Stochastic models for tumor growth in (1+1) dimensions

M. Tehrani moghaddam[1]
P. Saadatkia[1]
A.A. Masoudi[2]

Received: 2012.10.4
Accepted: 2013.1.28

Abstract
Strong experimental evidences and scaling analysis have shown that tumors growth belongs to the molecular beam epitaxy (MBE) universality class. This type of growth is described by three characteristics: 1) linear growth rate 2) the constraint of cell proliferation to the tumor border 3) surface diffusion of cells at the growing edge. All of these features have been experimentally seen. Stochastic partial differential equations with correct geometrical symmetries are reproduced some of the fundamental mechanisms of the tumor growth as a statistical approach. In the present article we presented a more general model in (1+1) dimensions by addin $-1/r$ *term to the deterministic term* Γ*.By solving this equation, we understand that with this approximation tumor reaches faster to radially symmetric solution and its growth will become more favorable.*

Keywords: Tumors growth, (MBE) universality class, Linear growth rate, Stochastic partial differential equations, Surface diffusion of cells.

[1] M.Sc. Student, Department of Physics, Alzahra University
[2] Associate Professor of Physics, Alzahra University

مجلهٔ فیزیک کاربردی دانشگاه الزهرا (س)

شمارهٔ ۲، پاییز و زمستان ۱۳۹۱

مدل‌های تصادفی برای رشد تومور در (۱+۱) بعد

مهشید طهرانی مقدم[۱]

پونه سعادت‌کیا[۲]

امیر علی مسعودی[۳]

تاریخ دریافت: ۹۱/۷/۱۳

تاریخ تصویب: ۹۱/۱۱/۹

چکیده

شواهد آزمایشگاهی قوی و آنالیز مقیاس بندی نشان داده است که رشد تومورها متعلق به کلاس جهانی MBE [۴] هستند. این نوع رشد توسط سه ویژگی توصیف می‌شود: ۱) نرخ رشد خطی ۲) محدودیت تکثیر سلول در حاشیهٔ تومور ۳) انتشار سطحی سلول ها در لبهٔ در حال رشد. تمامی این حالت ها به صورت تجربی نیز مشاهده شده‌اند. معادلات دیفرانسیل جزئی تصادفی برای تومورهای (۱+۱) بعدی، با تقارن های صحیح هندسهٔ تومور معرفی شده‌اند که

[۱]. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیک، دانشگاه الزهرا (س)

[۲]. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیک، دانشگاه الزهرا (س)

[۳]. دانشیار فیزیک، دانشگاه الزهرا (س)؛ masoudi@alzahra.ac.ir

[4] Molecular beam epitaxy

به عنوان یک رهیافت آماری بعضی از ساز و کارهای اساسی رشد تومور را بازتولید کنند. در مقالهٔ حاضر با اضافه کردن جملهٔ $-1/r$ به جملهٔ مشخصهٔ Γ در حالت (۱+۱) بعدی، مدل کلی‌تری از رشد تومور به دست می‌آید که با حل آن در می‌یابیم با وجود این تقریب، تومور زودتر به حالت متقارن شعاعی می‌رسد و رشدش مطلوب‌تر خواهد شد.

واژه‌های کلیدی: رشد تومورها، کلاس جهانی MBE، معادلات دیفرانسیل جزئی تصادفی، نرخ رشد خطی، انتشار سطحی سلول‌ها

۱- مقدمه

در طبیعت سیستم‌های زیادی وجود دارند که با استفاده از بعضی ابزارهای هندسهٔ فراکتالی مثل آنالیز مقیاس‌بندی و همچنین با مدل کردن آن ها توسط معادلات دیفرانسیل جزئی تصادفی، به خوبی توصیف می‌شوند[1-6]. یکی از این موارد، رشد تومور است. رشد تومورها یکی از جالب ترین موضوعات مورد مطالعه در زمینهٔ سیستم های رشد تصادفی است که به خاطر فراوانی کاربرد های آن در علم پزشکی، تحقیقات و آزمایش‌های دقیق و مهمی روی رشد آنها انجام شده و در حال انجام است؛ از جمله مجموعهٔ آزمایش های تجربی دقیق روی تومورها و کولنی‌های سلول. این نمونه‌ها توسط روش‌های مقیاس بندی آنالیز شده اند. از این طریق مشخص شد که رشد تومورها متعلق به کلاس جهانی MBE هستند[۲و۵]. در این دینامیک انتشار سطحی به عنوان یک مکانیزم مطلوب برای رشد بهتر تومور شناخته شده است [۲].

معادلهٔ پیوستهٔ توصیف کنندهٔ دینامیک MBE به صورت زیر است:

$$\partial_t h = -K\nabla^4 h + F + \eta(X,t) \qquad (۱)$$

که h ارتفاع مرز، Kضریب انتشار سطحی و $\eta(X,t)$ یک نوفۀ گوسی با میانگین صفر و F نرخ تقسیم سلول‌ها است؛ همبستگی نیز به صورت $<\eta(X,t)\eta(X',t')>=D\delta(X-X')\delta(t-t')$ تعریف می شود [۱۰-۵].

۲- جزئیات محاسبات

معادلۀ رشد یک سطح ریمانی عمومی به فرم زیر است:

$$\partial_t \vec{r}(s,t)=\hat{n}(s,t)\Gamma[\vec{r}(s,t)]+\vec{\Phi}(s,t) \qquad (۲)$$

که $\vec{r}(s,t)=\{r_\alpha(s,t)\}_{\alpha=1}^{d+1}$ بردار سطح d+1 بعدی است که سطح $s=\{s^i\}_{i=1}^{d}$ را جاروب می‌کند و در فضای پارامتر تغییر می‌کند. در این معادله $\hat{n}$ بردار عمود بر سطح در مکان $\vec{r}$ است، Γ نیز سازوکار رشد معینی است که باعث رشد در جهت بردار عمود n می‌شود و Φ نیز نیرویی تصادفی است که بر سطح وارد می‌شود. در این حالت، قسمت مشخصۀ معادله باید شامل جمله‌ای باشد که انتشار سلول‌ها را نشان می دهد [۶و۵]. پس اگر $\vec{r}(s,t)$ معادلۀ مرز در حال رشد باشد، می‌توان یک معادلۀ رشد کلی در حالت دینامیکی برای تحول مرز نوشت که از یک پتانسیل متغیر وابسته به $\vec{r}(s,t)$ مشتق شده باشد:

$$\partial_t \vec{r}(s,t)=-\frac{1}{\sqrt{g(s)}}\frac{\delta\upsilon[\vec{r}(s,t)]}{\delta\vec{r}(s,t)} \qquad (۳)$$

این پتانسیل به انحنای میانگین مرز H بستگی دارد و می‌توان این وابستگی را به صورت بسط یک سری توان بیان کرد:

$$\upsilon=\int d^d s\sqrt{g}\sum_{i=0}^{N}K_i H^i=\sum_{i=0}^{N}\upsilon_i \qquad (۴)$$

از معادلۀ کلی ۳ می‌توان جملۀ مربوط به سازوکار رشد تعینی در حالت دینامیکی را که شامل توان‌های مختلفی از انحنای میانگین مرز است، استخراج کرد:

$$\Gamma_i=-\frac{1}{\sqrt{g}}\hat{n}.\frac{\delta\upsilon_i}{\delta\vec{r}}=K_i(H^{i+1}-i\Delta_{BL}H^{i-1}-iH^{i-1}\sum_{j=1}^{d}\lambda_j^2) \qquad (۵)$$

که λ_jها ویژه مقادیر ماتریس ضرایب دومین فرم اساسی هستند و انحناهای اساسی مرز را بیان می‌کنند [۵].

برای توصیف رشد یک تومور ناعلاج، جملات تا مرتبهٔ دوم بسط معادلهٔ ۵ را در حالت (۱+۱) بعدی استخراج می‌کنیم. جملات متناظر در مختصات قطبی چنین هستند:

$$\Gamma_0(d=1)=\frac{1}{r^2}\frac{\partial^2 r}{\partial\theta^2},\ \Gamma_1(d=1)=0,\ \Gamma_2(d=1)=-\frac{1}{r^4}\frac{\partial^4 r}{\partial\theta^4} \quad (۶)$$

چون تغییرات تیز در مرز تومور وجود ندارد، نگه داشتن جملات خطی یک تقریب معتبر خواهد بود. بنابراین درعبارات بالا مشتقات مختلف r را نزدیک صفر خطی و مرتبط ترین جملات را حفظ می‌کنیم [۶و۵].

به نظر می‌رسد در مورد تومورهای ناعلاج، تنها جملهٔ Γ_2 که مشتق چهارم r را دارد در دینامیک تومور ظاهر می‌شود. بنابراین در (۱+۱) بعد برای دینامیک مرز تومورخواهیم داشت:

$$\frac{\partial r}{\partial t}=\frac{-K}{r^4}\frac{\partial^4 r}{\partial\theta^4}+F+\frac{1}{\sqrt{r}}\eta(\theta,t), \quad (۷)$$

طی آزمایش‌هایی مشخص شد که دینامیک MBE حاکم بر رشد تومورها می‌تواند تحت شرایطی تغییر کند. با تحریک و برانگیختن سیستم ایمنی، تعداد نوتروفیل‌ها در اطراف تومور زیاد می‌شود. نوتروفیل ها مانع انتشار سطحی سلول شده دینامیک جدیدی سازگار با کلاس QEW [1] نتیجه می‌شود و مرز تومور میخکوبی می‌شود [۴و۳].

معادلهٔ توصیف‌کنندهٔ این دینامیک، به صورت زیر است:

$$\partial_t h=K\nabla^2 h+F+\eta(X,h) \quad (۹)$$

که $\eta(X,h)$ یک اختلال فرونشانده شده (سرد شده) با میانگین صفر است با همبستگی زیر:

$$<\eta(X,h)\eta(X',h')>=D\delta(X-X')\Delta(h-h') \quad (۱۰)$$

که Δ ماهیت اختلال فرونشانده شده را نشان می‌دهد [۱۰ و ۵-۴].

فرض می‌کنیم K_0~D و K_2 مستقل از D است، که D شدت اختلال است. یعنی در اختلال بالا، مهم ترین و مرتبط ترین جمله K_0 است و در اختلال ضعیف چون اختلال به صورت یک نوفهٔ دمایی رفتار می‌کند جملهٔ K_2 با اهمیت خواهد شد [۵].

---

[1] Quenched Edward-Wilkinson

با استفاده از این حقایق می‌توانیم مدل کلی تری از رشد تومور در سیستم (۱+۱) بعدی ارائه دهیم:

$$\frac{\partial r}{\partial t}=\frac{K_0}{r^2}\frac{\partial^2 r}{\partial\theta^2}-\frac{K_2}{r^4}\frac{\partial^4 r}{\partial\theta^4}+F+\frac{1}{\sqrt{r}}\eta(\theta,r), \qquad (۱۱)$$

در اینجا فقط جملات مشخصه معادلهٔ ۱۱ را بررسی می کنیم. بنابراین:

$$\frac{\partial r}{\partial t}=\frac{K_0}{r^2}\frac{\partial^2 r}{\partial\theta^2}-\frac{K_2}{r^4}\frac{\partial^4 r}{\partial\theta^4}+F \qquad (۱۲)$$

فرض می کنیم تومور در حالت اولیه از نظر شعاعی متقارن است، در نتیجه می‌توان یک حل متقارن شعاعی به صورت $r(t)=Ft+R_0$ برای آن در نظر گرفت. اگر ρ یک اختلال و آشفتگی کوچک باشد که به سیستم وارد می‌شود، می‌توان پایستگی خطی این حل را با جایگزینی $r(\theta,t)=r(t)+\rho(\theta,t)$ در معادلهٔ بالا نشان داد. معادلهٔ به دست آمده برای ρ چنین است:

$$\frac{\partial\rho}{\partial t}=\frac{K_0}{(Ft+R_0)^2}\frac{\partial^2\rho}{\partial\theta^2}+\frac{-K_2}{(Ft+R_0)^4}\frac{\partial^4\rho}{\partial\theta^4} \qquad (۱۳)$$

چون تابع ρ در θ تناوب 2π دارد، می‌توان آن را به صورت سری فوریهٔ $\rho(\theta,t)=\sum_{n=-\infty}^{\infty}\rho_n(t)e^{in\theta}$ بیان کرد. در نتیجه مدهای فوریه از رابطهٔ زیر تبعیت می کنند:

$$\frac{d\rho_n}{dt}=-\left[\frac{K_0 n^2}{(Ft+R_0)^2}+\frac{K_2 n^4}{(Ft+R_0)^4}\right]\rho_n, \qquad (۱۴)$$

که با حل آن داریم:

$$\rho_n(t)=\rho_n(0)\exp\left(\frac{K_2 n^4}{3F}\left[\frac{1}{(R_0+Ft)^3}-\frac{1}{(R_0)^3}\right]+\frac{K_0 n^2}{F}\left[\frac{1}{R_0+Ft}-\frac{1}{R_0}\right]\right) \qquad (۱۵)$$

معادلهٔ بالا نشان می‌دهد که تمام مدهای فوریه $n\neq 0$ این حل برای $t>0$ به طور خطی پایا هستند. مُد $n=0$ کم اهمیت است، زیرا به معنی اختلالات همگن در متغیر θ است. حالا می‌خواهیم مدل کلی‌تری از رشد تومور به دست آوریم. بدین ترتیب که برای یافتن توزیع‌های رابطهٔ 6 فقط جملات خطی را نگه داریم و مشتقات مختلف r را نزدیک صفر خطی کنیم.

یکی از این جملات $\Gamma_0(d=1)$ است که برای به دست آوردن آن باید در جملهٔ مشخصهٔ Γ_i، $i=0$ و $d=1$ را قرار داد که حاصل، عبارت زیر است:

$$\Gamma_0(d=1)=H \qquad (۱۶)$$

در حالت (۱+۱) بعد، H به صورت $H=\frac{-r^2-2(\partial_\theta r)^2+r\partial_\theta{}^2 r}{[r^2+(\partial_\theta r)^2]^{3/2}}$ می‌باشد؛ در نتیجه خواهیم داشت:

$$\Gamma_0(d=1)=\frac{-r^2-2(\partial_\theta r)^2+r\partial_\theta{}^2 r}{[r^2+(\partial_\theta r)^2]^{3/2}} \qquad (۱۹)$$

در حالت قبل برای به دست آوردن $\Gamma_0(d=1)=\frac{1}{r^2}\frac{\partial^2 r}{\partial\theta^2}$ از جملهٔ $\partial_\theta r$ در صورت و مخرج و از جملهٔ r^2 در صورت صرفنظر شده بود. حالا فقط جمله $\partial_\theta r$ را حذف و جملهٔ r^2 را نگه می‌داریم. بنابراین خواهیم داشت:

$$\Gamma_0(d=1)=-\frac{1}{r}+\frac{1}{r^2}\frac{\partial^2 r}{\partial\theta^2} \qquad (۲۰)$$

دوباره فرض می‌کنیم که $K_0\sim D$ و K_2 مستقل از D است. در نتیجه می‌توانیم مدل کلی تری از رشد در (۱+۱) بعد به صورت زیر ارائه دهیم:

$$\frac{\partial r}{\partial t}=-\frac{K_0}{r}+\frac{K_0}{r^2}\frac{\partial^2 r}{\partial\theta^2}-\frac{K_2}{r^4}\frac{\partial^4 r}{\partial\theta^4}+F+\frac{1}{\sqrt{r}}\eta(\theta,r), \qquad (۲۱)$$

برای بررسی جملهٔ مشخصه معادلهٔ ۲۱ جملهٔ مربوط به نوفه را از این معادله حذف می‌کنیم؛ آنگاه:

$$\frac{\partial r}{\partial t}=-\frac{K_0}{r}+\frac{K_0}{r^2}\frac{\partial^2 r}{\partial\theta^2}-\frac{K_2}{r^4}\frac{\partial^4 r}{\partial\theta^4}+F \qquad (۲۲)$$

حال اگر یک اختلال کوچک ρ به سیستم اعمال کنیم، می‌توان $r(t)=Ft+R_0+\rho(\theta,t)$ را در معادله جایگذاری کرد و عبارت زیر را به دست آورد:

$$\frac{\partial\rho}{\partial t}=-\frac{K_0}{(Ft+R_0)}+\frac{K_0\rho}{(Ft+R_0)^2}+\frac{K_0}{(Ft+R_0)^2}\frac{\partial^2\rho}{\partial\theta^2} \qquad (۲۳)$$
$$-\frac{K_2}{(Ft+R_0)^4}\frac{\partial^4\rho}{\partial\theta^4}$$

چون ρ یک اختلال کوچک است، آن را از تمام جملات سمت راست معادلهٔ بالا به غیر از جملهٔ اول حذف و بسط زیر را به جای جملهٔ اول قرار می دهیم:

$$-\frac{K_0}{(Ft+R_0+\rho)}=-\frac{K_0}{(Ft+R_0)}\left[1-\frac{\rho}{(Ft+R_0)}\right] \qquad (۲۴)$$

با جایگذاری $\rho(\theta,t)=\sum_{n,m=-\infty}^{\infty}\rho_n(t)e^{in\theta}$ در معادله‌ی (۲۳) داریم:

$$\sum_{n=-\infty}^{\infty}\frac{\partial\rho_n(t)}{\partial t}e^{in\theta}=\sum_{n=-\infty}^{\infty}-\frac{K_0}{(Ft+R_0)}\delta_{n0}e^{in\theta}+\frac{K_0}{(Ft+R_0)^2}\sum_{n=-\infty}^{\infty}\rho_n(t)e^{in\theta}$$
$$-\frac{K_0}{(Ft+R_0)^2}\sum_{n=-\infty}^{\infty}n^2\rho_n(t)e^{in\theta}-\frac{K_2}{(Ft+R_0)^4}\sum_{n=-\infty}^{\infty}n^4\rho_n(t)e^{in\theta} \quad (۲۵)$$

بدین ترتیب مدهای فوریه برای اختلال اعمال شده به دست می‌آیند:

$$if\ n\neq 0\rightarrow\frac{d\rho_n(t)}{dt}=-\frac{K_0}{(Ft+R_0)^2}\rho_n(t)-\frac{K_0}{(Ft+R_0)^2}n^2\rho_n(t)$$
$$-\frac{K_2}{(Ft+R_0)^4}n^4\rho_n(t) \quad (۲۶)$$

با حل این معادله خواهیم داشت:

$$\rho_n(t)=\rho_n(0)\exp\left(\frac{K_2n^4}{3F}\left[\frac{1}{(R_0+Ft)^3}-\frac{1}{(R_0)^3}\right]\right.$$
$$\left.+\frac{K_0n^2}{F}\left[\frac{1}{R_0+Ft}-\frac{1}{R_0}\right]-\frac{K_0}{F}\left[\frac{1}{R_0+Ft}-\frac{1}{R_0}\right]\right) \quad (۲۷)$$

واضح است که به جز مُد $n=0$ که بی اهمیت است، اختلال در طول زمان کاهش می‌یابد. برای به دست آوردن تابع همبستگی دو نقطه ای، اختلال را در عبارت زیر جایگذاری می کنیم:

$$d<\rho_n(t)\rho_m(t)>=<\rho_n(t+dt)\rho_m(t+dt)>-<\rho_n(t)\rho_m(t)>=$$
$$<d\rho_n(t)\rho_m(t)>+<\rho_n(t)d\rho_m(t)>+<d\rho_n(t)d\rho_m(t)>=$$
$$\left[\frac{2K_0}{(R_0+Ft)^2}-\frac{K_0(n^2+m^2)}{(R_0+Ft)^2}-\frac{K_2(n^4+m^4)}{(R_0+Ft)^4}\right]<\rho_n(t)\rho_m(t)>dt \quad (۲۸)$$

اگر تابع همبستگی دو نقطه‌ای را $C_{n,m}(t)=<\rho_n(t)\rho_m(t)>$ بگیریم، طبق عبارت بالا خواهیم داشت:

$$\frac{dC_{n,m}(t)}{C_{n,m}(t)}=\left[\frac{2K_0}{(R_0+Ft)^2}-\frac{K_0(n^2+m^2)}{(R_0+Ft)^2}-\frac{K_2(n^4+m^4)}{(R_0+Ft)^4}\right]dt \quad (۲۹)$$

و حل دقیق این معادله چنین می‌شود:

$$C_{n,m}(t)=C_{n,m}(0)\exp\left(-\frac{2K_0}{F}\left(\frac{1}{R_0+Ft}-\frac{1}{R_0}\right)+\right.$$
$$\left.\frac{K_0(n^2+m^2)}{F}\left(\frac{1}{R_0+Ft}-\frac{1}{R_0}\right)+\frac{K_2(n^4+m^4)}{3F}\left(\frac{1}{(R_0+Ft)^3}-\frac{1}{(R_0)^3}\right)\right) \quad (۳۰)$$

حال برای محاسبهٔ تـابع همبسـتگی دو نقطـه‌ای اخـتلال در معادلـهٔ ۱۵ کـه بـدون اضـافه کردن جملهٔ $-1/r$ به $\Gamma_0(d=1)$ به دست آمده، خواهیم داشت:

$$C_{n,m}(t)=C_{n,m}(0)\exp\left(\frac{K_0(n^2+m^2)}{F}\left(\frac{1}{R_0+Ft}-\frac{1}{R_0}\right)+\frac{K_2(n^4+m^4)}{3F}\left(\frac{1}{(R_0+Ft)^3}-\frac{1}{(R_0)^3}\right)\right) \tag{۳۱}$$

۳- نتیجه‌گیری

با مقایسهٔ معادلات ۱۵ و ۲۷ درمی‌یابیم که رابطهٔ ۲۷ زودتر به حالت تقارن شعاعی مـی‌رسـد و انتشار سطحی که مسئول بازتوزیع چگالی سلولی بعد از شکست فرم متقارن آن است، در این حالت سریعتر انجام می‌گیرد.

به نظر می‌رسـد، نگـه داشـتن بقیـهٔ جمـلات خطـی در $\Gamma_2(d=1)$، همـین نتیجـه را بـه مـا می‌دهد. به عبارت دیگر، هر جملهٔ خطی که به $\Gamma_2(d=1)=-\frac{1}{r^4}\frac{\partial^4 r}{\partial\theta^4}$ اضافه می شـود بعـد از اِعمال اختلال، سیستم را زودتر به فرم شعاعی متقارن اولیهٔ R(t) می‌رساند. حـذف جمـلات غیر خطی به این دلیل است که چون از ابتدا فرض کردیم تغییرات تیز در مرز تومور وجـود ندارد، پس فقط نگه داشتن جملات خطی در مسأله یک تقریب معتبر خواهد بود.

همچنین با دقت در معـادلات ۳۰ و ۳۱ متوجـه مـی‌شـویم کـه اولاً در هـر دو معادلـه بـا افزایش مدهای فوریه (n و m) و زمان (t) همبستگی اختلال در دو نقطهٔ متفاوت روی مرز کاهش می‌یابد. ثانیاً در معادلهٔ ۳۰ این کاهش سریعتر اتفاق می‌افتـد. بـه عبـارت دیگـر، اثـر اختلال در این حالت بیشتر است.

٤- منابع

[1] A.L. Barabasi H.E. and Stanley, "*Fractal Concepts in Surface Growth*", Cambridge Univ. Press, Cambridge (1995).

[2] A. Bru, S. Albertos, J.L. Subiza, J.L. Garcia-Asenlo, and I. Bru, *Biophys. J.* **88** (2003) 2948.

[3] A. Bru and D. Casero, *Journal of theoretical Biology* **243** (2006) 171-180

[4] A. Bru, S. Albertos, J.L. Garcia-Asenlo, and I. Bru, *Phys. Rev. Lett.* **92** (2003) 238101.

[5] C. Esudero, *Phys. Rev. E* **73** (2006) R020902.

[6] C. Esudero, *Phys. Rev. E* **74** (2006) 021901.

[7] A. Bru, S. Albertos, J.L. Subiza, J.L. Garcia-Asenlo, and I. Bru, *Biophys. J.* **88** (2005) 3737-3738.

[8] A. Bru, J.M. Pastor, I. Fernaud, I. Bru, S. Melle, and C. Berenguer, *Phys. Rev. Lett.* **81** (1998) 4008.

[9] A. Bru, S. Albertos, F. Garcia-Hoz, and I. Bru, *Clin. J. Res.* **8** (2005) 9.

[10] M. Marsili, A. Maritan, F. Toigo, and J.R. Banavar, *Rev. Mod. Phys.* **68** (1996) 963.