معادله ۴، باید شرط پرش $[\mu \frac{\partial P}{\partial n}] = [\chi_c \frac{\partial C_o}{\partial n}] + [\chi_h \frac{\partial C_e}{\partial n}]$ بر مرز تومور لحاظ گردد.

اکنون، تعریف فشار رشد خالص به صورت $\dot{P} = P - \frac{\chi_c C_o + \chi_h C_e}{\mu}$ امکان‌پذیر است. در نتیجه، معادله ۴ به صورت زیر تبدیل می‌شود:

$$\mathbf{u} = -\mu \nabla \dot{P} \quad (۸)$$

به دنبال آن، با ترکیب معادلات ۷ و ۸ می‌توان به معادله ۹ دست یافت.

همچنین، در این معادله، $[\dot{P}] = \eta \gamma + [\frac{\chi_c C_o + \chi_h C_e}{\mu}]$ و $[\frac{\partial \dot{P}}{\partial n}] = 0$ شرایط پرش در مرز تومور برای فشار رشد خالص هستند. در نهایت با محاسبه فشار رشد خالص با استفاده از معادله ۹، می‌توان با معادله ۸ میدان سرعت را به دست آورد.

۲. ۶. بی‌بعدسازی معادلات

جهت دستیابی به همگرایی بهتر، معادلات و متغیرها بی‌بعد می‌شوند. برای این کار، مقیاس‌های طول و زمان به ترتیب به این صورت تعریف می‌شوند: $L_s \equiv \sqrt{\frac{D_o}{\delta_o}}$ برابر با ۲۰۰ میکرومتر که با طول انتشار- نفوذ انطباق دارد و $\tau_s \equiv \frac{1}{\max(\lambda_t)}$ برابر با ۱/۵ روز که زمان رخ دادن بیشترین مقدار میتوز است. بنابراین، زمان، طول و عملگر گرادیان، با این تعاریف، بی‌بعد می‌شوند. به عنوان نتیجه آن‌ها، میدان سرعت نیز قابل بی‌بعدسازی است. اکنون، با تعریف فشار رشد خالص بی‌بعد به صورت $\dot{P}^* = \frac{\mu \tau_s}{L_s^2} \dot{P}$ ، معادله ۸ بازنویسی می‌گردد.

$$\mathbf{u}^* = -\nabla^* \dot{P}^* \quad (۱۰)$$

جهت بی‌بعدسازی دیگر متغیرها، از مقدار مرجع آن‌ها استفاده می‌گردد که شامل غلظت اکسیژن در بافت غیرسرطانی ($C_{o\infty}$)،

تابع مشخصه عمل می‌کند و معادله ۵، به شکل معادله ۶ ساده‌سازی می‌گردد.

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = (\frac{\lambda_t C_o}{C_{o\infty}} - \delta_t) \xi \quad (۶)$$

میتوز با توجه به مقدار مواد مغذی موجود در محیط رخ می‌دهد و امکان آپوپتوز نیز وجود دارد. در میکرومحیط میزبان، هیچ‌گونه تکثیر خالصی امکان ندارد. فرض دیگر این است که سرعت عمود بر مرز تومور پیوسته است (امکان تشکیل حفره بین تومور و بافت میزبان وجود ندارد). به بیان دیگر، $[\mathbf{u} \cdot \mathbf{n}] = 0$ ، به طوری که $\mathbf{n}$ بردار واحد به سمت خارج و عمود بر مرز است و براکت‌ها نشان دهنده مقدار پرش در کمیت داخل آن در مرز تومور است.

۲. ۵. فشار رشد

فاز تومور، مایع بینابینی و ماده زمینه خارج سلولی به عنوان ماده‌های متخلخل در نظر گرفته می‌شوند. به دلیل برهم‌کنشی که بین سلول‌ها با یکدیگر و با ماده زمینه وجود دارد، فشار هیدرواستاتیکی مایع بینابینی و فشار مکانیکی رشد تفاوتی ندارند. طبق معادله ۴، در شرایطی که نیروهای محرکه شیمیایی حضور نداشته باشند، $\chi_c = \chi_h = 0$ ، برای ارضای پیوستگی سرعت عمود بر مرز تومور، نباید هیچ پرشی در مشتق عمودی فشار رخ دهد، یعنی $[\frac{\partial P}{\partial n}] = 0$ ، حال، اگر فرض شود فشار چسبندگی بین سلول‌ها با یکدیگر و با ماده زمینه یکنواخت باشد، این فشار چسبندگی می‌تواند به عنوان شرایط مرزی پرش در مرز مشترک تومور و ماده زمینه از نوع تنش سطحی لاپلاس- یانگ باشد. این معادله به صورت رابطه ۷ بیان می‌گردد

$$[P] = P_{healthy} - P_{tumor} = \eta \gamma \quad (۷)$$

که γ ، یک عامل چسبندگی ثابت مشابه با ضریب کشش سطحی و η ، انحنای متوسط مرز مشترک است. همچنین، برای این که بافت غیرسرطانی تحت تأثیر تغییرات فشار در ناحیه محاسباتی قرار گیرد، فرض می‌شود به اندازه کافی به تومور نزدیک است. قابل توجه است که فشار رشد به صورت نسبی سنجیده می‌شود و مقدار آن در مرز ناحیه محاسباتی برابر با صفر در نظر گرفته می‌شود. آزمایش‌های تجربی نشان می‌دهند فعالیت آنزیم‌ها تقریباً

معادلات مربوط به غلظت اکسیژن، غلظت آنزیم تخریب‌کننده ماده زمینه و چگالی ماده زمینه خارج سلولی، به صورت معادلات دیفرانسیل با مشتقات جزئی به فرم ضریب^۳، پیاده‌سازی می‌گردند. معادله مربوط به فشار از طریق معادله پواسون^۴ پیاده‌سازی می‌شود. برای تعریف میدان سرعت در کامسول، مربوط به معادله ۱۰، نیاز به اضافه کردن شرایط پرش در پیاده‌سازی میدان فاز وجود دارد. برای این منظور، متغیری به صورت معادله ۱۵ تعریف می‌شود

$$F_{st} = \left(\frac{3\sigma}{\sqrt{8}\varepsilon_{pf}} \psi - \frac{\partial f}{\partial \phi} \right) \nabla \phi = \frac{3\gamma^*}{\sqrt{8}\varepsilon_{pf}} \psi \nabla \xi \quad (15)$$

که همان فشار حاصل از کشش سطحی در مرز تومور است. این معادله با توجه به فرم ثابت فیزیک میدان فاز موجود در کامسول نوشته شده که مقادیر ثابت آن شامل σ معادل ε_{pf} ، γ^* کنترل‌کننده ضخامت مرز مشترک و ϕ همان تابع مشخصه میدان فاز است (همه به صورت بدون بعد هستند). دیگر مقادیر ثابت موجود در کامسول، در خود نرم‌افزار معرفی شده‌اند اما در شبیه‌سازی حاضر مقدار مشخص و ثابتی دارند. بنابراین، میدان سرعت بی‌بعد با اعمال شرایط پرش بر روی مرز تومور به شکل معادله ۱۶ تغییر می‌کند.

$$u^* = -\nabla^* P^* + F_{st} + \chi_c^* \nabla^* C_o^* + \chi_h^* \nabla^* C_e^* \quad (16)$$

در نهایت، با استفاده از فیزیک میدان فاز؛ درون و بیرون تومور، مرز مشترک و پیاده‌سازی شروط پرش کشش سطحی مشخص می‌شود. شبکه‌بندی استفاده شده برای گسسته‌سازی ناحیه شبیه‌سازی، برای همه معادلات، از المان‌های مستطیلی درجه دوم لاگرانژ^۵ ساخته شده است. الگوریتم حل معادلات در شکل ۱ ارائه شده است.

تابع مشخصه میدان فاز یک تابع پیوسته است و وقتی دو صفحه مشترک فازی به هم می‌رسند، بر اثر برهم‌کنش آن‌ها، امتزاج صورت گرفته و صفحه مشترک تغییر می‌کند ولی همچنان همان تابع است. در هنگام رسیدن دو تومور به یکدیگر و امتزاج مرزها، ناحیه مرزی از مقادیر بیشتر از ۱- به مقدار فاز تومور (۱-) می‌رسد و تبدیل به تومور کامل می‌شود.

حداکثر غلظت پایدار آنزیم تخریب‌کننده ماده زمینه (C_{m0}) و چگالی ماده زمینه خارج سلولی در بافت غیرسرطانی (C_{e0}) است. بنابراین، معادله ۱ به صورت معادله ۱۱، با شرط مقدار غلظت اکسیژن بی‌بعد برابر با یک بر روی مرز ناحیه محاسباتی، تبدیل می‌گردد.

$$\nabla^{*2} C_o^* = C_o^* \xi \quad (11)$$

قابل ذکر است که تابع مشخصه میدان فاز پیش از این هم بدون بعد بوده است. به طور مشابه، فرم بدون بعد معادله ۲ به زیر خواهد بود:

$$\frac{\partial C_m^*}{\partial t^*} = \nabla^* \cdot (D_m^* \nabla^* C_m^*) + (\lambda_m^* (1 - C_m^*)) \xi - \delta_m^* C_m^* \quad (12)$$

این معادله با شرط مقدار غلظت آنزیم تخریب‌کننده بی‌بعد برابر با صفر بر روی مرز ناحیه محاسباتی و همین طور به عنوان شرط اولیه تعریف می‌شود. شکل بی‌بعدسازی شده برای معادله ۳ در معادله ۱۳ ارائه می‌گردد.

$$\frac{\partial C_e^*}{\partial t^*} = -\delta_e^* C_m^* C_e^* \quad (13)$$

در این معادله، مقدار چگالی ماده زمینه خارج سلولی بی‌بعد برابر با یک به عنوان شرط اولیه و همچنین شرط مرزی بر ناحیه محاسباتی اعمال می‌شود.

در نهایت، بی‌بعدسازی معادله ۹ به صورت معادله ۱۴ انجام می‌شود:

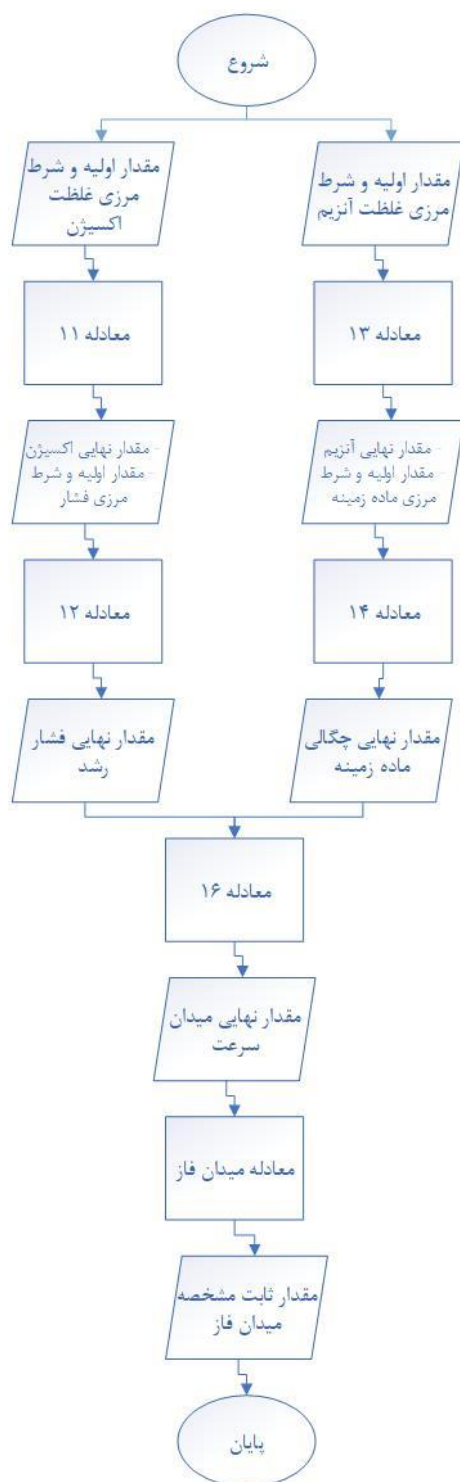
$$\nabla^{*2} P^* = (\delta_t^* - \lambda_t^* C_o^*) \xi \quad (14)$$

که در آن، شروط شامل مقدار صفر برای فشار رشد خالص بی‌بعد بر مرز ناحیه محاسباتی و $\left[\frac{\partial P^*}{\partial n^*} \right] = 0$ و $[P^*] = \eta^* \gamma^* +$ بر روی مرز تومور است.

معادلات بی‌بعد لازم برای مدل‌سازی رشد تومور شامل معادلات ۱۰ تا ۱۴ است که بدون در نظر گرفتن تغییرات چگالی تومور قادر است تغییرات شکل، تقسیم و مهاجرت را شبیه‌سازی کند.

۳. شبیه‌سازی عددی

از نرم‌افزار کامسول^۲ برای حل کردن دستگاه معادلات جفت شده با روش اجزای محدود استفاده می‌شود. در نرم‌افزار کامسول،



شکل ۱. الگوریتم حل معادلات بی بعد در نرم افزار کامسول

تحت کنترل است. همچنین، تابع مشخصه میدان فاز، خود یک تابع میان یاب با مقدار پیوسته است.

کشش سطحی موجب هموار شدن مرزها می شود. جملات خاصی در معادلات میدان فاز وجود دارد که هر کدام کنترل کننده شرایط خاصی هستند و ضخامت مرز نیز در طول تغییرات همواره

جدول ۱. مقادیر ثابت بی‌بعد

مقدار ثابت	مقدار (بی‌بعد)	تعریف
D_m^*	۱	انتشار آنزیم تخریب‌کننده ماده زمینه نسبت به مقیاس انتشار
λ_m^*	۱۰۰	نرخ تولید یا فعال شدن آنزیم تخریب‌کننده ماده زمینه نسبت به زمان میتوز بیشینه
δ_m^*	۱۰	نرخ نابودی یا غیرفعال شدن آنزیم تخریب‌کننده ماده زمینه نسبت به زمان میتوز بیشینه
δ_e^*	۰/۰۱	نرخ تغییر چگالی ماده زمینه خارج سلولی نسبت به زمان میتوز بیشینه
δ_t^*	۰/۱	نرخ آپوپتوز تومور نسبت به زمان آپوپتوز بیشینه
λ_t^*	۱	نرخ میتوز تومور نسبت به زمان میتوز بیشینه
χ_c^*	۵، ۴، ۱، ۰/۵، ۰	واحد سنجش گرادیان اکسیژن به علت کموتاکسی
χ_h^*	۵، ۴، ۱، ۰/۵، ۰	واحد سنجش گرادیان ماده زمینه خارج سلولی به علت هپتوتاکسی
γ^*	۰/۵، ۰/۲۵، ۰/۰۵، ۰/۰۱، ۰/۰۰۵	ضریب کشش سطحی در مرز مشترک تومور و ماده زمینه خارج سلولی
ε_{pf}	۰/۴، ۰/۲، ۰/۱، ۰/۰۵، ۰/۰۲۵، ۰/۰۱۲۵	ضخامت مرز مشترک تومور و ماده زمینه خارج سلولی نسبت به مقیاس طول
a	۳/۹۹، ۳/۱۲۹، ۲/۶۶، ۲/۲۸، ۲/۱	قطر افقی بیضی نسبت به مقیاس طول
b	۱، ۱/۲۵، ۱/۵، ۱/۷۵، ۱/۹	قطر عمودی بیضی نسبت به مقیاس طول

هیچ عامل شیمیایی وجود ندارد. همان طور که در شکل ۲ نشان داده شده، شکل تومور در حال رشد، با آنچه در مراجع [۳۲]، [۳۳] گزارش شده، تطابق بسیار خوبی، با تفاوت قابل چشم‌پوشی، دارد. همچنین، به منظور صحت‌سنجی دقیق‌تر، نتایج ریخت‌شناسی تومور به ازای مقادیر مشابه از مراجع [۳۲]، [۳۳]، در شکل ۳ ارائه شده است. تمامی شرایط همانند صحت‌سنجی قبلی است و تنها هپتوتاکسی با ضریب ۵ به آن اضافه شده است. شبیه‌سازی حاضر در مقایسه با نتایج مراجع [۳۲]، [۳۳] با دقت خوبی هم‌خوانی دارد.

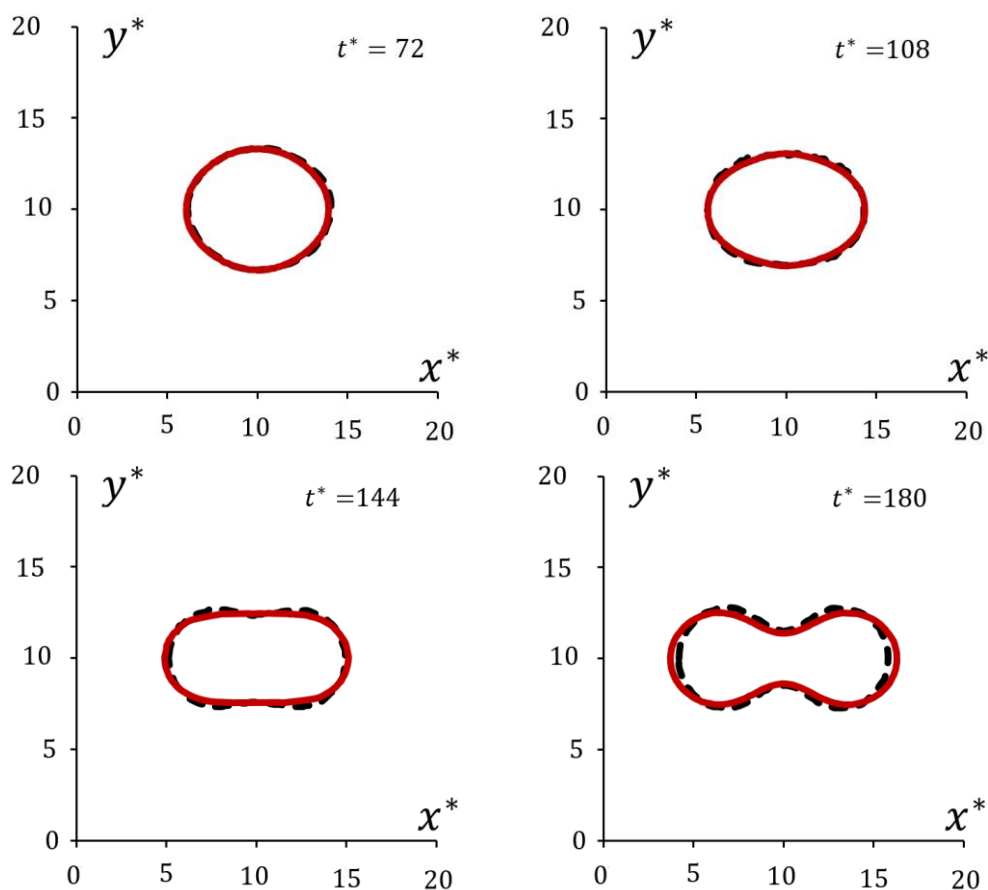
۳.۲. مطالعه شبکه‌بندی حل

جهت دستیابی به شبیه‌سازی‌های فیزیکی مستقل از شبکه‌بندی، اندازه‌های مختلفی از المان‌ها مورد استفاده قرار گرفته است. همان طور که در شکل ۴ می‌توان دید، برای اندازه المان ۰/۲ (و بزرگتر) نتایج به سمت تومورهای مربعی شکل رفته و هیچ‌گونه تقسیمی رخ نمی‌دهد. اندازه المان بین ۰/۱۱ و ۰/۱۳ منجر به تقسیم

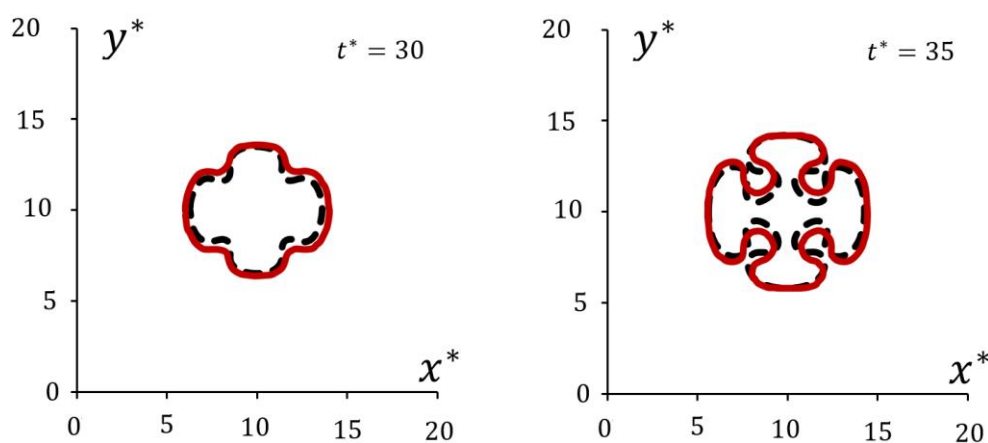
ناحیه شبیه‌سازی، مربعی به ضلع ۲۰ است و تومور اولیه به شکل بیضی با معادله $\frac{(x^*-10)^2}{a^2} + \frac{(y^*-10)^2}{b^2} = 1$ است. به جهت رسیدن به همگرایی بهتر و مصرف حافظه کمپوتری کمتر، حل‌گر وابسته به زمان از حل‌گر مستقیم مامپس بر پایه جفت کامل^۶ استفاده می‌کند که در آن، گام‌های زمانی می‌توانند تنظیم شوند. مقادیر ثابت شبیه‌سازی در جدول ۱ ارائه شده‌اند. قابل ذکر است که تمامی نتایج به صورت بی‌بعد گزارش می‌شوند.

۳.۱. صحت‌سنجی عددی

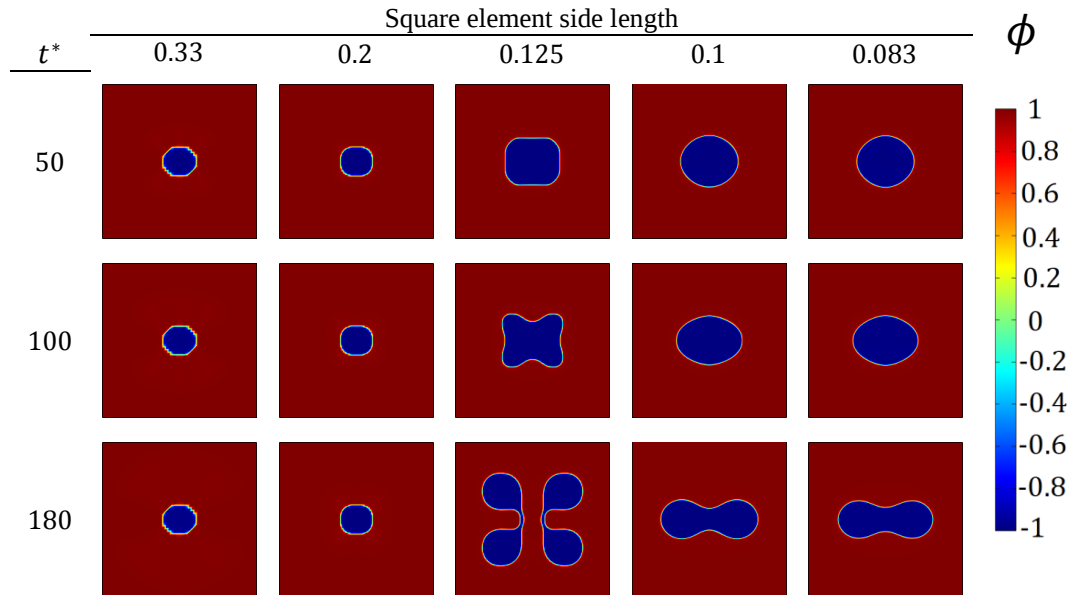
برای صحت‌سنجی رویه عددی، رشد یک تومور بیضوی با قطرهای اولیه ۲/۱ و ۱/۹ در پاسخ به فشار تکثیر سلولی در یک مربع نمونه به ضلع ۲۰ شبیه‌سازی می‌گردد. شرایط و مقادیر مشابه در مراجع [۳۲]، [۳۳] استفاده شده است. المان مربعی با ضلع ۰/۰۷۸۱۲۵ (۲۰ تقسیم بر ۲۵۶) مورد استفاده قرار می‌گیرد. همچنین، مقدار ضریب کشش سطحی و ضخامت مرز مشترک بی‌بعد برابر با ۰/۰۵ در نظر گرفته می‌شود. چگالی تومور ثابت و



شکل ۲. شبیه‌سازی رشد تومور در مطالعه حاضر (خط قرمز توپر) در مقایسه با مطالعه نارگیس و همکاران [۳۳، ۳۲] (خط چین سیاه)



شکل ۳. شبیه‌سازی رشد تومور در حضور هپتوتاکسی با ضریب ۵ در مطالعه حاضر (خط قرمز توپر) در مقایسه با مطالعه نارگیس و همکاران [۳۳، ۳۲] (خط چین سیاه)



شکل ۴. رشد و تقسیم تومور در اندازه‌های مختلف

مشترک فازی بر مبنای فاصله بین دو نقطه از صفحه مشترک فازی متناظر با مقادیر $0/01$ تا $0/99$ از آن تعریف شده که این تعریف، ضخامتی بیش از دو برابر تعریف ضخامت صفحه مشترک فازی از مازول میدان فاز کامسول (که بر مبنای شیب نقطه وسط منحنی تابع مشخصه میدان فاز تعریف شده است) را ارائه می‌دهد. در نتیجه، برای پوشش دادن ضخامت تعریف شده بر مبنای کامسول تنها به دو المان (سه نقطه انتگرالی) نیاز است در حالی که در این مقاله از المان درجه دوم لاگرانژ استفاده شده است. به این معنی که با در نظر گرفتن یک المان، ۳ گره انتگرالی را ارضا می‌کند.

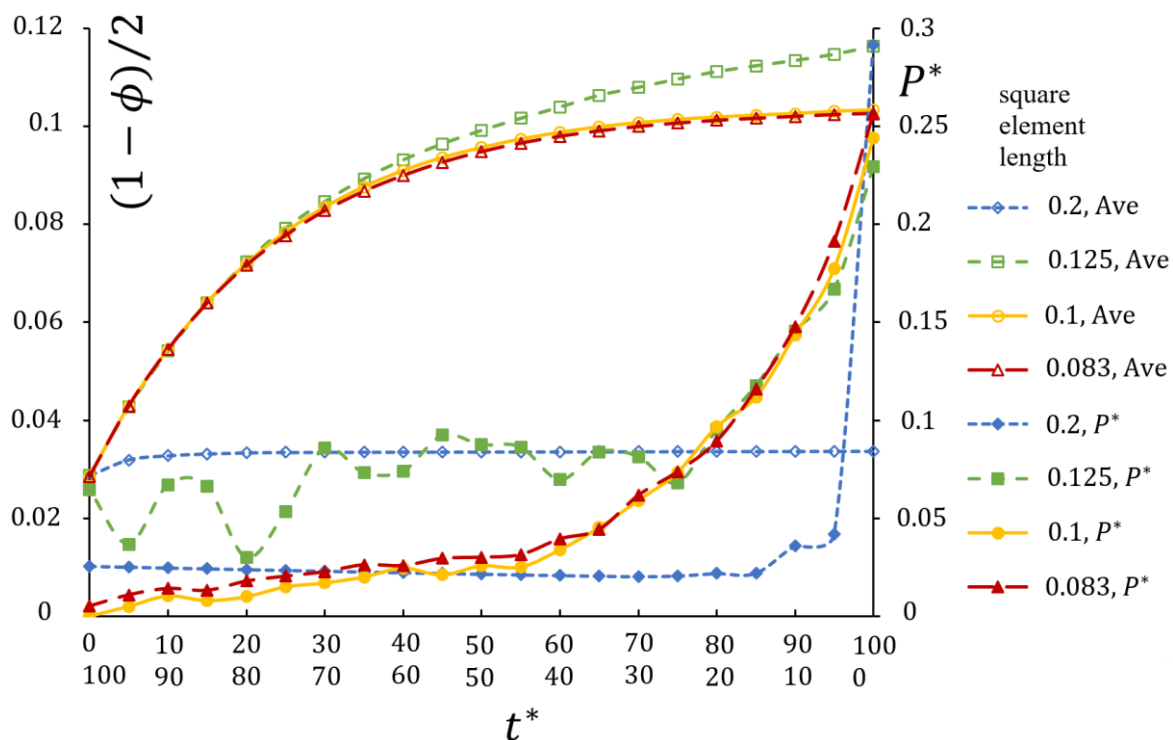
۳.۳. اثر شکل اولیه تومور بر رشد

در رشد تومور و هنگام با تغییر قطرهای بیضی، اندازه سطح اولیه تومور ثابت می‌ماند؛ یعنی حاصل ضرب قطرهای کوچک و بزرگ تومور اولیه در همه حالات برابر با $3/99$ است. همان طور که در شکل ۶ می‌توان دید، نسبت قطرهای متفاوت در شکل اولیه اثری بر ریخت‌شناسی نهایی ندارد اما هر چه بیضی‌گون اولیه کشیده‌تر باشد، رشد تسریع می‌گردد. برای بررسی بهتر، در شکل ۷،

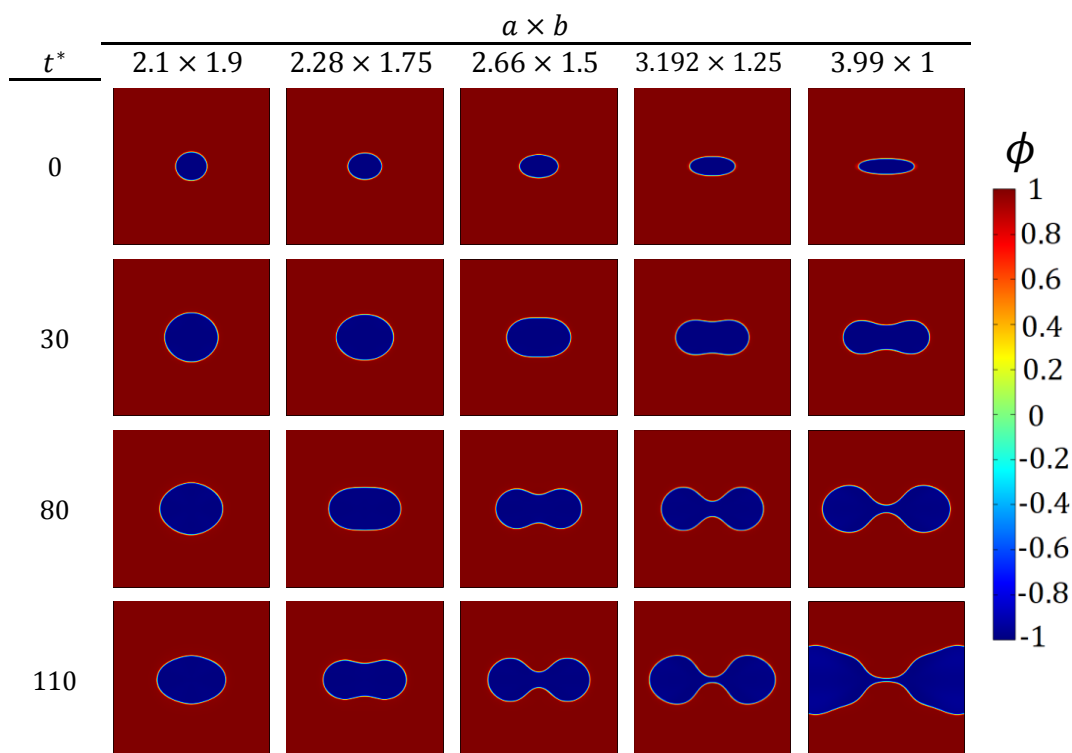
می‌شود ولی با مطالعات پیشین؛ متفاوت خواهد بود [۳۲، ۳۳، ۴۴، ۴۵]. برای اندازه المان $0/1$ و کمتر، در مقایسه با مطالعات پیشین، تقسیم‌های تومور، شکل‌های مشابهی ایجاد می‌کند [۳۲، ۳۳، ۴۴، ۴۵].

برای دستیابی به مطالعه شبکه‌بندی دقیق‌تر، تکامل دو متغیر متفاوت، برای اندازه المان‌های مختلف، در شکل ۵ رسم شده است. در این شکل، محور عمودی سمت چپ و راست به ترتیب معرف میانگین تابع مشخصه میدان فاز بر روی سطح و فشار در مختصات $(7/5)$ و $(7/5)$ بر حسب زمان (محور افقی) است. می‌توان دریافت که منحنی‌های هر متغیر برای اندازه المان کوچکتر از $0/1$ ، با خطای ۲ درصد، هم‌خوانی دارد. بنابراین، اندازه المان $0/1$ در شبیه‌سازی‌های مطالعه حاضر استفاده می‌گردد.

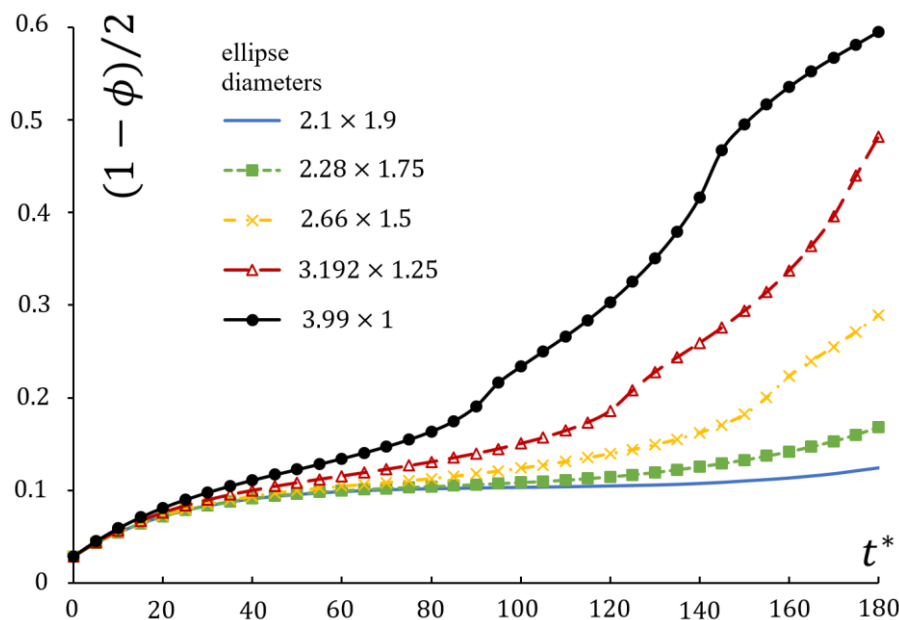
براساس کارهای متعدد میدان فاز انجام شده توسط جوان‌بخت و همکاران، نظیر [۴۶]، به منظور دستیابی به حل مستقل از شبکه، ضخامت صفحه مشترک فازی باید به ۳ المان تقسیم گردد که معادل ۴ گره انتگرالی است. نکته مهم این که این ضخامت صفحه



شکل ۵. میانگین تابع مشخصه میدان فاز در سطح ناحیه محاسباتی بر حسب زمان (محور عمودی چپ) و فشار در مختصات (۷/۵ و ۷/۵) بر حسب زمان (محور عمودی راست) برای اندازه‌های مختلف



شکل ۶. تکامل تومور برای شکل‌های اولیه مختلف



شکل ۷. میانگین تابع مشخصه میدان فاز در ناحیه محاسباتی بر حسب زمان برای شکل‌های اولیه مختلف

فازی به عنوان طول مشخصه فیزیکی مدل میدان فاز نیز تعبیر می‌گردد. تکامل برای ضخامت‌های مخلف مرز مشترک تومور و ماده زمینه خارج سلولی در شکل ۸ ارائه شده است. ضخامت‌های مرز مشترک کمتر از ۰/۰۵، به صورت غیرفیزیکی، رشد را متوقف می‌کند. ضخامت‌های بزرگتر از ۰/۲ منجر به کاهش حجم و ناپدید شدن تومور اولیه می‌شود. این پدیده می‌تواند به علت کاهش غیرفیزیکی فشار رشد حاصل از افزایش ضخامت باشد. در شکل ۹ به خوبی نشان می‌دهد برای ضخامت‌های بزرگتر، فشار رشد در مرز مشترک بسیار کمتر است. به عنوان نتیجه، رشد و تقسیم تومور را می‌توان برای محدوده ضخامت مرز مشترک ۰/۰۵ تا ۰/۲ مشاهده کرد.

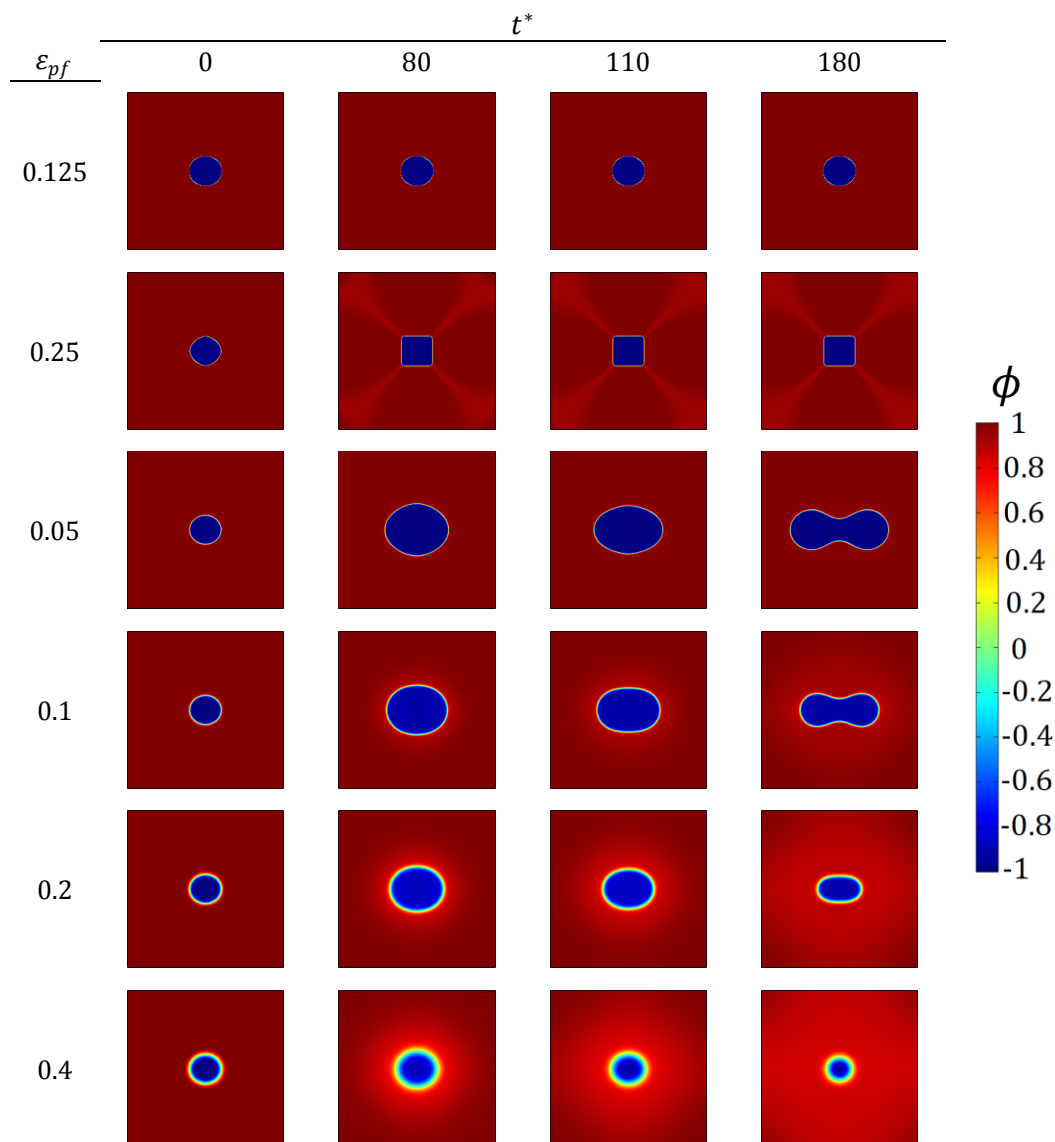
۳.۵. اثر ضریب کشش سطحی بر رشد تومور

کشش سطحی دلیل حفظ مرز مشترک با عرض محدود است. از مقایسه تکامل تومور در ضریب‌های کشش سطحی مختلف (شکل ۱۰) می‌توان دریافت برای ضرایب کشش سطحی بسیار کوچک (کمتر از ۰/۰۱) در طول مرز مشترک کشش کافی را ایجاد

میانگین تابع مشخصه میدان فاز روی محدوده محاسباتی بر حسب زمان برای شکل‌های اولیه مختلف رسم شده که نشان می‌دهد در تومور با بیضی‌گون کشیده‌تر، نرخ رشد میانگین بزرگتر است. همچنین، هنگامی که تومور به مرزها می‌رسد، نرخ رشد ارتقا می‌یابد. به عنوان نمونه، برای شکل اولیه $1 \times 3/99$ ، در حدود زمان ۹۰ و برای $1/25 \times 3/192$ ، در حدود زمان ۱۲۰ می‌توان پرشی در شیب منحنی مشاهده کرد.

۳.۴. اثر ضخامت مرز مشترک بر رشد تومور

تابع مشخصه میدان فاز یک متغیر داخلی و غیر فیزیکی است. اما اگر نمودار تابع مشخصه میدان فاز بر حسب مختصه مکان عمود بر صفحه مشترک فازی را در نظر بگیریم، ضخامت مرز مشترک فازی در این مقاله برابر با فاصله محل برخورد شیب نقطه وسط منحنی تابع مشخصه میدان فاز با حدود بالا و پایین آن است. این مقدار، بیانگر ضخامت ناحیه‌ای است که خواص به صورت پیوسته از فازی به فاز دیگر تغییر می‌کند و بر اساس نوع روش تعریف تغییرات ساختاری بین دوفاز می‌تواند اندازه گیری شود و با تغییر آن، نحوه توزیع مقادیر مختلف، از جمله کشش سطحی و تمرکز تنش، در این ناحیه تغییر می‌کند. ضخامت مرز مشترک



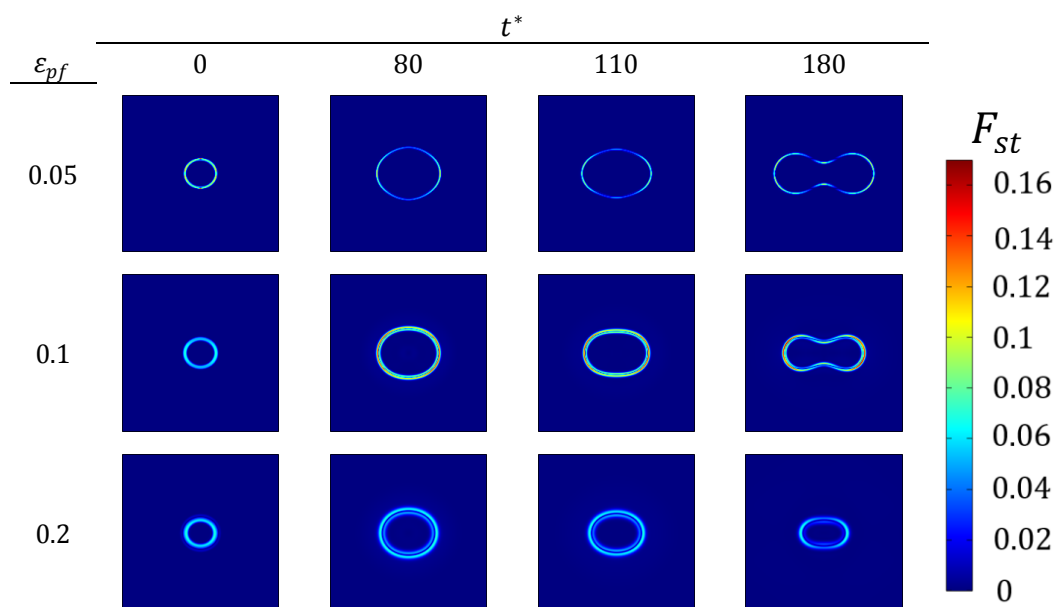
شکل ۸. تکامل تومور برای ضخامت‌های مرز مشترک مختلف

چسبندگی سلول-سلول و سلول-ماده زمینه بیان شده، هم‌خوانی دارد.

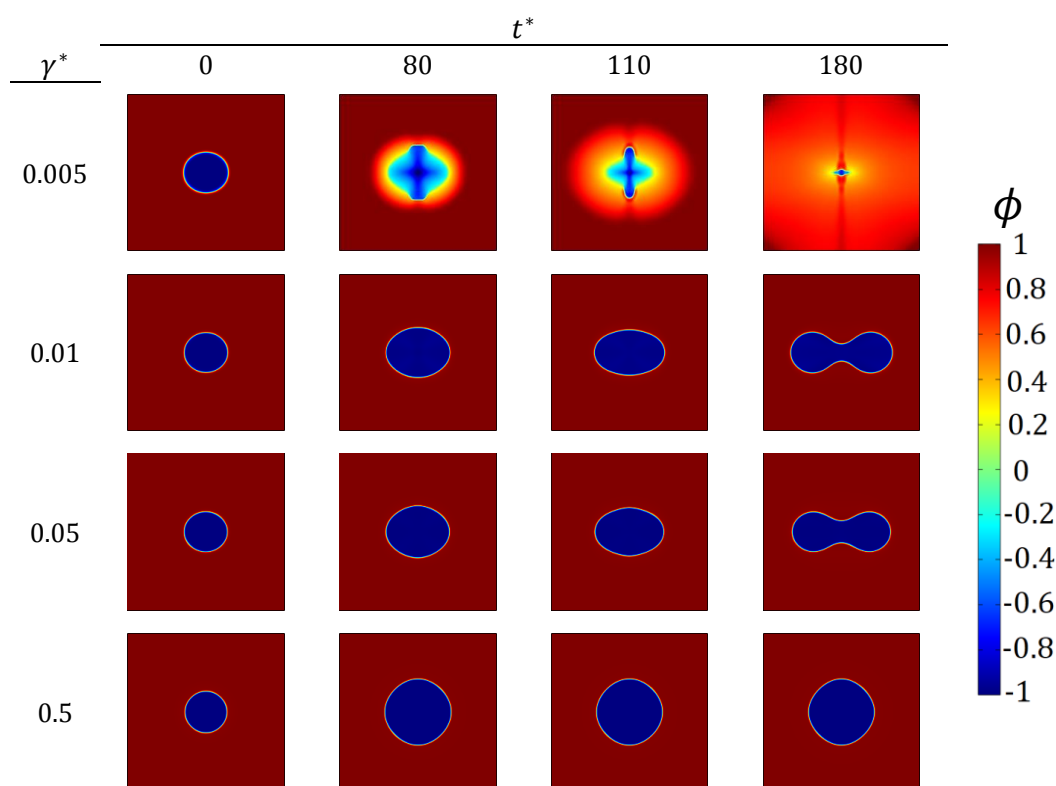
۳.۶. اثر کموتاکسی

کموتاکسی می‌تواند یک نیروی محرکه قابل توجه برای تکامل تومور باشد. تکامل تومور، برای ضرایب کموتاکسی مختلف (محدوده مقادیر ضرایب به کار رفته، بر مبنای کارهای موجود، از جمله مراجع [۳۲ و ۳۳]، در نظر گرفته شده است) ارائه شده

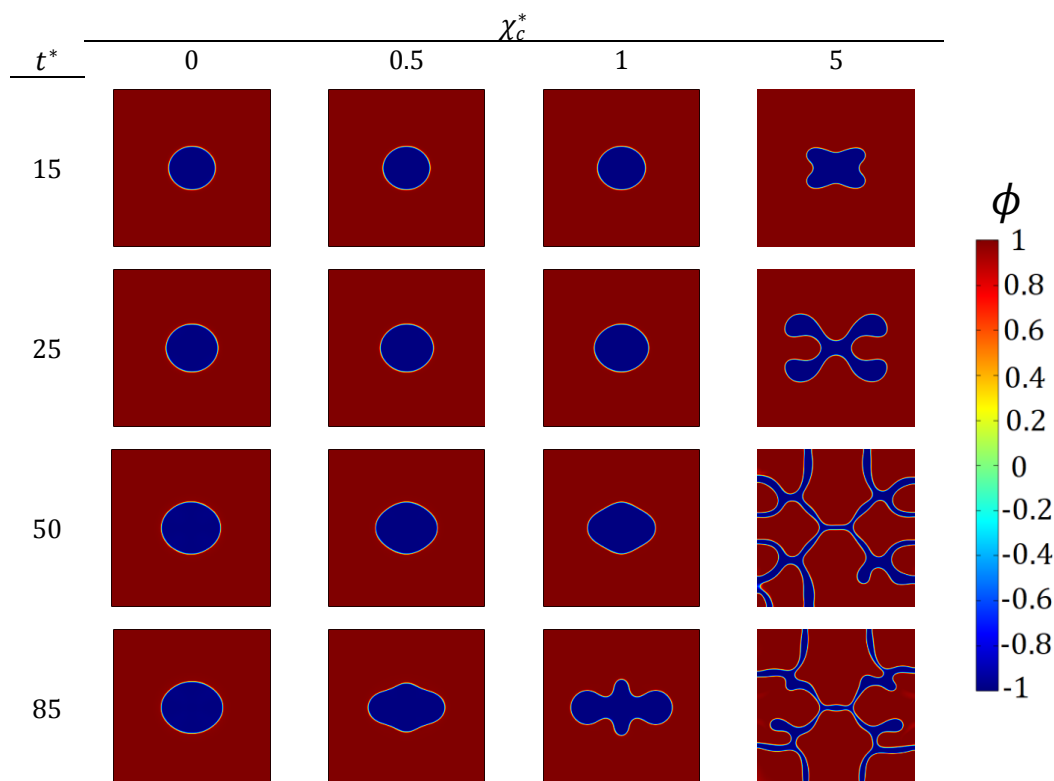
نمی‌کند. در نتیجه، مرز مشترک تا حدی گسترش می‌یابد که تومور به صورت غیرفیزیکی ناپدید می‌شود. در سمت دیگر، ضرایب کشش سطحی بسیار بزرگ (بیشتر از ۰/۱) فشار بزرگی ایجاد می‌کند که فراتر از فشار رشد است و رشد تومور را متوقف می‌کند. بنابراین، محدوده کشش سطحی بین ۰/۰۱ تا ۰/۱ به رشد و تقسیم تومور اجازه می‌دهد. این محدوده، با توجه به مقدار ۰/۰۵ که در مراجع [۳۲ و ۳۳] به عنوان اندازه‌ای از نیروهای



شکل ۹. فشار رشد در مرز مشترک برای ضخامت‌های مرز مشترک مختلف



شکل ۱۰. تکامل تومور برای ضرایب کشش سطحی مختلف



شکل ۱۱. تکامل تومور برای ضرایب کموتاکسی مختلف

در شکل ۱۱، مشخص می‌کند که با افزایش ضریب کموتاکسی، تومور بیشتر از آن که میل به تقسیم داشته باشد، شاخه شاخه می‌شود. همچنین، هرچه ضریب کموتاکسی بیشتر شود، نرخ شاخه‌ای شدن تومور افزایش می‌یابد. این پدیده را می‌توان از میانگین فشار حاصل از کشش سطحی (شکل ۱۳) نیز مشاهده کرد که با افزایش ضریب کموتاکسی، به شکل قابل توجهی افزایش می‌یابد.

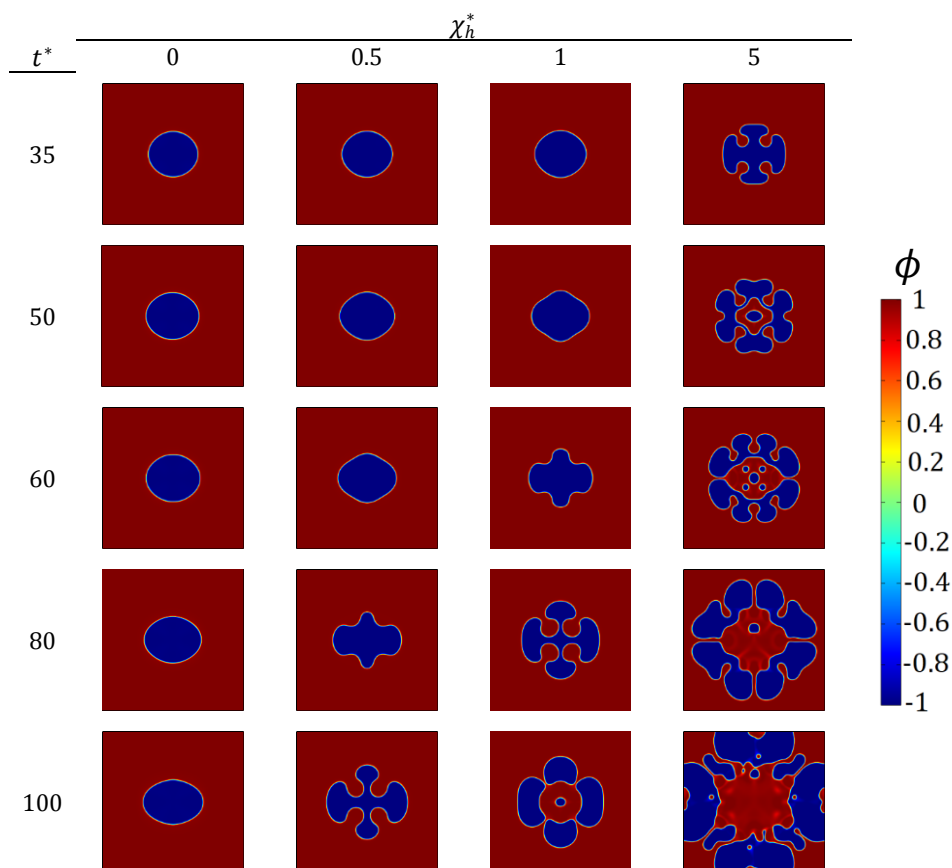
با افزایش ضریب هپتوتاکسی، به مقدار زیادی، افزایش می‌یابد (محدوده مقادیر ضرایب به کار رفته، بر مبنای کارهای موجود، از جمله مراجع [۳۲ و ۳۳] در نظر گرفته شده است). تفاوت در این است که با هپتوتاکسی فشار میانگین به حسب زمان به صورت خطی افزایش می‌یابد در حالی که با کموتاکسی شدیداً غیرخطی افزایش می‌یابد؛ یعنی کموتاکسی نسبت به هپتوتاکسی اثر شدیدتری بر ریخت‌شناسی و سرعت تغییرات تومور دارد.

۳.۷. اثر هپتوتاکسی

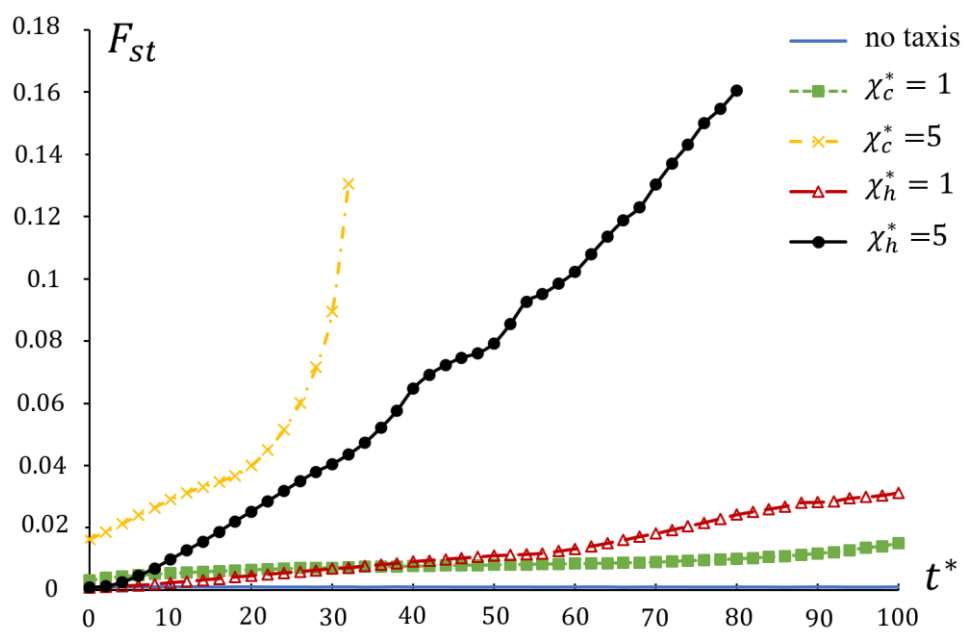
مشابه با کموتاکسی، هپتوتاکسی نیز اثر چشم‌گیری بر تکامل تومور دارد و با افزایش ضریب هپتوتاکسی، تومور سریع‌تر رشد می‌کند. اگرچه، برخلاف کموتاکسی، طبق شکل ۱۲، هپتوتاکسی موجب تقسیم تومور، نه شاخه‌ای شدن آن، می‌شود. با این حال، همانند کموتاکسی، میانگین فشار حاصل از کشش سطحی (شکل

۳.۸. اثر ترکیبی نیروهای محرکه شیمیایی

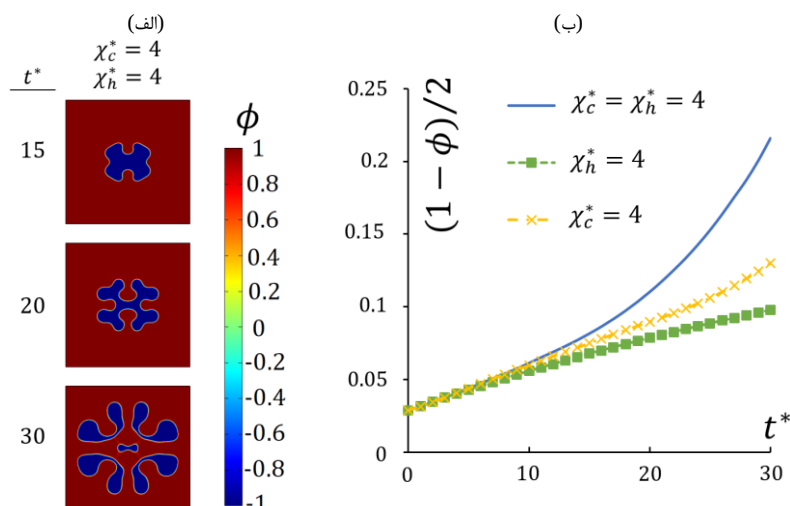
مکانیزم‌های مهاجرت معمولاً به صورت هم‌زمان رخ می‌دهند. در اینجا، اثری ترکیبی از کموتاکسی و هپتوتاکسی، به عنوان مکانیزم‌های رایج در تکامل تومور، مطالعه می‌شود. در شکل ۱۴-الف، تکامل تومور تحت تأثیر هر دو مکانیزم با ضرایب



شکل ۱۲. تکامل تومور برای ضرایب هیتوتاکیسی مختلف



شکل ۱۳. میانگین فشار کشش سطحی بر روی محدوده محاسباتی برای شرایط مهاجرت مختلف



شکل ۱۴. (الف) تکامل تومور تحت اثر مهاجرت ترکیبی، (ب) میانگین تابع مشخصه میدان فاز بر روی محدوده محاسباتی بر حسب زمان برای کموتاکسی، هپتوتاکسی و مهاجرت ترکیبی

دستگاه کوپل شده معادلات حل و شبیه‌سازی‌های عددی صحت‌سنجی شدند. اثر اندازه المان‌ها، شکل اولیه، ضخامت مرز مشترک، کشش سطحی و ضرایب کموتاکسی و هپتوتاکسی بر تکامل تومور، مطالعه گردید. از محدودیت‌های مدل ارائه شده، در نظر نگرفتن اثر بازخورد فشارهای مکانیکی از سوی بافت میزبان است و علاوه بر آن برای ساده‌سازی، مدل به صورت دو بعدی پیاده‌سازی شده است. نوآوری عمده در بررسی اثر تغییرات ثوابت مدل، شامل ضریب کشش سطحی، ضخامت مرز مشترک و ضرایب تاکسی‌ها، بر رفتار رشد تومور است. نتایج نشان دادند که هر چه بیضی‌گون تومور اولیه کشیده‌تر باشد، رشد سریع‌تر اتفاق می‌افتد؛ اما، تغییرات چندانی در ریخت‌شناسی آن رخ نمی‌دهد. اگر ضخامت مرز مشترک کوچک باشد، رشد متوقف و اگر ضخامت زیاد باشد، موجب کاهش اندازه و ناپدید شدن تومور اولیه می‌گردد. محدوده مناسب ضخامت برای دستیابی به ریخت‌شناسی فیزیکی، بین $0/05$ و $0/2$ است. کشش سطحی زیاد منجر به توقف رشد و از سمتی دیگر، ضرایب کوچک باعث گسترش مرز تا ناپدید شدن غیرفیزیکی می‌شود. محدوده ضریب کشش سطحی بین $0/01$ و $0/1$ به گونه‌ای یافته شد که به تومور اجازه رشد و تقسیم بدهد. با افزودن هپتوتاکسی و خصوصاً

کموتاکسی و هپتوتاکسی برابر با ۴ ارائه شده است. همان طور که قابل مشاهده است، هم تقسیم و هم شاخه شاخه شدن اتفاق می‌افتد که به ترتیب به دلیل هپتوتاکسی و کموتاکسی هستند. اثر ترکیبی دو عامل باعث افزایش غیرخطی میانگین تابع مشخصه میدان فاز می‌گردد در حالی که اثر هر عامل به صورت جداگانه، خطی است (شکل ۱۴-ب).

۴. نتیجه‌گیری

در این مقاله، تکامل تومور با استفاده از روش میدان فاز مطالعه شد و یک بررسی بر روی عوامل شیمیایی مختلف انجام شد تا اثر آن‌ها بر تکامل تومور مشخص شود. با در نظر گرفتن تومور و اطراف آن به عنوان محیط‌های سیال، مرز مشترک تومور و ماده زمینه خارج سلولی با استفاده از مدل میدان فاز و تکامل تومور تحت شرایط مختلف، با حضور نیروهای محرکه شیمیایی، شبیه‌سازی شده است. معادلات مورد استفاده برای مدل‌سازی تکامل شامل فشار رشد، میدان سرعت سلولی و غلظت هستند و نظریه میدان فاز برای دنبال کردن تغییر شکل‌های مرز مشترک استفاده شد. با شبیه‌سازی‌های اجزای محدود در نرم‌افزار کامسول،

تومور نشان داد. اثر ترکیبی این مکانیزم‌ها منجر به تقسیم و شاخه‌ای شدن هم‌زمان شد. هر یک از نیروهای محرکه شیمیایی بیان شده و همچنین در حالت ترکیبی، رفتارهای غیرخطی با ریخت‌شناسی تومور نشان دادند.

کمو تاکسی، تکامل ارتقا یافت. اولی موجب تقسیم و دومی موجب شاخه شدن تومور شد. افزایش ضریب کمو تاکسی، موجب افزایش شاخه‌های تومور می‌گردد. نسبت به هپتو تاکسی، کمو تاکسی اثر بیشتری بر روی ریخت‌شناسی و سرعت تغییرات

واژه‌نامه

1. Level Set Method (LSM)
2. COMSOL Multiphysics
3. Coefficient Form PDE

4. Poisson's Equation
5. quadratic Lagrange mapped elements
6. fully coupled based MUMPS (Multifrontal Massively Parallel Sparse) direct solver

مراجع

1. Zhao J., Wang Q. A 3D multi-phase hydrodynamic model for cytokinesis of eukaryotic cells. *Communications in Computational Physics*. 2016;19(3):663-81. doi: 10.4208/cicp.181014.140715a.
2. Reichl E.M., Effler J.C., Robinson D.N. The stress and strain of cytokinesis. *Trends in cell biology*. 2005;15(4):200-206. doi: 10.1016/j.tcb.2005.02.004.
3. Minc N., Burgess D., Chang F. Influence of cell geometry on division-plane positioning. *Cell*. 2011;144(3):414-26. doi: 10.1016/j.cell.2011.01.016.
4. Akiyama M., Nonomura M., Tero A., Kobayashi R. Numerical study on spindle positioning using phase field method. *Physical biology*. 2018; 16(1): 016005. doi: 10.1088/1478-3975/aaee45
5. HAÜER F, Li S, Lowengrub J, Marth W, Rätz A, Voigt A. Thermodynamically consistent models for two-component vesicles. *Int. J. Biomath. Biostat*. 2013;2(1):19-48.
6. Grün D., van Oudenaarden A. Design and analysis of single-cell sequencing experiments. *Cell*. 2015;163(4):799-810. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.039.
7. Miyashita S., Adachi T., Yamashita M., Sota T., Hoshino M. Dynamics of the cell division orientation of granule cell precursors during cerebellar development. *Mechanisms of Development*. 2017;147:1-7. doi: 10.1016/j.mod.2017.06.002.
8. Jiang J., Garikipati K., Rudraraju S. A diffuse interface framework for modeling the evolution of multi-cell aggregates as a soft packing problem driven by the growth and division of cells. *Bulletin of mathematical biology*. 2019; 81:3282-300. doi: 10.1007/s11538-019-00577-1.
9. Alt S., Ganguly P., Salbreux G. Vertex models: from cell mechanics to tissue morphogenesis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2017;372(1720):20150520. doi: 10.1098/rstb.2015.0520.
10. Ratcliff WC, Denison RF, Borrello M, Travisano M. Experimental evolution of multicellularity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012; 109(5): 1595-1600. doi: 10.1073/pnas.1115323109.
11. Doostmohammadi A., Thampi S.P., Yeomans J.M. Defect-mediated morphologies in growing cell colonies. *Physical review letters*. 2016;117(4):048102. doi: 10.1103/PhysRevLett.117.048102.
12. Zimmermann J., Camley B.A., Rappel W.J., Levine H. Contact inhibition of locomotion determines cell-cell and cell-substrate forces in tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016; 113(10): 2660-2665. doi: 10.1073/pnas.1522330113.
13. Gudipaty S.A., Lindblom J., Loftus P.D., Redd M.J., Edes K., Davey C., et al. Mechanical stretch triggers rapid epithelial cell division through Piezo1. *Nature*. 2017; 543: 118-121. doi: 10.1038/nature21407.
14. He L., Si G., Huang J., Samuel A.D., Perrimon N. Mechanical regulation of stem-cell differentiation by the stretch-activated Piezo channel. *Nature*. 2018; 555: 103-6. doi: 10.1038/nature25744.
15. Li J., Wang Z., Chu Q., Jiang K., Li J., Tang N. The strength of mechanical forces determines the differentiation of alveolar epithelial cells. *Developmental cell*. 2018; 44(3): 297-312.e5. doi: 10.1016/j.devcel.2018.01.008.
16. Tang Z., Hu Y., Wang Z., Jiang K., Zhan C., Marshall W.F., et al. Mechanical forces program the orientation of cell division during airway tube morphogenesis. *Developmental cell*. 2018; 44(3): 313-25.e5. doi: 10.1016/j.devcel.2017.12.013.
17. Bringmann M., Bergmann D.C. Tissue-wide mechanical forces influence the polarity of stomatal stem cells in Arabidopsis. *Current Biology*. 2017;27(6):877-883. doi: 10.1016/j.cub.2017.01.059.
18. Brodland G.W. Computational modeling of cell sorting, tissue engulfment, and related phenomena: A review. *Appl Mech Rev*. 2004;57(1):47-76.

- doi: 10.1115/1.1583758.
19. Fletcher A.G., Osterfield M., Baker R.E., Shvartsman S.Y. Vertex models of epithelial morphogenesis. *Biophysical journal*. 2014; 106(11): 2291-2304. doi: 10.1016/j.bpj.2013.11.4498.
 20. Glazier J.A., Graner F. Simulation of the differential adhesion driven rearrangement of biological cells. *Physical Review E*. 1993;47(3):2128. doi: 10.1103/physreve.47.2128.
 21. Goel N., Campbell R.D., Gordon R., Rosen R., Martinez H., Yčas M. Self-sorting of isotropic cells. *Journal of theoretical biology*. 1970;28(3):423-468. doi: 10.1016/0022-5193(70)90080-9.
 22. Wyatt T.P., Harris A.R., Lam M., Cheng Q., Bellis J., Dimitracopoulos A., et al. Emergence of homeostatic epithelial packing and stress dissipation through divisions oriented along the long cell axis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015; 112(18): 5726-31. doi: 10.1073/pnas.1420585112.
 23. Wong F., Renner L.D., Özbaykal G., Paulose J., Weibel D.B., Van Teeffelen S., et al. Mechanical strain sensing implicated in cell shape recovery in *Escherichia coli*. *Nature microbiology*. 2017;2(9):1-8. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.115.
 24. Si F., Li B., Margolin W., Sun S.X. Bacterial growth and form under mechanical compression. *Scientific reports*. 2015;5(1):11367. doi: 10.1038/srep11367.
 25. Cattin C.J., Duggelin M., Martinez-Martin D., Gerber C., Müller D.J., Stewart M.P. Mechanical control of mitotic progression in single animal cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015; 112(36): 11258-11263. doi: 10.1073/pnas.1502029112.
 26. Tan J., Sohrabi S., He R., Liu Y. Numerical simulation of cell squeezing through a micropore by the immersed boundary method. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part C: Journal of Mechanical Engineering Science*. 2018; 232(3): 502-514. doi: 10.1177/0954406217730850.
 27. Ladoux B., Mège R-M. Mechanobiology of collective cell behaviours. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2017;18(12):743-57. doi: 10.1038/nrm.2017.98.
 28. Jain R.K., Martin J.D., Stylianopoulos T. The role of mechanical forces in tumor growth and therapy. *Annual review of biomedical engineering*. 2014;16(1):321-346. doi: 10.1146/annurev-bioeng-071813-105259.
 29. Golneshan A., Nemati H. Is there any similarity between tumour growth and thermal expansion? *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part C: Journal of Mechanical Engineering Science*. 2012; 226(1): 192-201. doi: 10.1177/0954406211411867.
 30. Akbarpour Ghazani M., Saghaian M., Jalali P., Soltani M. Mathematical simulation and prediction of tumor volume using RBF artificial neural network at different circumstances in the tumor microenvironment. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*. 2021; 235(11): 1335-1355. doi: 10.1177/09544119211028380.
 31. Nargis N.N. Modeling and Simulation of Avascular Tumor Growth using a Level Set Method: University of California, Davis; 2014.
 32. Nargis N., Aldredge R. Effects of matrix metalloproteinase on tumour growth and morphology via haptotaxis. *J. Bioengineer & Biomedical Sci*. 2016;6:1000207. doi: 10.4172/2155-9538.1000207.
 33. Nargis N.N., Aldredge R.C., Guy R.D. The influence of soluble fragments of extracellular matrix (ECM) on tumor growth and morphology. *Mathematical Biosciences*. 2018; 296: 1-16. doi: 10.1016/j.mbs.2017.11.014.
 34. Javanbakht M., Levitas V.I. Athermal resistance to phase interface motion due to precipitates: A phase field study. *Acta Materialia*. 2023;242:118489. doi: 10.1016/j.actamat.2022.118489.
 35. Mesripor M., Javanbakht M., Jafarzadeh H. Phase-field simulation of crack propagation in particulate nanocomposite materials considering surface stresses. *Archive of Applied Mechanics*. 2024; 94(7): 1-16. doi: 10.1007/s00419-024-02618-1.
 36. Javanbakht M., Ghaedi M.S. Phase field approach for void dynamics with interface stresses at the nanoscale. *International Journal of Engineering Science*. 2020; 154: 103279. doi: 10.1016/j.ijengsci.2020.103279.
 37. Goki A.T., Javanbakht M. Size-dependent melting of gold nanotube: Phase field model and simulations and thermodynamic analytical solution. *Materials Today Communications*. 2024; 40:109641. doi: 10.1016/j.mtcomm.2024.109641.
 38. Qin R., Bhadeshia H. Phase field method. *Materials science and technology*. 2010; 26(7):803-811. doi: 10.1179/174328409X453190.
 39. Nonomura M. Study on multicellular systems using a phase field model. *PLOS One*. 2012; 7(4):e33501. doi: 10.1371/journal.pone.0033501.
 40. Allen S.M., Cahn J.W. A microscopic theory for antiphase boundary motion and its application to antiphase domain coarsening. *Acta metallurgica*. 1979; 27(6): 1085-1095. doi: 10.1016/0001-6160(79)90196-2.
 41. Shao D., Rappel W-J., Levine H. Computational model for cell morphodynamics. *Physical review letters*. 2010; 105(10):108104. doi: 10.1103/PhysRevLett.105.108104.
 42. Najem S., Grant M. Phase-field model for collective cell migration. *Physical Review E*. 2016; 93(5): 052405. doi: 10.1103/PhysRevE.93.052405.
 43. He Z., Guo K. Exploration of cell division times during bacterial cytokinesis. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2017;19(47):32038-46. doi: 10.1039/C7CP05050J.

44. Anderson A.R., Weaver A.M., Cummings P.T., Quaranta V. Tumor morphology and phenotypic evolution driven by selective pressure from the microenvironment. *Cell*. 2006; 127(5): 905-915. doi: 10.1016/j.cell.2006.09.042.
45. Anderson A.R., Rejniak K.A., Gerlee P., Quaranta V. Microenvironment driven invasion: a multiscale multimodel investigation. *Journal of mathematical biology*. 2009; 58:579-624. doi: 10.1007/s00285-008-0210-2.
46. Levitas V.I., Javanbakht M. Phase-field approach to martensitic phase transformations: Effect of martensite-martensite interface energy. *Int. J. Mate. Res.* 2011;102(6):652-665. doi: 10.3139/146.110529.
47. Levitas V.I., Preston D.L., Lee D.W. Three-dimensional Landau theory for multivariant stress-induced martensitic phase transformations. III. Alternative potentials, critical nuclei, kink solutions, and dislocation theory. *Phys. Rev. B*. 2003; 68(13): 134201. doi: 10.1103/PhysRevB.68.134201.