

مدل سازی و شبیه سازی سرطان تخمدان و رشد و گسترش تومور در وضعیت های متفاوت سرطان تخمدان طبق سیستم TNM

مهسا آزادی^۱، آرش رحمان^{۲*}، فرشته شاه محمدی^۳

• دریافت مقاله: ۹۹/۱۰/۲۲ • پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۲/۱

مقدمه: سرطان تخمدان به علت تغییرات بدخیم سلول های تخمدان ایجاد می شود. در مطالعات مختلف، سرطان به عنوان یک سیستم بیولوژیکی مطرح شده است که دارای مجموعه ای از خصوصیات است، پس می توان با مدل سازی به ارائه مدلی از این سیستم پرداخت و کمک فراوانی به مطالعه و پیش بینی پدیده های مرتبط با رشد و گسترش سرطان نمود. این پژوهش به مدل سازی و شبیه سازی رشد و گسترش تومور در وضعیت های مختلف سرطان تخمدان و همچنین بررسی فرآیند متاستاز سرطان تخمدان به بافت ها و اندام های دیگر پرداخته است.

روش: در این تحقیق، از روش مدل سازی و شبیه سازی و مطالعات کتابخانه ای استفاده شد. ابتدا به طراحی و مدل سازی آناتومی تخمدان، لوله های فالوپ، رحم، گره های لنفاوی اطراف تخمدان ها، کبد و طحال پرداخته شد. سپس وضعیت های مختلف سرطان تخمدان طبق سیستم TNM مدل سازی و شبیه سازی شد. برای انجام مدل سازی و شبیه سازی از نرم افزار NetLogo استفاده شد.

نتایج: این پژوهش توسعه مدلی در جهت شبیه سازی، نمایان سازی و پیش بینی رشد و گسترش تومور در وضعیت های مختلف سرطان تخمدان مطابق با سیستم TNM و همچنین فرآیند متاستاز سرطان تخمدان بود.

نتیجه گیری: توسعه و بهره گیری از مدل های سرطان تخمدان در وضعیت های مختلف سرطان می تواند با فراهم آوردن امکان مطالعه و بررسی بیشتر، منجر به پیش بینی بهتر توالی رشد و رفتار تومور و انتخاب گزینه درمان بهتر شود.

کلیدواژه ها: سرطان تخمدان، سیستم TNM، مدل سازی سرطان تخمدان، شبیه سازی سرطان تخمدان

• ارجاع: آزادی مهسا، رحمان آرش، شاه محمدی فرشته. مدل سازی و شبیه سازی سرطان تخمدان و رشد و گسترش تومور در وضعیت های متفاوت سرطان تخمدان طبق سیستم TNM
مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۴۰۰؛ ۸(۱): ۵۴-۴۲.

۱. کارشناس ارشد مهندسی کامپیوتر، گروه مهندسی کامپیوتر، دانشکده فنی مهندسی، واحد رودهن، دانشگاه آزاد اسلامی، رودهن، ایران

۲. دکترای مهندسی کامپیوتر، استادیار، گروه مهندسی کامپیوتر، دانشکده فنی مهندسی، واحد رودهن، دانشگاه آزاد اسلامی، رودهن، ایران

۳. متخصص زنان و زایمان، استادیار، گروه زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: آرش رحمان

آدرس: رودهن، مجتمع دانشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد رودهن، دانشکده فنی مهندسی، گروه مهندسی کامپیوتر

• Email: arahman@riau.ac.ir

• شماره تماس: ۰۲۱۷۶۵۰۹۳۲۷

مقدمه

امروزه درمان سرطان به یک مسئله چالش برانگیز در طب تبدیل شده است. تومورهای سرطانی نتیجه تقسیم سلولی کنترل نشده و بدون برنامه ریزی هستند. سرطان تخمدان به علت تغییرات بدخیم سلول های تخمدان ایجاد می شود. این بیماری منجر به ایجاد سلول های غیرعادی می شود که توانایی حمله یا گسترش به دیگر بخش های بدن را دارند. در میان سرطان های دستگاه تناسلی زنان، سرطان تخمدان دومین رتبه را از نظر شیوع و پنجمین رتبه را از نظر مرگومیر دارد [۱]. در مطالعات مختلف، سرطان به عنوان یک سیستم بیولوژیکی انتخاب شده است که دارای مجموعه ای از خصوصیات است، پس می توان با ارائه یک مدل از آن سیستم به انجام مدل سازی پرداخت و کمک فراوانی به مطالعه، بررسی و پیش بینی پدیده های مرتبط با رشد و گسترش سرطان نمود [۲].

در پژوهش Zhang و همکاران [۳]، مدل سازی مبتنی بر عامل برای شبیه سازی سرطان تخمدان با در نظر گرفتن نقش مسیر پیام رسان (STAT3 (Signaling pathway (Signal transducer and activator of transcription 3) ارائه شده است. هدف از این پژوهش بررسی تأثیر مسیر پیام رسان STAT3 (STAT3 یک فاکتور رونویسی (Transcription factors) است که در انسان توسط ژن STAT3 کدگذاری می شود. با فعال شدن ژن STAT3 در بدن پروتئینی به نام STAT3 حاصل می شود که این پروتئین خواص ضد آپوپتوز و خاصیت تحریک کنندگی برای رشد دارد [۴]) بر روی فنوتیپ سلول های سرطانی تحت تحریک سیتوکین اینترلوکین-۶ (IL-6) می باشد. نتایج شبیه سازی نشان داد که سلول های سرطانی تخمدان با یک مسیر پیام رسان STAT3 تحریک شده دارای نرخ بقای بالا و مقاومت دارویی هستند.

پژوهش Li و همکاران [۵] به ارائه یک مدل اپیدمیولوژیک برای پیش بینی ریسک ابتلاء به سرطان تخمدان در اروپا پرداخته است. نتایج مدل سازی در این پژوهش، نشان داد که افزایش خطر ابتلاء به سرطان تخمدان در زنانی که به سن یائسگی رسیده اند و مدت زمان طولانی تری از هورمون درمانی جایگزین استفاده کرده اند و همچنین شاخص توده بدنی (شاخص توده بدنی یا BMI (Body mass index) سنجشی آماری برای مقایسه وزن و قد یک فرد است. در واقع BMI سنجش میزان چاقی را اندازه گیری نمی کند، بلکه ابزاری

مناسب است تا سلامت وزن فرد با توجه به قدش تخمین زده شود) بالاتری دارند وجود دارد. همچنین در این پژوهش پیشنهاد شده است که به منظور بهبود توانایی پیش بینی مدل، بیومارکرهای دیگری نیز به مدل اضافه شوند و تأثیر آنها بررسی شود.

در پژوهش Kohandel و همکاران [۶] به منظور بهبود استراتژی های درمان، یک مدل ریاضی برای درمان سرطان تخمدان که شامل رشد تومور و همچنین اثرات درمان های شیمی درمانی و جراحی است، ارائه شده است. از نتایج مدل سازی صورت گرفته پیش بینی توالی مطلوب جراحی و شیمی درمانی در از بین بردن سلول های تومور می باشد.

پژوهش Rosner و همکاران [۷] به ارزیابی روش ها و رویکردها برای جمع بندی خطر ابتلاء به سرطان تخمدان پرداخته است. نتایج نشان دهنده آن است که سن شروع یائسگی به طور مستقیم با خطر ابتلاء به سرطان تخمدان ارتباط دارد و استفاده از داروهای ضد بارداری خوراکی برای ۵ سال قبل از سن ۳۰ سالگی، خطر ابتلاء به سرطان تخمدان را تا ۳۷ درصد کاهش می دهد. از این مدل می توان در شناسایی زنانی که در معرض خطر ابتلاء به سرطان تخمدان هستند، به منظور انجام آزمایش های پیشگیرانه استفاده کرد.

پژوهش Botesteanu و همکاران [۸] با بیان این مطلب که سرطان پستان شایع ترین بدخیمی زنان و سرطان تخمدان کشنده ترین بدخیمی زنان در ایالات متحده است، با جمع آوری داده های بالینی شناخته شده در مورد پیشرفت و درمان سرطان های پستان و تخمدان، به مدل های ریاضی سرطان های پستان و تخمدان پرداخته است. در این پژوهش تأکید شده است که هدف اصلی هر مطالعه ریاضی در مورد سرطان های زنان باید پرداختن به سؤالات مرتبط بالینی باشد.

در پژوهش Botesteanu و همکاران [۹] به مدل سازی دینامیکی از پیشرفت سرطان سرور تخمدان درجه بالا یا HGSOC (High-grade serous ovarian cancer) به منظور غربالگری و تشخیص زودهنگام پرداخته شده است. نتایج این مدل سازی زمان بندی پیشرفت HGSOC را شامل می گردد.

پژوهش Kozłowska و همکاران [۱۰] مطرح نموده است که مدل سازی ریاضی پاسخ به شیمی درمانی و ترکیبات دارویی را در سرطان تخمدان پیش بینی می کند. در این پژوهش یک مدل جامع ریاضی تصادفی و یک رویکرد شبیه ساز برای

توصیف مقاومت به پلاتین و درمان استاندارد مراقبت (SOC: Standard-of-Care) در HG SOC ارائه شده است. مدل ریاضی و چارچوب شبیه سازی ارائه شده در این پژوهش، ارزیابی سریع و دقیق مزایای (سود) یک داروی هدفمند یا درمان ترکیبی را در بیماران مجازی قبل از آزمایش های بالینی امکان پذیر می سازد.

در پژوهش Gu و همکاران [۱۱] سرطان سرور تخرمان با درجه بدخیمی بالا به عنوان شایع ترین نوع سرطان تخرمان مطرح شده است که بدترین پیش آگهی (پیش بینی) را دارد. در این پژوهش از مدل های محاسباتی برای شبیه سازی پویایی پیشرفت HG-SOC با درمان های مختلف استفاده شده و یک چارچوب ریاضی برای پیش بینی تکامل مقاومت در برابر شیمی درمانی ایجاد شده است. مدل توسعه یافته پیش بینی می کند که با سنجش های کاملاً حساس، تشخیص زودهنگام می تواند زمان بقاء را بهبود بخشد و شانس درمان را افزایش دهد، زیرا تشخیص زودتر، تعداد سلول های مقاوم به شیمی درمانی را کاهش می دهد و موجب بهبود روند شیمی درمانی می شود.

در پژوهش صفدری و همکاران [۱] مدل سازی تصمیم برای تشخیص و غربالگری سرطان اپی تلایل تخرمان مطرح شده است. هدف این مطالعه بررسی و استخراج فاکتورهای مؤثر در پیش بینی و تشخیص این نوع از سرطان در قالب مدل درخت تصمیم به قصد تسهیل تشخیص در حوزه سرطان تخرمان بود. در مقاله رخس و جعفریه [۱۲] مدل سازی تومورهای سرطان تخرمان با استفاده از اتوماتای سلولی مطرح شده است. در این پژوهش تلاش شده است تا رشد تومورهای کروی، پایداری و ناپایداری رشد نوسانی تومور، تومورهای ایجاد شده در سیستم عصبی و نفوذ در تومور به وسیله گلبول های سفید (لنفوسیت ها) بررسی شود که این بررسی علاوه بر حالت آزمایشگاهی، به وسیله مدل اتوماتای سلولی به حالت دینامیک، می تواند مکان سلول های محافظ و لنفوسیت های نوع T را مشخص نموده تا بیشتر برای جذب تومور سرطانی و از میان بردن آن فعالیت نمایند.

در پژوهش های انجام گرفته فوق، وضعیت اولیه مربوط به تومور طبق سیستم (Tumor Node Metastasis) TNM

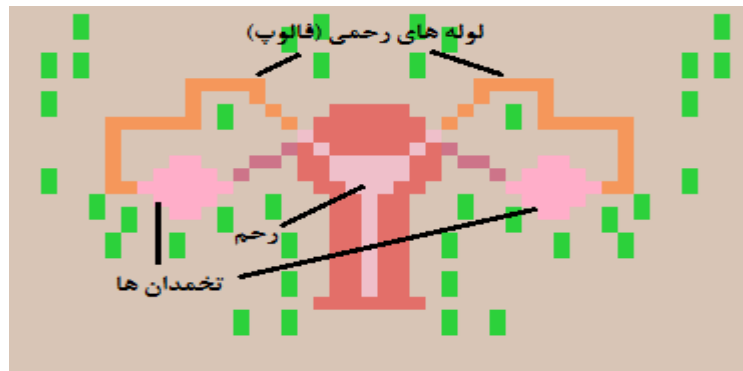
که در بیماران مختلف متفاوت می باشد، در نظر گرفته نشده است. همچنین، سرطان تخرمان در مراحل بالاتر موجب متاستاز به بافت، اندام و غده های اطراف تخرمان می شود؛ مدل سازی فرآیند متاستاز سرطان تخرمان در مدل سازی های انجام شده در گذشته، چندان مورد توجه قرار نگرفته است. هدف این پژوهش این بود که رشد و گسترش تومور در وضعیت های مختلف سرطان تخرمان مطابق با سیستم TNM و همچنین فرآیند متاستاز سرطان تخرمان، با مدل سازی و شبیه سازی بررسی شود.

روش

در این تحقیق، از روش مدل سازی و شبیه سازی و مطالعات کتابخانه ای استفاده شد. برای انجام کار در ابتدا به طراحی و مدل سازی آناتومی تخرمان، لوله های فالوپ، رحم، گره های لنفاوی اطراف تخرمان ها، کبد و طحال پرداخته شد. در مرحله بعد وضعیت های مختلف سرطان تخرمان طبق سیستم TNM (مخفف تومور (T)، غده (N) و متاستاز (M)، که پزشکان به منظور تعیین مرحله سرطان، از این سیستم استفاده می کنند: سائز و گسترش توده سرطانی (تومور اولیه) چقدر است (تومور، T)؟ آیا غدد لنفاوی منطقه ای درگیر شده اند (غده یا گره، N)؟ آیا سرطان به سایر نقاط بدن متاستاز داده است (وجود و یا عدم وجود متاستاز دور) (متاستاز، M)؟ [۱۳] مدل سازی شد و با توجه به چگونگی گسترش سلول های سرطانی (طبق پژوهش [۱۴])، رشد و گسترش تومور در هر یک از وضعیت ها مورد بررسی قرار گرفت. برای انجام مدل سازی و شبیه سازی از ابزار نرم افزاری NetLogo [۱۵] استفاده شد.

طراحی و مدل سازی آناتومی تخرمان، لوله های فالوپ، رحم، گره های لنفاوی اطراف تخرمان ها، کبد، ریه و طحال

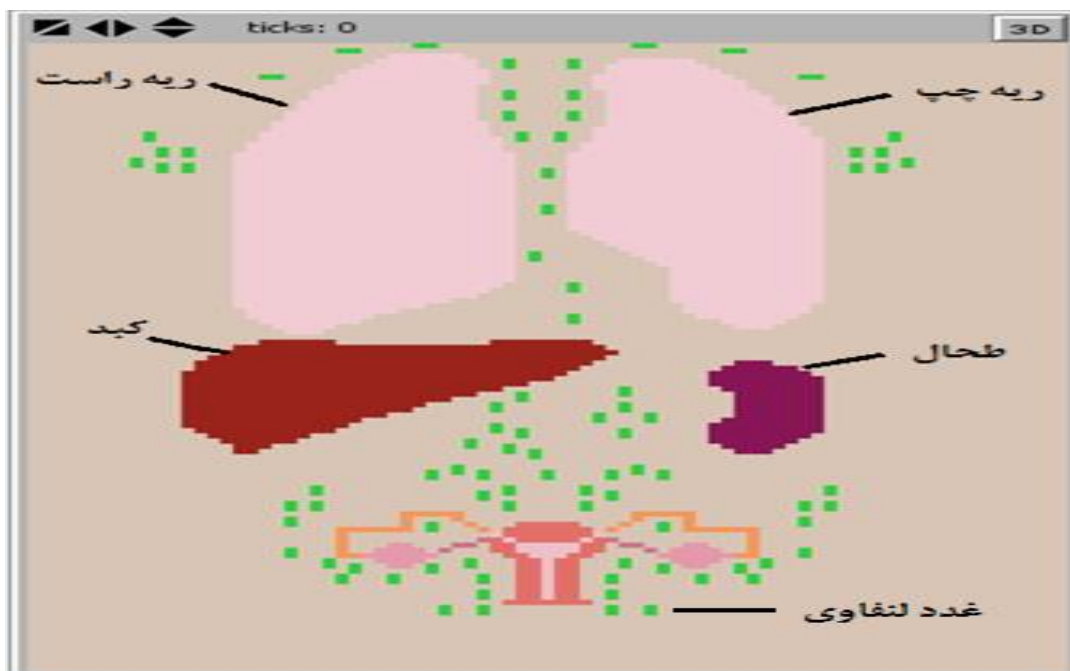
تخرمان ها در طرفین رحم در حفره لگن قرار دارند. لوله های فالوپ (لوله های رحمی) نیز آن ها را به رحم وصل می کند. با استفاده از ابزار نرم افزار NetLogo [۱۵] آناتومی تخرمان، لوله های فالوپ و رحم مطابق با شکل ۱ طراحی و مدل سازی شد.



شکل ۱: طراحی و مدل سازی آناتومی تخمدان، لوله های فالوپ و رحم

در مدل سازی تلاش شد که آناتومی طحال، ریه، کبد و غدد لنفاوی نیز مطابق با شکل ۲ مدل سازی شود.

از آنجایی که سرطان تخمدان در مرحله (Stage) های بالاتر به بافت و اندام های دیگر از جمله طحال، ریه، کبد و غدد لنفاوی اطراف تخمدان و اطراف رحم و ریه، متاستاز می دهد؛ بنابراین



شکل ۲: طراحی و مدل سازی آناتومی تخمدان، لوله های فالوپ، رحم، گره های لنفاوی اطراف تخمدان ها، کبد، ریه و طحال

وضعیت بیماران مبتلا به سرطان با هم تفاوت دارد و به عواملی مانند نحوه توسعه و پیشرفت تومور، میزان درگیری غدد لنفاوی و متاستاز به بافت و اندام های دور دست بستگی دارد. تعیین مرحله سرطان، در تصمیم گیری های مربوط به درمان به پزشک کمک می کند [۱۶].

سرطان تخمدان دارای ۴ مرحله (Stage) می باشد، هر کدام از این مراحل به بخش های دیگری نیز تقسیم بندی می شوند که در جدول ۱ ارائه شده اند.

فضایی که در آن به انجام مدل سازی پرداخته شد شامل ۱۲۰ سطر و ۸۰ ستون بود که در مجموع دارای ۹۶۰۰ سلول بود. هر سلول در این مدل سازی بیانگر سایز ۰/۵ سانتی متر و معادل ۳۹۴ سلول اپیتلیال بود.

مدل سازی رشد و گسترش تومور در وضعیت های مختلف سرطان تخمدان

جدول ۱: مراحل مختلف سرطان تخمدان [۱۷، ۱۸]

مرحله ۱ (Stage I)			
IA	سرطان محدود به یک تخمدان است (تومور به یک تخمدان محدود شده است).		
IB	سرطان در دو تخمدان قرار دارد (تومور به هر دو تخمدان محدود شده است).		
IC	تومور در یکی از تخمدان‌ها یا هر دوی آن‌ها و همچنین در سطح یک تخمدان وجود دارد.		
مرحله ۲ (Stage II)			
IIA	توسعه سرطان به لوله‌های فالوپ یا رحم		
IIB	توسعه سرطان به بافت لگن		
مرحله ۳ (Stage III)			
IIIA ¹	IIIA1	IIIA1(i)	گره‌های لنفاوی به میزان کوچک‌تر یا مساوی یک سانتی‌متر درگیر سلول‌های سرطانی شده‌اند (N1a)
		IIIA1(ii)	گره‌های لنفاوی به میزان بیشتر از یک سانتی‌متر درگیر سلول‌های سرطانی شده‌اند (N1b).
	IIIA2		سرطان در یک یا هر دو تخمدان یا لوله‌های فالوپی قرار دارد و به صفاق خارج لگن (بالتر از لبه لگن) گسترش پیدا کرده است، گره‌های لنفاوی (رتروپریتونال) نیز ممکن است درگیر سلول‌های سرطانی شده باشند یا نشده باشند (N1 / N0).
IIIB			تومور در یک یا هر دو تخمدان وجود دارد و روی شکم (صفاق ^۲) هم گسترش یافته است (متاستاز صفاقی ماکروسکوپی فراتر از لگن تا ۲ سانتی‌متر در بزرگ‌ترین اندازه). با یا بدون متاستاز به غدد لنفاوی رتروپریتونال
IIIC			تومور روی شکم (صفاق) گسترش یافته است (متاستاز صفاقی ماکروسکوپی فراتر از لگن بیش از ۲ سانتی‌متر در بزرگ‌ترین اندازه) و ممکن است متاستاز سطحی کبد یا طحال نیز در این حالت رخ دهد (اما به داخل کبد یا طحال گسترش نیافته است).
			گره‌های لنفاوی کشاله ران یا گره‌های لنفاوی رتروپریتون نیز ممکن است درگیر سلول‌های سرطانی شده باشند یا نشده باشند (N0 / N1).
مرحله ۴ (Stage IV)			
IVA	سرطان علاوه بر این که در تخمدان وجود دارد و هر گسترشی (محدوده‌ای) می‌تواند داشته باشد (any T) موجب ایجاد مایع در ریه نیز شده است (پلورال افیوژن با سیتولوژی مثبت).		
IVB	سرطان علاوه بر این که در تخمدان وجود دارد و هر گسترشی (محدوده‌ای) می‌تواند داشته باشد (any T) به کبد، طحال و لنف (گره‌های لنفاوی شامل حالت‌های N0، N1، N2 می‌باشد) نیز گسترش پیدا کرده است (متاستاز به اندام‌های خارج شکمی).		
۱. IIIA به IIIA1 و IIIA2 تقسیم‌بندی می‌شود، IIIA1 نیز به دو بخش IIIA1(i) و IIIA1(ii) تقسیم‌بندی می‌شود.			
۲. یک لایه نازک از بافت پوشش در داخل شکم که بسیاری از ارگان‌ها در آن وجود دارد.			

۱. IIIA به IIIA1 و IIIA2 تقسیم‌بندی می‌شود، IIIA1 نیز به دو بخش IIIA1(i) و IIIA1(ii) تقسیم‌بندی می‌شود.
 ۲. یک لایه نازک از بافت پوشش در داخل شکم که بسیاری از ارگان‌ها در آن وجود دارد.

چهار مرحله ارائه شده در جدول ۱، وضعیت‌های مختلفی را
 برای بیماران طبق سیستم TNM ایجاد می‌کند که در جدول

جدول ۲: وضعیت‌های مختلف سرطان تخمدان [۱۷]

شماره وضعیت	نام وضعیت
۱	T1aN0M0
۲	T1bN0M0
۳	T1cN0M0
۴	T2aN0M0
۵	T2bN0M0
۶	T1N1aM0
۷	T1N1bM0
۸	T2N1aM0
۹	T2N1bM0
۱۰	T3a2N0M0
۱۱	T3a2N1M0
۱۲	T3bN0M0
۱۳	T3cN0M0
۱۴	T3cN1M0
۱۵	Any T, Any N, M1a
۱۶	Any T, Any N, M1b

لازم به ذکر است N ابتدای کلمه Node به معنی گره است (گره لنفاوی). NO؛ بدین معنی می باشد که گره های لنفاوی درگیر سلول های سرطانی نشده اند. N1؛ بدین معنی است گره های لنفاوی درگیر سلول های سرطانی شده اند.

با توجه به درجه بندی (درجه بندی پایین و درجه بندی بالا) و مرحله بندی تومور، مدت زمان دو برابر شدن سایز تومور (رشد و تکثیر سلول های سرطانی) متفاوت خواهد بود؛ بنابراین علاوه بر تعیین وضعیت تومور به عنوان ورودی مدل، درجه بندی و مرحله بندی تومور نیز باید مشخص باشد.

درجه بندی های مختلف تومور تخمدان در مراجع متفاوت به دو صورت درجه پایین (Low-grade) و درجه بالا (High-grade) می باشد. درجه بندی Low-grade (درجه پایین) مربوط به مرحله اولیه (Early stage) (وضعیت ۱ تا ۵ ارائه

شده در جدول ۲) و درجه بندی High-grade (درجه بالا) مربوط به مرحله پیشرفته (Advanced stage) (وضعیت ۶ تا ۱۶ ارائه شده در جدول ۲) می باشد [۱۹]. به بیان دیگر بیماری در Early stage (مرحله اولیه) می باشند، دارای درجه بندی پایین یا Low-grade می باشند و بیماری که در Advanced stage (مرحله پیشرفته) می باشند، دارای درجه بندی بالا یا High-grade می باشند.

قابلیت رشد و گسترش تومور با توجه به مرحله بندی و درجه بندی تومور و مطابق با جدول ۳ در توسعه مدل لحاظ شد؛ بنابراین هر کدام از وضعیت های سرطان تخمدان که در جدول ۲ ارائه شده است، می تواند در مدل انتخاب و رشد و گسترش تومور مشاهده شود.

جدول ۳: میانگین زمان دو برابر شدن سایز تومور (بر حسب روز) با توجه به مرحله بندی و درجه بندی تومور [۱۴]

مرحله بندی تومور	مدت زمان دو برابر شدن سایز تومور
مرحله اولیه (Early stage)	تقریباً هر چهار ماه (۱۲۰ روز)
مرحله پیشرفته (Late stage (Advanced stage))	تقریباً هر دو و نیم ماه (۷۵ روز)

نتایج

نتایج مربوط به آزمایش هایی که مرتبط با وضعیت اول سرطان تخمدان (T1aN0M0) و وضعیت شانزدهم سرطان تخمدان (Any T, Any N, M1b) می باشند، به عنوان نمونه در این قسمت ارائه شده است.

چنانچه در مدل توسعه یافته گزینه T1aN0M0 انتخاب شود، توموری به شکل مربع به سایز نیم سانتی متر که شامل یک سلول در این فضا و به رنگ آبی می باشد، به طور تصادفی در تخمدان راست و یا تخمدان چپ شکل خواهد گرفت. رشد تومور در این وضعیت پس از اجرا در زمان های مختلف در هر دو تخمدان بررسی شد. یافته ها در جدول ۴ برای حالتی که تومور در تخمدان راست وجود دارد، نشان داده شده است. در شبیه سازی، رشد تومور تا زمانی ادامه پیدا می کند که سایز

تومور کوچک تر یا مساوی ۱۰/۷ سانتی متر باشد.

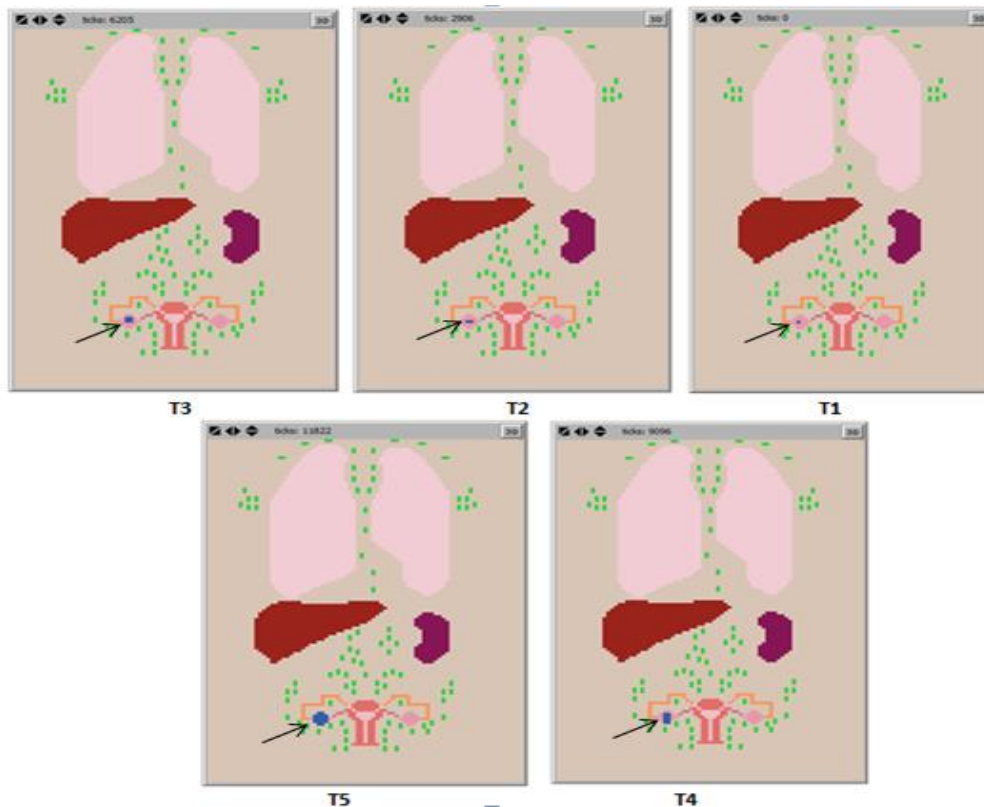
میانگین سایز تومورهای تخمدان در مرحله بندی ابتدایی (مراحل ۱ و ۲)، ۱۰/۷ سانتی متر و در مرحله بندی پیشرفته (مراحل ۳ و ۴)، ۴/۸ سانتی متر می باشد [۲۰]. بر این مبنا در شبیه سازی صورت گرفته در این پژوهش نیز رشد تومور در مرحله بندی Early stage تا ۱۰/۷ سانتی متر و رشد تومور در مرحله بندی Advanced stage تا ۴/۸ سانتی متر ادامه می یابد. لازم به ذکر است که این مقادیر در مدل توسعه یافته قابل تغییر و تنظیم می باشد، بدین معنی که رشد تومور می تواند تا سایز بیشتری ادامه یابد، لکن مقادیر مبنا در شبیه سازی، میانگین سایزهای به دست آمده از آزمایش های بالینی مطالعه Horvath و همکاران [۲۰] است.

جدول ۴: یافته‌های رشد تومور در وضعیت اول و در تخمدان راست

نام وضعیت	درجه بندی	مرحله بندی	زمان (t)	سایز تومور (x)
T1aN0M0	درجه پایین (Low-grade)	مرحله اولیه (Early stage)	t1 = زمان اولیه	x1 = ۰/۵ سانتی‌متر
			t2 = پس از ۱۲۰ روز	x2 = ۱ سانتی‌متر
			t3 = پس از ۲۴۰ روز	x3 = ۲ سانتی‌متر
			t4 = پس از ۳۶۰ روز	x4 = ۴ سانتی‌متر
			t5 = پس از ۴۸۰ روز	x5 = ۸ سانتی‌متر

همان‌طور که در جدول ۴ مشاهده گردید، زمانی که وضعیت مربوط به بیمار T1aN0M0 باشد، چون این وضعیت مربوط به مرحله‌بندی ابتدایی (مرحله ۱) سرطان تخمدان است، پس از هر ۱۲۰ روز سایز تومور دو برابر می‌شود (جدول ۳).

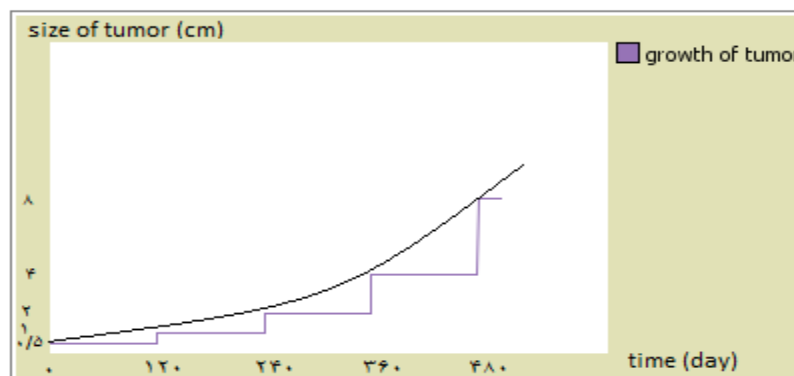
شبیه‌سازی وضعیت T1aN0M0 برای حالتی که تومور در تخمدان راست باشد، در زمان‌های مختلف، به ترتیب از راست به چپ در نماهای مختلف شکل ۳ ارائه شده است.



شکل ۳: نماهای مختلف از شبیه‌سازی رشد و گسترش تومور در وضعیت T1aN0M0، تومور در تخمدان راست

همان‌طور که در شکل ۳ ملاحظه شد، در زمان t5 یعنی بعد از گذشت ۴۸۰ روز، تعداد سلول محیط در تخمدان راست که معادل توموری به سایز ۸ سانتی‌متر است، به رنگ آبی می‌باشد. غده‌های لنفاوی نیز در این وضعیت چون هنوز درگیر سلول‌های سرطانی نشده‌اند، به رنگ سبز می‌باشند. همچنین در این وضعیت سلول‌های سرطانی موجود در تخمدان به

اندام‌های دیگر گسترش پیدا نکرده و متاستاز نداده است؛ بنابراین سلول‌های سرطانی در دیگر اندام‌ها مشاهده نمی‌شود. در شکل ۴ خروجی‌ای از مدل که مربوط به شبیه‌سازی چگونگی رشد و گسترش تومور در وضعیت T1aN0M0 می‌باشد، ارائه شده است.



شکل ۴: نمودار رشد و گسترش تومور در وضعیت T1aN0M0 (بدون انجام درمان)

همان طور که در شکل ۴ مشاهده می شود، زمانی که روش های درمانی از جمله شیمی درمانی، جراحی و ... برای جلوگیری از رشد و پیشرفت تومور صورت نپذیرد، سایز تومور به صورت صعودی افزایش پیدا خواهد کرد. چنانچه در مدل گزینه Any T, Any N, M1b (وضعیت شانزدهم) انتخاب شود، توموری که در این وضعیت در مدل مشاهده می شود، حالت های مختلفی دارد؛ حالت هایی تصادفی که در هر بار اجرا در شبیه سازی آشکار خواهد شد (به عنوان مثال): ۱- تومور در داخل تخمدان راست و لوله های فالوپی قرار دارد و همچنین به کبد و طحال نیز متاستاز داده است و شش غده لنفاوی درگیر سلول های سرطانی شده است، ۲- تومور در داخل تخمدان راست قرار دارد و همچنین به کبد و طحال نیز متاستاز داده است و یک غده لنفاوی درگیر سلول های سرطانی شده است، زمانی ادامه پیدا می کند که سایز تومور کوچک تر یا مساوی ۴/۸ سانتی متر باشد.

همان طور که در شکل ۴ مشاهده می شود، زمانی که روش های درمانی از جمله شیمی درمانی، جراحی و ... برای جلوگیری از رشد و پیشرفت تومور صورت نپذیرد، سایز تومور به صورت صعودی افزایش پیدا خواهد کرد.

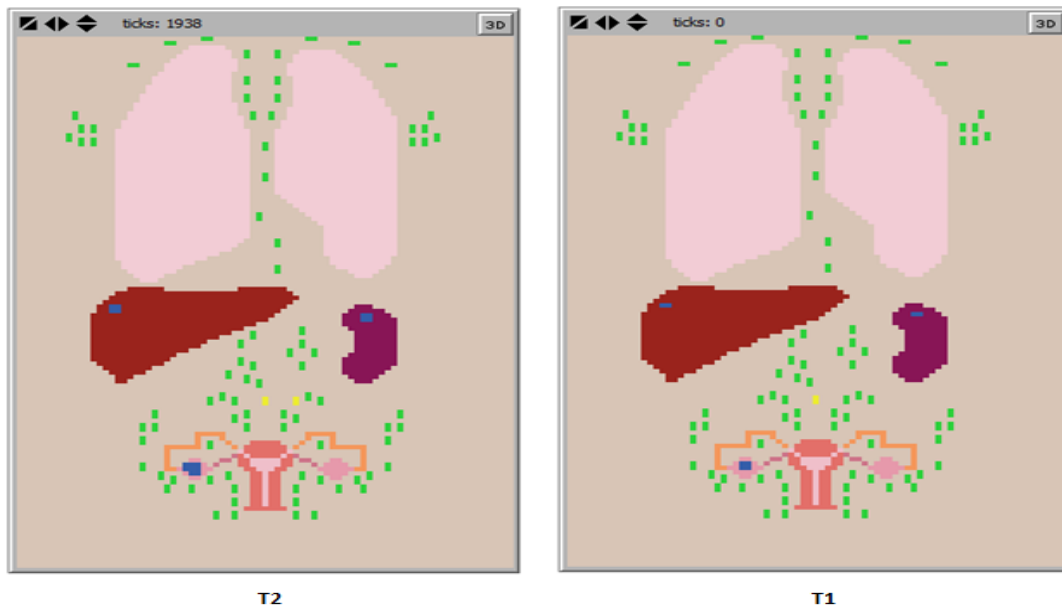
چنانچه در مدل گزینه Any T, Any N, M1b (وضعیت شانزدهم) انتخاب شود، توموری که در این وضعیت در مدل مشاهده می شود، حالت های مختلفی دارد؛ حالت هایی تصادفی که در هر بار اجرا در شبیه سازی آشکار خواهد شد (به عنوان مثال): ۱- تومور در داخل تخمدان راست و لوله های فالوپی قرار دارد و همچنین به کبد و طحال نیز متاستاز داده است و شش غده لنفاوی درگیر سلول های سرطانی شده است، ۲- تومور در داخل تخمدان راست قرار دارد و همچنین به کبد و طحال نیز متاستاز داده است و یک غده لنفاوی درگیر

جدول ۵: یافته های رشد تومور در وضعیت Any T, Any N, M1b (حالتی که تومور در داخل تخمدان راست قرار دارد و همچنین به کبد و طحال نیز متاستاز داده است و یک غده لنفاوی درگیر سلول های سرطانی شده است)

نام وضعیت	درجه بندی	مرحله بندی	زمان (t)	سایز تومور در تخمدان (x)	سایز تومور در طحال (y)	سایز تومور در کبد (z)
Any T, Any N, M1b	درجه بالا (High- grade)	مرحله پیشرفته (Advanced stage)	t ₁ = زمان اولیه	x ₁ = ۲ سانتی متر و یک غده لنفاوی به رنگ زرد پررنگ	y ₁ = ۱ سانتی متر	z ₁ = ۱ سانتی متر
			t ₂ = ۷۵ روز پس از	x ₂ = ۴ سانتی متر و دو غده لنفاوی به رنگ زرد پررنگ	y ₂ = ۲ سانتی متر	z ₂ = ۲ سانتی متر

شبیه‌سازی وضعیت Any T, Any N, M1b برای حالتی که تومور در داخل تخمدان راست قرار دارد و همچنین به کبد و طحال نیز متاستاز داده است و یک غده لنفاوی درگیر سلول‌های سرطانی شده است، در زمان‌های مختلف، به ترتیب از راست به چپ در نماهای مختلف شکل ۵ ارائه شده است.

زمانی که وضعیت مربوط به بیمار Any T, Any N, M1b باشد، چون این وضعیت مربوط به مرحله پیشرفته (مرحله ۴) سرطان تخمدان می‌باشد، پس با توجه به جدول ۳، پس از هر ۷۵ روز تعداد سلول‌های سرطانی در هر تخمدان و همچنین در کبد، طحال و غدد لنفاوی دو برابر می‌شود.



شکل ۵: شبیه‌سازی رشد و گسترش تومور در وضعیت Any T, Any N, M1b (در حالتی که تومور در داخل تخمدان راست قرار دارد و همچنین به کبد و طحال نیز متاستاز داده است و یک غده لنفاوی درگیر سلول‌های سرطانی شده است)

در زمان‌های دو برابر شدن تومورهای انسانی تفاوت قابل توجهی وجود دارد [۲۱]. برخی از فاکتورها نرخ رشد تومور را تحت تأثیر قرار می‌دهند. به عنوان مثال، تومورهای مرحله پیشرفته با سرعت بیشتری نسبت به تومورهای مرحله اولیه رشد می‌کنند و ضایعات متاستاتیک به طور کلی زمان دو برابر شدن سریع‌تری نسبت به ضایعات اولیه دارند [۲۲].

نوع بافت‌شناسی نیز می‌تواند بر نرخ رشد تومور تأثیر بگذارد. لنفوم‌ها و تومورهای بدخیم مزانشیمی تومورهایی نسبتاً سریع در حال رشد هستند و زمان دو برابر شدن ۴۰-۲۰ روز را دارند، در حالی که آدنوکارسینوم‌ها و کارسینوم‌های سنگفرشی با سرعت کمتری رشد می‌کنند و زمان دو برابر شدن ۱۵۰-۵۰ روز دارند [۲۲].

داده‌های مربوط به نرخ رشد سرطان تخمدان کمیاب می‌باشد [۲۲]. در پژوهش Han و همکاران [۲۳] میانگین زمان دو برابر شدن CA125 (دو برابر شدن تومور تخمدان) (پس از مرحله اول شیمی‌درمانی)، ۴۰ روز گزارش شده است. Brown و

همان‌طور که در شکل ۵ ملاحظه می‌شود، در زمان T2 یعنی بعد از گذشت ۷۵ روز، تعداد ۸ سلول در تخمدان راست، تعداد ۴ سلول در کبد و تعداد ۴ سلول در طحال به رنگ آبی پررنگ می‌باشد و دو غده لنفاوی نیز به طور کامل درگیر سلول‌های سرطانی شده‌اند. همان‌طور که در شکل ۵ مشاهده می‌شود، در این وضعیت سرطان به اندام‌های دوردست از جمله کبد و طحال متاستاز داده است.

توضیح این که در مدل توسعه یافته، غدد لنفاوی به صورت مستطیل‌های سبز رنگ نشان داده شده‌اند (هر غده لنفاوی که هنوز درگیر سلول‌های سرطانی نشده است، به رنگ سبز می‌باشد). زمانی که غده لنفاوی درگیر سلول‌های سرطانی شود، با رنگ زرد پررنگ نشان داده می‌شود.

بحث و نتیجه‌گیری

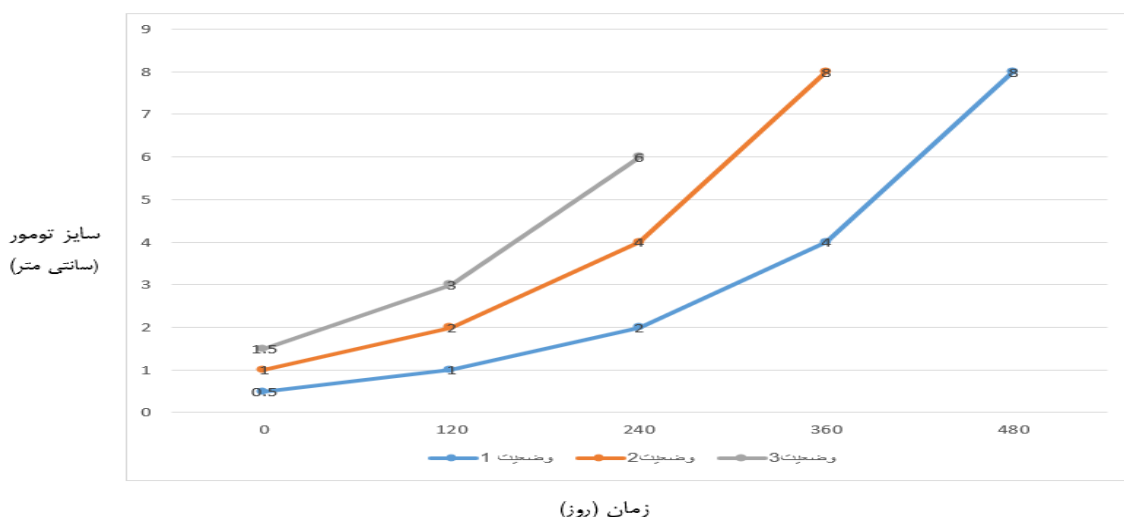
زمان دو برابر شدن تومور انسان (Doubling time)، مدت‌زمانی است که در آن اندازه تومور (توده) دو برابر می‌شود.

در پژوهش Na و همکاران [۲۲] طول ابتدایی تومور بیمار ۴۳ ساله در تاریخ ۳۰ سپتامبر، ۴/۵ سانتی متر بوده و پس از ۷۰ روز (۹ دسامبر) ۷/۹ سانتی متر شده است و اشاره شده که بیمار دارای درجه بندی رشد خیلی سریع (درجه بالا) (very High grade) rapidly growing)) می باشد؛ لذا ابتدا سایز ثانویه تومور بر مبنای نتایج مدل (توسعه یافته در این پژوهش) پس از ۷۰ روز محاسبه شد که ۸/۷ سانتی متر بود و سپس اختلاف این سایز با سایز ثانویه تومور در پژوهش Na و همکاران [۲۲] که ۷/۹ سانتی متر بود، محاسبه شد که (این اختلاف) $0.8 - 7/9 = 0.1$ سانتی متر بود.

در شکل ۶ نمودار رشد تومور مربوط به وضعیت های ۱ تا ۳ سرطان تخمدان که داده های آن مستخرج از مدل توسعه یافته است، قابل مشاهده است. افزایش نسبی (مقایسه ای) اندازه تومور حکایت از آن دارد که اگر فاصله بین یک ناهنجاری تشخیص داده شده و درمان طولانی تر شود، تومور اندازه قابل توجهی رشد و یا پیشرفت خواهد کرد. این مورد همچنین اهمیت تشخیص زودهنگام تومور را نیز آشکار می سازد. این نتیجه در پژوهش Pavlik [۲۴] (شکل ۲ و توضیحات مرتبط با آن در مقاله Pavlik [۲۴]) نیز به نحوی بیان شده است. مقایسه هر دو نتیجه حکایت از آن دارد که رفتار مدل توسعه یافته در این پژوهش قابل قبول است.

Palmer [۱۴] با استفاده از روش مونت کارلو زمان دو برابر شدن سایز تومور در سرطان تخمدان سرور مرحله اولیه (Early stage) را تقریباً هر ۴ ماه و مرحله پیشرفته (Late stage) را تقریباً هر ۲/۵ ماه تخمین زده اند. با توجه به این که چگونگی رشد تومور در مراحل (Stages) مختلف متفاوت می باشد (رشد تومور در Late stage سریع تر از Early stage است)، لذا سعی شد تا در انجام مدل سازی از نتایج مستخرج از پژوهشی استفاده گردد که این مهم را به تفکیک و نسبتاً مشخص تر پوشش دهد؛ بنابراین در مدل توسعه یافته، از نتایج پژوهش Brown و Palmer [۱۴] استفاده شد که در آن میانگین مدت زمان دو برابر شدن سایز تومور برای مراحل مختلف به تفکیک و نسبتاً مشخص تر ارائه شده است.

مقایسه رفتار مدل توسعه یافته در ارتباط با زمان دو برابر شدن سایز تومور با اطلاعات ارائه شده در پژوهش Na و همکاران [۲۲] که به بررسی سرعت رشد تومور مربوط به یک بیمار مبتلا به سرطان تخمدان پرداخته و در این رابطه به اندازه گیری سایز تومور با استفاده از روش های تصویربرداری در دو زمان متفاوت اقدام نموده است، نشان می دهد که رفتار مدل توسعه یافته در این پژوهش (در ارتباط با زمان دو برابر شدن سایز تومور) قابل قبول است.



شکل ۶: نمودار رشد تومور مربوط به وضعیت های ۱ تا ۳ سرطان تخمدان ترسیم شده با استفاده از داده های مستخرج از مدل توسعه یافته

تحقیقات بیشتری است. این پژوهش با هدف مدل سازی و بررسی رشد و گسترش تومور در وضعیت های مختلف سرطان

درمان سرطان در طول سال ها توسعه یافته است، با این حال تمام بیماران به درمان ها پاسخ نمی دهند؛ بنابراین نیازمند انجام

از انتظار نیست که بتواند زمان بقای بیمار را بهبود بخشیده و شانس درمان را افزایش دهد.

از جمله محدودیت‌های موجود در انجام این چنین پژوهش‌هایی، کمبود پژوهش‌های انجام شده معتبر مرتبط و مورد نیاز و مشکلات مربوط به امکان دسترسی به داده‌ها و دانش‌های بالینی مورد نیاز برای توسعه مدل‌ها و همچنین اعتبارسنجی مدل‌ها می‌باشد. در دسترس نبودن داده‌های مورد نیاز از جمله سبب دوم تومور مربوط به بیمار در شرایطی که هیچ‌گونه معالجه و درمانی انجام نداده باشد، از جمله این موارد (در این پژوهش) است؛ چراکه اکثر بیماران مبتلا به سرطان تخمدان، معمولاً پس از آگاهی از بیماری خود، تحت درمان‌های لازم قرار می‌گیرند.

پیشنهادهایی در ارتباط با کارهای آینده در زیر مطرح شده است که می‌تواند مورد توجه پژوهشگران و صاحب‌نظران قرار گیرد:

۱- مدل‌سازی کنترل رفتار تومور با مکانیزم شیمی‌درمانی به منظور بررسی تأثیر رژیم‌های دارویی در میزان نرخ پاسخ بیماران و کاهش سبب تومور

۲- بررسی نرخ بقای بیماران با کنترل فاکتورهای بیوشیمی

۳- علاوه بر فاکتورهای بیوشیمی، عوامل و متغیرهای دیگری که بر رشد تومور و متاستاز و نرخ بقای بیمار مؤثر هستند، (مانند پارامتر سن) در نظر گرفته شوند تا نتیجه‌گیری کامل‌تری حاصل شود.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافی توسط نویسندگان بیان نشده است.

تخمدان و همچنین بررسی فرآیند متاستاز سرطان تخمدان به بافت‌ها و اندام‌های دیگر انجام گرفت.

در پژوهش ابتدا به طراحی و مدل‌سازی آناتومی تخمدان، لوله‌های فالوپ، رحم، گره‌های لنفاوی اطراف تخمدان‌ها، کبد و طحال پرداخته شد. در مرحله بعد وضعیت‌های مختلف سرطان تخمدان طبق سیستم TNM، مدل‌سازی و شبیه‌سازی شد. با انتخاب هر کدام از این وضعیت‌ها (که شامل برخی حالات تصادفی نیز می‌باشند) در ورودی مدل، با توجه به چگونگی گسترش سلول‌های سرطانی، رشد و گسترش تومور در هر یک از وضعیت‌ها قابل مشاهده است. بدین ترتیب رفتار تومور در زمان‌های مختلف و در وضعیت و حالت‌های مختلف (با توجه به این که تومور فقط محدود به تخمدان است، یا به بافت‌های اطراف گسترش پیدا کرده است و یا این که به اندام‌های دوردست و غدد لنفاوی متاستاز داده است) قابل مشاهده و بررسی است.

این پژوهش توانست با توسعه مدل و انجام شبیه‌سازی، امکان مطالعه، مشاهده و پیش‌بینی رشد و گسترش تومور در وضعیت‌های مختلف سرطان تخمدان مطابق با سیستم TNM و همچنین فرآیند متاستاز سرطان تخمدان را فراهم نماید که در مدل‌سازی‌های انجام شده در گذشته چندان مورد توجه قرار نگرفته بود. توسعه و بهره‌گیری از مدل‌های سرطان تخمدان در وضعیت‌های مختلف سرطان می‌تواند با فراهم آوردن امکان مطالعه و بررسی بیشتر، منجر به پیش‌بینی بهتر توالی رشد و رفتار تومور و انتخاب گزینه درمان بهتر شود که در نتیجه دور

References

1. Safdari R, Shahmoradi L, Daneshvar M, Pourtorkan E, Gholamzadeh M. Decision Modeling for Diagnosis and Screening of Ovarian Epithelial Cancer. Payavard Salamat 2018; 12(1):44-52. [In Persian]
2. Khani H, Mirzaei K. Modeling and simulating cancer behavior in the framework of Multi agent systems based on complex networks theory. 8th Symposium on Advances in Science & Technology-Computer Networks, Modeling & System Security (CNMSecur); 2013 Dec 28; Mashhad: Khavaran Institute of Higher Education; 2013. [In Persian]
3. Zhang L, Xue Y, Jiang B, Strouthos C, Duan Z, Wu Y, et al. Multiscale agent-based modelling of ovarian cancer progression under the stimulation of the STAT 3 pathway. Int J Data Min Bioinform 2014;9(3):235-53. doi: 10.1504/ijdm.2014.060050

4. Klampfer L. Signal transducers and activators of transcription (STATs): Novel targets of chemopreventive and chemotherapeutic drugs. Curr Cancer Drug Targets 2006;6(2):107-21. doi: 10.2174/156800906776056491
5. Li K, Hüsing A, Fortner RT, Tjønneland A, Hansen L, Dossus L, et al. An epidemiologic risk prediction model for ovarian cancer in Europe: the EPIC study. Br J Cancer 2015; 112(7): 1257-65. doi: 10.1038/bjc.2015.22
6. Kohandel M, Sivaloganathan S, Oza A. Mathematical modeling of ovarian cancer treatments: sequencing of surgery and chemotherapy. J Theor Biol 2006; 242(1): 62-8. doi: 10.1016/j.jtbi.2006.02.001
7. Rosner BA, Colditz GA, Webb PM, Hankinson SE. Mathematical models of ovarian cancer incidence. Epidemiology 2005; 16(4): 508-15. doi: 10.1097/01.ede.0000164557.81694.63

8. Botesteanu DA, Lipkowitz S, Lee JM, Levy D. Mathematical Models of Breast and Ovarian Cancers. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2016;8(4):337-62. doi: 10.1002/wsbm.1343
9. Botesteanu DA, Lee JM, Levy D. Modeling the Dynamics of High-Grade Serous Ovarian Cancer Progression for Transvaginal Ultrasound-Based Screening and Early Detection. *PLoS One* 2016;11(6):e0156661. doi: 10.1371/journal.pone.0156661
10. Kozłowska E, Färkkilä A, Vallius T, Carpen O, Kempainen J, Grénman S, et al. Mathematical modeling predicts response to chemotherapy and drug combinations in ovarian cancer. *Cancer Res* 2018; 78(14): 4036-44. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3746
11. Gu S, Hogen L, Lheureux S, Sayad A, Vyarvelska I, Cybulska P, et al. Computational modeling of serous ovarian carcinoma dynamics: Implications for screening and therapy. *Clin Cancer Res* 2015; 75(15): 307-18. doi:10.1158/1538-7445.AM2015-LB-307
12. Rakhsh S, Jafariyeh F. Modeling of ovarian cancer tumors using cellular automata. 1st National Conference on New Technologies in Engineering Sciences; 2010 May 21; Mashhad: Khavaran Institute of Higher Education; 2010. [In Persian]
13. Gress DM, Edge SB, Greene FL, Washington MK, Asare EA, Brierley JD, et al. Principles of Cancer Staging. In book: *AJCC Cancer Staging Manual*; 2017. p. 3-30. doi:10.1007/978-3-319-40618-3_1
14. Brown PO, Palmer C. The Preclinical Natural History of Serous Ovarian Cancer: Defining the Target for Early Detection. *PLoS Med* 2009; 6(7): e1000114. doi: 10.1371/journal.pmed.1000114
15. Wilensky U. NetLogo. Version 5.0.5 [software]. Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling, Northwestern University; Evanston, IL. [cited 2020 May 12]. Available from: <http://ccl.northwestern.edu/netlogo/>.
16. Kaviani A, Ebrahimi M, Najafi M, Haghighat S, Majidzade K. A Journey with breast cancer. 1st ed. Qom: Ebtekar Danesh; 2009. [In Persian]
17. Suh DH, Chang SJ, Song T, Lee S, Kang WD, Lee SJ, et al. Practice guidelines for management of ovarian cancer in Korea: a Korean Society of Gynecologic Oncology Consensus Statement. *J Gynecol Oncol* 2018;29(4):e56. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e56
18. American Cancer Society. Ovarian Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging. [cited 2019 Feb 16]. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8775.00.pdf>
19. Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Recent Concepts of Ovarian Carcinogenesis: Type I and Type II. *Biomed Res Int* 2014;2014:934261. doi: 10.1155/2014/934261
20. Horvath LE, Werner TH, Boucher K, Jones K. The Relationship between Tumor Size and Stage in Early Versus Advanced Ovarian Cancer. *Med Hypotheses* 2013;80(5):684-7. doi: 10.1016/j.mehy.2013.01.027
21. Robert CY, Maurie M. Chemotherapy. In: Jonathan SB, Neville FH, editors. *Practical gynecologic oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 86.
22. Na S, Hwang J, Lee H, Lee J, Lee D. Rapidly growing ovarian endometrioid adenocarcinoma involving the vagina: a case report. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011;50(4):522-7.
23. Han LY, Karavasilis V, Hagen Tv, Nicum S, Thomas K, Harrison M, et al. Doubling time of serum CA125 is an independent prognostic factor for survival in patients with ovarian cancer relapsing after first-line chemotherapy. *Eur J Cancer* 2010; 46(8): 1359-64. doi: 10.1016/j.ejca.2010.02.012
24. Pavlik EJ. Ten Important Considerations for Ovarian Cancer Screening. *Diagnostics (Basel)* 2017;7(2):22. doi: 10.3390/diagnostics7020022

Modeling and simulation of ovarian cancer and tumor growth and spread in different stages of ovarian cancer according to the TNM system

Azadi Mahsa¹, Rahman Arash^{2*}, ShahMohamadi Fereshte³

• Received: 11 Jan 2021

• Accepted: 21 Apr 2021

Introduction: Ovarian cancer is caused by malignant changes in the cells of the ovary. In various studies, cancer has been regarded as a biological system that has a set of characteristics; therefore, presenting a model of this system can considerably help to study and predict the phenomena related to the growth and spread of cancer. This study attempted to model and simulate the growth and spread of tumor in different stages of ovarian cancer and investigate the process of metastasis of ovarian cancer to other tissues and organs.

Method: In this research, modeling and simulation as well as library studies were used. First, it was attempted to design and model the anatomy of the ovary, fallopian tubes, uterus, lymph nodes of the ovaries, liver, and spleen. Then, different stages of ovarian cancer were modeled and simulated according to TNM system. NetLogo software was used for modeling and simulation.

Results: This study developed a model to simulate, visualize, and predict tumor growth and spread in different stages of ovarian cancer according to the TNM system as well as the ovarian cancer metastasis process.

Conclusion: By providing the possibility of further study and testing, development and utilization of models of ovarian cancer in its different stages can lead to better prediction of tumor growth sequence and behavior and selection of a better treatment option

Keywords: Ovarian Cancer, TNM System, Ovarian Cancer Modeling, Ovarian Cancer Simulation

• **Citation:** Azadi M, Rahman A, ShahMohamadi F. Modeling and simulation of ovarian cancer and tumor growth and spread in different stages of ovarian cancer according to the TNM system. Journal of Health and Biomedical Informatics 2021; 8(1): 42-54. [In Persian]

1. M.Sc. in Computer Engineering, Computer Engineering Dept., Faculty of Engineering, Roudehen Branch, Islamic Azad University, Roudehen, Iran

2. Ph.D. in Computer Engineering, Assistant Professor, Computer Engineering Dept., Faculty of Engineering, Roudehen Branch, Islamic Azad University, Roudehen, Iran

3. Gynecologist, Assistant Professor, Obstetrics and Gynecology Dept., School of Medicine, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

***Corresponding Author:** Arash Rahman

Address: Computer Engineering Dept., Faculty of Engineering, Roudehen Branch, Islamic Azad University, Roudehen, Iran

• **Tel:** 02176509327

• **Email:** arahman@riau.ac.ir