

# مطالعه‌ی رفتار مقیاس‌بندی رشد تومورها با استفاده از معادلات رشد پیوستار

امیرعلی مسعودی<sup>[۱]</sup>، هانیه مقدسی<sup>[۲]</sup>

<sup>[۱]</sup> دانشیار و عضو هیئت علمی گروه فیزیک، دانشگاه الزهراء (س)؛ masoudi@alzahra.ac.ir  
<sup>[۲]</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد گروه فیزیک، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۰۳/۲۱

تاریخ تصویب: ۱۳۹۰/۱۱/۰۹

## چکیده

دینامیک رشد تومور شباهت زیادی به فرآیند رشد برآرایی پرتو مولکولی<sup>۱</sup> دارد. بنابراین می‌توان معادلات مربوط به  $MBE$  را به نوعی به آن نسبت داد. البته زیرلا به تومور مانند  $MBE$  تخت نیست و باید ملاحظات هندسی ناشی از این اختلاف را در معادلات وارد نمود. مدل‌های ریاضی مختلفی برای توصیف رشد تومور پیشنهاد شده است که اساساً اعتبار این مدل‌ها به میزان مطابقت آن‌ها با داده‌های موجود از بیماران بستگی دارد. با اضافه کردن اثر درمان‌های مختلف به معادلات پیوستار حاکم بر این مدل‌ها می‌توان مواردی مثل ترتیب درمان‌های مختلف را پیش‌بینی کرد. تومورها علاوه بر تکثیر، انتشار هم می‌یابند. بنابراین علاوه بر تغییرات زمانی باید تغییرات مکانی آن‌ها را هم در نظر گرفت. این ملاحظات در معادله‌ی واکنش-پخش وارد شده است. در این مقاله، با در نظر گرفتن این ملاحظات، معادله‌ی رشد حاصل را با استفاده از تقریب بسط نوفه‌های ضعیف ( $small\ noise\ expansion$ ) به صورت تحلیلی مورد مطالعه قرار می‌دهیم و رفتار مقیاس‌بندی پهنای ناهمواری را بررسی می‌کنیم.

**واژه‌های کلیدی:** رشد تومور، معادله واکنش-پخش، بسط نوفه‌های ضعیف، مقیاس‌بندی.

## ۱. مقدمه

از آنجا که مطالعات مختلف در مورد نحوه رشد تومور با چالش‌های فراوانی رو به رو هستند که باعث می‌شود نتیجه‌گیری از آنها بعضاً وقت‌گیر باشد، یک مدل ریاضی معتبر و دقیق می‌تواند در پیش‌بینی بسیاری از موارد مفید واقع شود.

سامانه‌های بسیاری در فرآیند رشد خود، مرزها یا فصل مشترک‌های ناهموار ایجاد می‌کنند. به عنوان مثال ساده می‌توان بالا رفتن آب از دستمال کاغذی را در نظر گرفت، که به دلیل ناهمگن بودن قسمت‌های مختلف در قسمت‌هایی از آن آب زودتر و در قسمت‌هایی دیرتر بالا می‌رود. بنابراین مرزی ناهموار بین تری و خشکی (فصل مشترک) ناهموار ایجاد می‌شود. یکی از این گونه فرآیندهای رشد، فرآیند معروف برآرایی پرتو مولکولی (MBE) است، که به منظور رشد لایه‌های نازک انجام می‌شود. با استفاده از مفاهیم مقیاس‌بندی و هندسه فراکتالی می‌توان دینامیک فصل مشترک‌های ناهموار در محیط‌های نامنظم را توصیف کرد. با توجه به انتشار سطحی ذرات می‌توان معادله رشد مدل MBE را به صورت زیر بدست آورد [۱]:

$$\partial_t h = -k\nabla^4 h + F + \eta(x, t), \quad (1)$$

که  $h$  ارتفاع مرز،  $F$  شار ذرات فرودی،  $k$  ضریب انتشار و  $\eta(x, t)$  نوفه<sup>۱</sup> است که دربرگیرنده تغییرات تصادفی موجود در سامانه است و نیز است و همبستگی آن با رابطه زیر داده می‌شود:

$$\langle \eta(x, t) \eta(x', t') \rangle = \varepsilon \delta(x - x') \delta(t - t'). \quad (2)$$

که  $\varepsilon$  شدت نوفه است. دینامیک رشد تومور از نظر خطی بودن نرخ رشد، فعالیت در حاشیه بیرونی و انتشار سطحی به MBE شباهت دارد. به همین دلیل می‌توان روابط حاکم بر MBE را به دینامیک رشد تومور نیز نسبت داد [۲]. البته رشد تومور بر خلاف MBE بر روی یک زیرلایه تخت انجام نمی‌شود. بنابراین باید تغییری در معادلات وارد کرد و با ملاحظات هندسی این معادلات را باز تولید کرد [۳، ۴].

اصولاً در مدل‌های ریاضی ارائه شده برای رشد تومورها تطابق مدل‌ها با داده‌های موجود از بیماران سرطانی مد نظر قرار می‌گیرد. با استفاده از بعضی از این مدل‌ها بایستی بتوان تأثیر ترتیب‌های مختلف درمانی و بهترین برنامه‌ی درمانی را پیش‌بینی کرد [۵-۷].

تا کنون مدل‌های ریاضی مختلفی برای رشد تومور ارائه شده است. معروف‌ترین این مدل‌ها بر اساس قوانین نمایی، Gompertzian و logistics هستند [۸، ۹]. اساساً اعتبار این مدل‌ها به میزان مطابقت آنها با منحنی‌های بقای یک سامانه توموری مورد نظر بستگی دارد. شکل کلی مدل رشد را می‌توان به صورت زیر نوشت:

$$\frac{dN}{dt} = f(N) \quad (3)$$

<sup>۱</sup> Noise

که  $f(N)$  دینامیک رشد تومور را توصیف می کند.  $f(N)$  را می توان از مدل های نمایی، Gompertzian و logistics جایگزین کرد. به عنوان مثال در رشد نمایی  $f(N)=kN$  است که  $k$  نرخ تکثیر است. کهندل و همکارانش در مقاله [۱۰] به مدل سازی ریاضی سرطان تخمدان پرداختند. آنها با اضافه کردن جملات مربوط به شیمی درمانی و جراحی به رابطه (۳) و بررسی بهترین ترتیب این دو درمان دریافتند که اگر ابتدا شیمی درمانی انجام شود و بعد جراحی نتیجه بهتر خواهد بود تا این که اول جراحی انجام شود و بعد شیمی درمانی.

مدل هایی مثل نمایی، Gompertzian و logistics که در بالا معرفی کردیم، فقط شامل تعداد کل سلول های تومور هستند، که با گذشت زمان این تعداد تغییر می کند و این تغییرات را تکثیر خالص سلول های توموری ایجاد می کند. اما سلول های تومور علاوه بر تکثیر، جابه جا هم می شوند، یا به عبارت دیگر انتشار می یابند. پس علاوه بر ملاحظات زمانی باید ملاحظات مکانی را هم در نظر گرفت. ملاحظات مکانی معمولاً توسط فرآیندهای واکنش-پخش وارد می شوند. بنابراین تغییر تعداد سلول های تومور علاوه بر تکثیر خالص به انتشار آنها هم مربوط می شود. اکنون اگر به جای  $f(N)$ ،  $f(c)$  را در نظر بگیریم که  $c(x, t)$  چگالی سلول ها در مکان  $x$  و زمان  $t$  است، معادله ی حاکم بر رشد تومور به صورت زیر خواهد بود [۱۱]:

$$\frac{\partial c(x, t)}{\partial t} = D \nabla^2 c(x, t) + f(c). \quad (۴)$$

$D$  ضریب انتشار سلول های تومور است و  $f(c)$  رشدشان را توصیف می کند.  $f(c)$  را می توان با استفاده از مدل های مختلف از جمله نمایی، Gompertzian و logistics جایگذاری کرد. در واقع جمله اول، انتشار سلول های توموری و جمله دوم، تکثیر آنها را بیان می کند. اگر برای  $f(c)$  از رشد نمایی استفاده نماییم، معادله ی حاصل معادله ای می شود که به وفور در مباحث مربوط به رشد تصادفی و پلیمرهای جهت دار استفاده می شود [۱۲].

کهندل و همکارانش در مقاله [۱۳] عوامل مختلف مؤثر در رشد تومور از جمله شبکه ی عروقی، مواد غذایی و اثرات درمانی را به معادله ی رشد اضافه نموده اند. سپس ترکیب های مختلف پرتودرمانی و درمان ضد گزایی<sup>۱</sup> را مورد بررسی قرار دادند. تا بهترین ترتیب آنها را پیش بینی کنند. آنها با وارد کردن جملات مربوط به پرتودرمانی و درمان ضد گزایی و عوامل زیستی مؤثر در رشد در معادله و حل عددی آن دریافتند که ترتیب ضد گزایی-پرتودرمانی نتیجه بهتری نسبت به پرتودرمانی-ضد گزایی دارد.

در بخش دوم مقاله، معادله ی رشد تصادفی حاکم بر چگالی تومورها را با استفاده از تقریب بسط نوفه های ضعیف به صورت تحلیلی حل می کنیم و رفتار مقیاس بندی پهنای ناهموازی را بدست می آوریم.

<sup>۱</sup> Anti-angiogenesis

## ۲. حل معادله‌ی رشد تصادفی و مطالعه‌ی رفتار مقیاس‌بندی پهنای ناهمواری

در این جا حالت خاصی از معادله‌ی (۴) را در نظر می‌گیریم که  $f(c)$  با عبارت  $\eta(x,t)c(x,t)$  جایگزین می‌شود.

$$\frac{\partial c(x,t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2}{\partial x^2} c(x,t) + \eta(x,t)c(x,t), \quad (5)$$

جمله‌ی اول این معادله مربوط به انتشار سطحی می‌باشد. در جمله‌ی دوم  $\eta(x,t)$  نوفه است و همبستگی آن با معادله (۲) داده می‌شود. اگر به جای  $\eta(x,t)$  یک مقدار ثابت قرار بدهیم یعنی نرخ رشد را برای تمامی سلول‌های سرطانی ثابت در نظر گرفته‌ایم که این تقریب خوبی نیست، زیرا آهنگ رشد سلول‌های سرطانی بنا به موقعیت آنها (مثلاً دسترسی آنها به مواد غذایی و اکسیژن) متفاوت است. بنابراین از نوفه استفاده می‌کنیم که این افت و خیز را در نظر گرفته باشیم. برای نوفه‌های ضعیف که کوچک است می‌توان از بسط نوفه‌های ضعیف استفاده کرد [۱۴]:

$$c(x,t) = c_0(x,t) + \sqrt{\varepsilon} c_1(x,t), \quad (6)$$

با جایگذاری معادله‌ی (۶) در معادله‌ی (۵) و مساوی قرار دادن جملات هم‌مرتب‌به‌ی  $\varepsilon$  داریم:

$$\frac{\partial}{\partial t} c_0(x,t) = D \frac{\partial^2}{\partial x^2} c_0(x,t), \quad (7)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} c_1(x,t) = D \frac{\partial^2}{\partial x^2} c_1(x,t) + c_0(x,t) \xi(x,t), \quad (8)$$

که  $\eta(x,t) = \sqrt{\varepsilon} \xi(x,t)$  است. ابتدا به حل معادله (۷) می‌پردازیم. برای این کار از تبدیل فوریه‌ی  $c_0(x,t) = \int dk e^{-ikx} c_0(k,t)$  استفاده می‌کنیم. با قرار دادن این تبدیل در (۷) و ادامه‌ی محاسبات، به رابطه‌ی زیر می‌رسیم:

$$c_0(x,t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} e^{-x^2/4Dt}. \quad (9)$$

جمله‌ی  $c_0(x,t) \xi(x,t)$  در معادله‌ی (۸) را  $f(x,t)$  می‌نامیم. با استفاده از تبدیل فوریه‌ی  $\mu(k,t) = \frac{1}{2\pi} \int e^{ikx} f(x,t) dx$  و همچنین  $c_1(x,t) = \int dk e^{-ikx} c_1(k,t)$  و جایگذاری و انجام محاسبات، به رابطه‌ی زیر می‌رسیم:

$$c_1(k,t) = e^{-Dk^2 t} c_1(k,0) + e^{-Dk^2 t} \int_0^t e^{Dk^2 t'} \mu(k,t') dt'. \quad (10)$$

از طرفین معادله‌ی (۱۰) متوسط می‌گیریم. در این صورت جمله‌ی دوم سمت راست حذف می‌شود. زیرا همان طور که گفته شد،  $\langle \xi(x,t) \rangle = 0$  است زیرا  $\xi(x,t)$  کمیتی تصادفی است و متوسط آن برابر صفر است.  $\mu(k,t')$  هم از طریق  $f(x,t)$  به  $\xi(x,t)$  مربوط می‌شود. بنابراین  $\langle \mu(k,t') \rangle = 0$  است و بدین ترتیب جمله‌ی دوم حذف می‌شود. پس داریم:

$$\langle c_1(k, t) \rangle = c_1(k, 0) e^{-Dk^2 t}, \quad (11)$$

با کم کردن معادله (۱۱) از (۱۰) خواهیم داشت:

$$c(x, t) - \langle c(x, t) \rangle = \sqrt{\varepsilon} (c_1(x, t) - \langle c_1(x, t) \rangle). \quad (12)$$

چون  $\langle c_0(x, t) \rangle$  با  $c_0(x, t)$  برابر است، جملات مربوط به آن‌ها از سمت راست معادله‌ی (۱۲) حذف شده است. اکنون  $C(k, t)$  را به صورت زیر تعریف می‌کنیم:

$$C(k, t) = c(k, t) - \langle c(k, t) \rangle, \quad (13)$$

حال با جایگذاری (۱۰) و (۱۱) در (۱۳) خواهیم داشت:

$$C(k, t) = e^{-Dk^2 t} \int_0^t e^{Dk^2 t'} \mu(k, t') dt'. \quad (14)$$

با استفاده از تبدیل فوریه‌ی  $C(x, t) = \int dk e^{-ikx} C(k, t)$  و رابطه‌ی (۱۴) خواهیم داشت:

$$C(x, t) = \int dk e^{-ikx} e^{-Dk^2 t} \int_0^t e^{Dk^2 t'} \mu(k, t') dt', \quad (15)$$

برای  $C^2(x, t)$  می‌توان نوشت:

$$C^2(x, t) = \left( \int_0^t dt' \int dk e^{-ikx} e^{-Dk^2(t-t')} \mu(k, t') \right) \times \left( \int_0^t dt'' \int dk' e^{-ik'x} e^{-Dk'^2(t-t'')} \mu(k', t'') \right), \quad (16)$$

با ساده‌سازی و متوسط‌گیری از طرفین داریم:

$$\langle C^2(x, t) \rangle = \frac{1}{(4\pi D)^2} \left( \frac{2\pi D}{t} \right)^{1/2} f(t) e^{-x^2/2Dt}, \quad (17)$$

با انتگرال‌گیری از طرفین خواهیم داشت:

$$\begin{aligned} \int \langle C^2(x, t) \rangle dx &= \frac{1}{(4\pi D)^2} \left( \frac{2\pi D}{t} \right)^{1/2} f(t) (2\pi Dt)^{1/2} \\ &= \frac{2\pi D}{(4\pi D)^2} f(t) \\ &= \frac{1}{8\pi D} f(t). \end{aligned} \quad (18)$$

$C^2(x, t)$  از جنس احتمال است زیرا همان‌طور که در ابتدا در مورد معادله‌ی (۴) گفته شد،  $C(x, t)$

چگالی سلول‌هاست. بنابراین می‌توان نوشت:

$$\langle x^2 \rangle = \frac{\int \langle C^2(x, t) \rangle x^2 dx}{\int \langle C^2(x, t) \rangle dx}. \quad (19)$$

با جایگذاری روابط (۱۷) و (۱۸) در معادله‌ی (۱۹) داریم:

$$\langle x^2 \rangle = \frac{1}{(4\pi D)^2 \left(\frac{2\pi D}{t}\right)^{1/2}} f(t) \int dx x^2 e^{-x^2/2Dt} \quad (20)$$

$$= \frac{1}{2\pi D} \left(\frac{2\pi D}{t}\right)^{1/2} \frac{1}{2\pi} (2\pi Dt)^{3/2}$$

$$= Dt.$$

حال می‌توانیم انحراف معیار شعاع را از رابطه‌ی  $\sqrt{\langle x^2 \rangle - \langle x \rangle^2}$  محاسبه کنیم. از آن جا که  $\langle x \rangle = 0$  است، برای انحراف معیار شعاع بافت توموری خواهیم داشت:

$$\sqrt{\langle x^2 \rangle} = \sqrt{Dt}. \quad (21)$$

بنابراین انحراف معیار شعاع بافت توموری متناسب با  $t^{1/2}$  است. یا به عبارت دیگر نمای رشد  $1/2$  است.

### ۳. بحث و نتیجه‌گیری

در این مقاله، معادله‌ی رشد تصادفی را به صورت تحلیلی حل نمودیم و به واسطه‌ی آن  $C(x,t)$  را تعریف و  $C^2(x,t)$  را بدست آوردیم. با استفاده از  $\langle x^2 \rangle$ ،  $C^2(x,t)$  را بدست آوردیم که  $x$  مکان سلول‌های توموری است. بدین ترتیب توانستیم انحراف معیار مکان سلول‌ها یا به عبارت بهتر انحراف معیار شعاع بافت توموری را متناسب با  $t^{1/2}$  استخراج کنیم. انحراف معیار شعاع در واقع بیان‌کننده‌ی افت و خیز یا تغییرات شعاع است که بدین ترتیب می‌توان آن را به مفهوم پهنای ناهمواری در دینامیک فصل مشترک‌ها در محیط‌های نامنظم ربط داد و توان  $t$  یعنی  $1/2$  را نمای رشد دانست. نمای رشد یکی از نماهایی است که به کمک آن دینامیک فصل مشترک‌ها را می‌توان به طور کمی توصیف کرد. در این مقاله برای سادگی محاسبات جمله‌ی  $f(c)$  را به شکل خاصی در نظر گرفتیم. در کارهای آینده می‌توان حالت‌های کلی‌تری را در نظر گرفت و به حل معادله رشد تصادفی پرداخت.

### سپاسگزاری

از حمایت‌های مالی دانشگاه الزهراء (س) قدردانی می‌شود.

## References

- [1] Barabasi, A.L. and Stanley, H.E.; *Fractal Concepts in Surface Growth*, Cambridge University Press (1995).
- [2] Escudero, C.; "Geometrical approach to tumor growth" Mathematical Institute: University of Oxford (2006).
- [3] Esudero, C.; "Stochastic models for tumoral growth" *Phys. Rev. E* 73: (2006) 1-4.
- [4] Kapral, R., Livi R., Oppo G., and Politi A.; "Dynamics of complex interfaces" *Phys. Rev. E* 49: (1994) 2009-2022.
- [5] Bell D.R., Wein L.M.; "Analysis and comparison of multimodal cancer treatments" *IMA J. Math. Appl. Med. Biol* 18: (2001) 343-376.
- [6] Bell D.R., Wein L.M.; "Sequencing surgery, radiotherapy and chemotherapy: insights from a mathematical analysis" *Breast Cancer Res. Treat* 74: (2002) 279-286.
- [7] Powathil G., Kohandel M., Sivaloganathan S., Oza A., and Milosevic M.; "Mathematical modeling of brain tumors: effects of radiotherapy and chemotherapy" *Phys. Med. Biol.* 52: (2007) 3291-3306.
- [8] Sachs, R.K., Hlathky, L.R., and Hahnfeldt, P.; "Simple ODE model of tumor growth and anti-angiogenic or radiation treatment" *Math. Comput. Model* 33: (2001) 1297-305.
- [9] Laird, A.; "Dynamics of tumor growth" *Brit. J. Cancer* 18, (1964) 490-502.
- [10] Kohandel, M., Sivaloganathan, S., and Oza, A.; "Mathematical modeling of ovarian cancer treatments: Sequencing of surgery and chemotherapy" *J. Theor. Biol* 242: (2006) 62-68.
- [11] Murray, J.D.; *Mathematical Biology I and II Interdisciplinary Applied Mathematics*, 3rd ed., Berlin: Springer (2003).
- [12] Halphin-Healy, T. and Zhang Y.; "Kinetic roughening phenomena. Stochastic growth" *Directed polymers and all that Phys. Rep* 254: (1995) 215-414.
- [13] Kohandel, M., Kardar, M., Milosevic, M., and Sivaloganathan, S.; "Dynamics of tumor growth and combination of anti-angiogenic and cytotoxic therapies" *Phys. Med. Biol* 52: (2007) 3665-3677.
- [14] Garcia-Ojalvo, J., and Sancho, J.M.; "Noise in spatially extended systems" Springer, New York (1999).