

## شبیه سازی رشد تومورها با استفاده از فرمولهای ریاضی

مجید عابدینی<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> هیات علمی گروه ریاضی-دانشگاه پیام نور-صندوق پستی ۳۶۹۷-۱۹۳۹۵ -تهران-ایران

### چکیده

کلمه تومور به یک توده اشاره دارد که می تواند به صورت خوش خیم (بی خطر) یا بدخیم (سرطانی) باشد. بنابراین سرطان نوعی تومور تهدید آمیز است که در آن سلول ها در هر جای بدن به صورت غیرقابل کنترلی امکان رشد دارند اما تومورها در بافت هایی مانند استخوان، ماهیچه رشد می کنند و تومورها قابلیت حرکت از سیستم لنفاوی به دیگر اعضای بدن را دارند. لازم به ذکر می باشد که تومور ها توده هایی از سلول هستند که در اثر اختلال در تقسیم سلولی ایجاد می شوند و تومور یک اصطلاح معمولی برای نئوپلاسم است. در این مقاله ما برخی از فرمولهای مدلسازی ریاضی رشد تومور را توصیف می کنیم. مدل های ریاضی که اغلب برای توصیف رشد تومور استفاده می شوند را ارائه می دهیم همچنین توسعه یک مدل، بر اساس برخی از مفروضات بیولوژیکی نیز توسط یک نمونه نشان داده می شود. مدل های شرح داده آزمایش می شوند و توانایی آنها برای توصیف داده های تجربی مقایسه می شوند.

**واژه های کلیدی:** مدلسازی ریاضی، رشد تومور، تومور خوش خیم، تومور بد خیم، شبه کره های تومور چند سلولی

## ۱. مقدمه

کلمه تومور به یک توده اشاره دارد که می تواند به صورت خوش خیم (بی خطر) یا بدخیم (سرطانی) باشد. بنابراین می توان اذعان داشت که سرطان نوعی تومور تهدید آمیز است که در آن سلول ها در هر جای بدن به صورت غیرقابل کنترل امکان رشد دارند اما تومورها در بافت هایی مانند استخوان، ماهیچه رشد می کنند (بیشتر بافت های تو پر) و تومور ها قابلیت حرکت از سیستم لنفاوی به دیگر اعضای بدن را دارند.

**تومور خوش خیم:** تومورهای خوش خیم، تومور غیر بدخیم / غیر سرطانی هستند. تومور خوش خیم معمولاً موضعی است و به قسمت های دیگر بدن سرایت نمی کند. تومورهای خوش خیم در سراسر بدن پخش نمی شوند یا مسافرت نمی کنند. گذشته از تومورهای خاصی از مغز که هنوز هم می تواند باعث التهاب شود و بر بافت ظریف اطراف تومور فشار وارد کند، اکثر آنها تهدیدکننده زندگی نیستند. پزشک می تواند بیوپسی انجام دهد تا تشخیص دهد تومور سرطانی است یا خوش خیم. بیشتر تومورهای خوش خیم به خوبی به درمان پاسخ می دهند. با این حال، اگر درمان نشود، برخی از تومورهای خوش خیم می توانند بزرگ شوند و به بیماری جدی منجر شوند. تومورهای خوش خیم همچنین می توانند از تومورهای بدخیم تقلید کنند و به همین دلیل گاهی اوقات تحت درمان قرار می گیرند. به خاطر داشته باشید که تشخیص درمان تومور ها بر عهده پزشک معالج می باشد و در این زمینه به هیچ عنوان نباید از دارو ها به صورت خودسرانه استفاده کرد و بر طبق نظر پزشک باید عمل کرد.

**تومور بدخیم:** تومورهای بدخیم رشد سرطانی هستند. آنها اغلب در برابر درمان مقاوم هستند، ممکن است به قسمت های دیگر بدن نیز سرایت کنند و گاهی پس از برداشتن عود می کنند.

## تفاوت تومور های خوش خیم و بد خیم:

## تومور های خوش خیم :

قابلیت تهاجم ندارد

به سایر نقاط بدن منتشر نمی شود

اغلب عود نمی کند

حاشیه متمایز دارد

عموماً کشنده نیست

گاهاً به درمان نیاز ندارد

قابلیت حرکت دارد

## تومورهای بدخیم

قابلیت تهاجم به بافت های مجاور دارد

ممکن است توسط سیستم گردش خون و سیستم لنفی به سایر بافت های بدن انتشار یابد.

احتمال عود مجدد دارد

حاشیه ی نامشخص دارد

در صورت فشار دادن، تکان نمی خورد

می تواند کشنده باشد

نیاز به درمان اساسی دارد

مدل‌های ریاضی رشد و تکثیر سلولی می‌توانند به شبیه‌سازی رفتار سلول‌های سرطانی در تقابل با سلول‌های سالم، دستگاه ایمنی بدن و داروهای شیمیایی مورد استفاده در درمان سرطان و نیز تخمین و اندازه‌گیری میزان سمیت داروها و تأثیرات آن‌ها بر روی بافت‌های سالم بپردازند. یکی از اهداف مهم مدل‌سازی ریاضی سرطان، یافتن نحوه و ساختار رشد سلول‌های سرطانی و تعیین یک الگوی کنترلی مناسب برای تزریق دارو به بیماران است. روش متداول برای طراحی پروتکل درمانی بهینه، استفاده از روش کلاسیک کنترل بهینه است. که یک نمونه از روشهای کلاسیک کنترل بهینه روش لیاپانوف می‌نامیم.

دانشمندان حوزه علوم دقیق، علمی که با قوت ریاضی، فرمول‌ها و معادلات پشتیبانی می‌شوند و به طور سنتی نگاهی تحقیرآمیز به پژوهش‌ها در سوی دیگر طیف علوم دارند، این نگاه تحقیرآمیز در حالی که بودجه‌های دولتی از فیزیک به زیست‌شناسی و پزشکی تغییر جهت داده است اندکی تغییر کرده است. اما در زمانی که زیست‌شناسان نشان می‌دهند که آنها می‌توانند به همان اندازه همکارانشان در علوم دقیق پژوهش‌های کمی انجام دهند در حال ناپدید شدن است. یک نمونه از این دگرگونی را می‌توان در پژوهش‌ها درباره سرطان مشاهده کرد. به گفته «هانس اوتمر» ریاضیدان دانشگاه مینه‌سوتا در مینیاپولیس آمریکا که در مقاله‌ای در شماره آینده «نشریه زیست‌شناسی ریاضی» به بازبینی این موضوع پرداخته است، درک فرآیندهای میکروسکوپی امکان تکوین الگوهای ریاضی سودمندی از این بیماری را به وجود آورده است. در واقع این زمینه تحقیقاتی در حال شکوفایی است و یک نشریه علمی دیگر، نشریه «سیستم‌های دینامیکی مداوم و مجزا سری‌هایی در فوریه که سال میلادی جاری شماره ویژه‌ای را به این موضوع اختصاص داده است. خانم «زیوا آگور» و همکارانش در مؤسسه ریاضیات زیستی پزشکی در «بن آتاروت» اسرائیل در مقاله‌ای در این شماره ویژه الگویی را ارائه می‌کنند که تلاش می‌کند چگونگی عمل رگرایی فرآیندی که غدد سرطانی به وسیله آن رگ‌های خونی خودشان را ایجاد می‌کنند، را توصیف کند. هنگامی که یک غده یا تومور در ابتدا از یک سلول که به علت جهش ژنتیکی دارای قابلیت تکثیر نامحدود شده است به وجود می‌آید، در شرایط معمول رشد آن در اندازه‌ای در حد یک میلی‌متر محدود می‌شود. این امر ناشی از آن است که معمولاً رگ‌های خونی اطراف به درون تومور نفوذ نمی‌کنند، بنابراین سلول‌های عمق تومور نمی‌توانند به مواد مغذی و اکسیژن دست یابند و می‌میرند

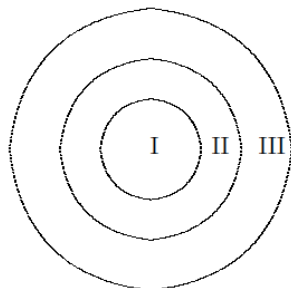
مدل ریاضی رشد تومور، یک بیان ریاضی از وابستگی اندازه تومور به زمان است. در این مقاله، ما برخی از نتایج را در زمینه مدل‌سازی ریاضی رشد تومور ارائه می‌دهیم. سه گام اصلی در فرآیند مدل‌سازی ریاضی وجود دارد:

۱. تعریف مدل بر اساس مفروضات بیولوژیکی.

۲. آزمایش مدل با داده‌های تجربی.

۳. پذیرش مدل یا رد آن و تغییر مفروضات.

توجه به این مورد مهم است که یک مدل ممکن است به دلیل فرض (های) اشتباه یا تعداد ناکافی از مفروضات مردود شود. یک الگوی ویژه آزمایشی مرسوم تومور توسط سیستم کشت شبه کره‌های تومور چند سلولی ( $MTS$ ) [۲۷، ۳] ارائه شده است. شبه کره‌ها، یک سیستم را برای مطالعه فاز پیش عروقی رشد تومور در غیاب تعاملات تومور میزبان، و برای تحقیق در مورد تنظیم رشد به واسطه فعل و انفعالات سلول-سلول سه بعدی ارائه می‌دهد. در  $MTS$ ، اکسیژن و مواد غذایی از طریق سطح شبه کره‌ها می‌آید و سلول‌های مرده در مرکز تومور قرار می‌گیرند.



شکل ۱. سه لایه در طرح ایده آل سازی شده از *MTS*

شکل ۱. سه لایه در طرح ایده آل سازی شده از *MTS* را نشان می دهد: ۱- هسته نکروتیک (دارای بافت مرده یا استخوان فاسد)، ۲- سلول های ساکن (غیرتکثیرشونده) ۳- سلول های تکثیرشونده علاوه بر این، منحنی رشد برای شبه کره های تومور به راحتی می تواند با اندازه گیری های منحصر به فرد متراکم و با دقت بالا [۱۰] تعیین شود.

## ۲. مدل های ریاضی

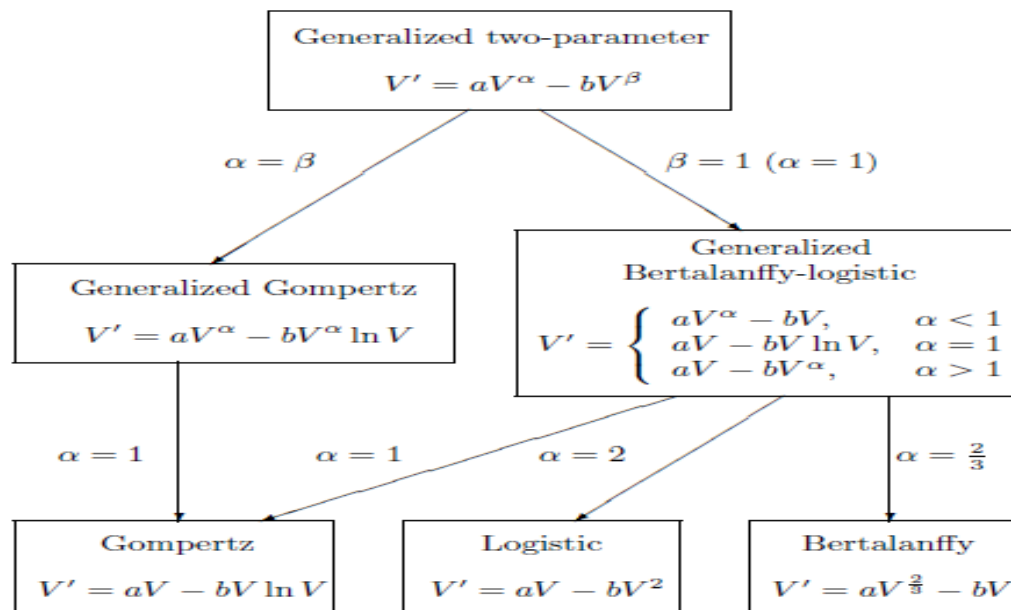
تومورهایی در این اندازه ندرتاً باعث به خطر افتادن سلامتی انسان می شوند و در واقع بسیاری از تومورها در همین اندازه باقی می مانند. اما در برخی از تومورها جهش های ژنتیکی بیشتر امکان تولید شدن مواد شیمیایی به نام عوامل رشد را فراهم می کند که تشکیل عروق خونی درون غده را تحریک می کنند. این فرآیند نه تنها به این علت خطرناک است که امکان رشد تومور و بزرگتر شدن اندازه آن را فراهم می کند، بلکه از این لحاظ هم خطر آفرین است که اکنون سلول های سرطانی می توانند وارد جریان خون شوند، در بدن به گردش درآیند، در مکان دیگر مستقر شوند و به رشد خود ادامه دهند. این پراکنده شدن سلول های سرطانی که باعث تشکیل تومورهای ثانوی می شود «متاستازنامیده می شود و در بسیاری از موارد همین متاستازها هستند که مرگ بیمار را موجب می شوند. دکتر آگور به کمک تصویربرداری با تشدید مغناطیسی یا *MRI* تومورهایی را که در حال رگزایی بودند مورد بررسی قرار داد و سپس نظامی از معادلات دیفرانسیل را برای شبیه سازی آنچه که می دید ترتیب داد.

در مورد شبه کره های چند سلولی، رشد از منحنی حلقوی با سه فاز پیروی می کند: فاز اولیه نمایی، فاز خطی و فاز اوج یا بالا [۱۳]. برای این مطالعه، ما مدل های ریاضی را که منعکس کننده ماهیت حلقوی رشد است انتخاب نمودیم. این مدل ها به سه گروه تقسیم می شوند: مدل های تجربی، مدل های عملکردی (بر اساس سینتیک سلول)، و مدل های ساختاری (که به طور خاص برای رشد کروی توسعه یافته اند).

## ۱.۲. مدل های تجربی

این مدل ها مبتنی بر این بینش تجربی اساسی هستند که رشد، از افزایش در اندازه، همزمان با فرآیندهایی حاصل می شود که اندازه سیستم را محدود می کند. ما دو مجموعه از مدل های تجربی توسعه یافته را برای رشد سیستم های بیولوژیکی در نظر

می گیریم.



شکل ۲. طرح تو در تو برای مدل های نشأت گرفته از مدل رشد دو پارامتری تعمیم یافته

این مجموعه مدل ها بر این اصل استوار است که برای اندازه تومور  $V$ ، نرخ تغییرات در اندازه  $V'$ ، یک تفاوت بین نرخ رشد و نرخ تخریب است. با توجه به  $[2] \text{Von}$ ، هر دو نرخ از قانون اندازه گیری رشد موجودات پیروی می نمایند، یعنی، آنها متناسب با توان حجم تومور هستند، بنابراین معادله رشد به شکل زیر است

$$V' = aV^\alpha - bV^\beta \quad (1)$$

(با شروع از مفروضات مختلف، [۲۳] بعداً از همان معادله مشتق گرفت)

این مدل، "مدل دو پارامتری تعمیم یافته" [۱۵] نامیده می شود.

به عنوان موارد خاص، معادله (۱) شامل معادله رشد شناخته شده محاسبه ای  $\alpha = 1$  و  $\beta = 2$  [۳۰، ۲۰] و معادله رشد  $\alpha = 2/3$ ،  $\beta = 1$  [۱] می شود. هر دو مدل برای توصیف رشد تومور [۲۹] استفاده می شوند.

جالب توجه است که یک مورد محدود کننده خاص معادله (۱) که اغلب استفاده می شود، معادله گامپرتز [۱۱] است

$$V' = aV - bV \ln(V) \quad (2)$$

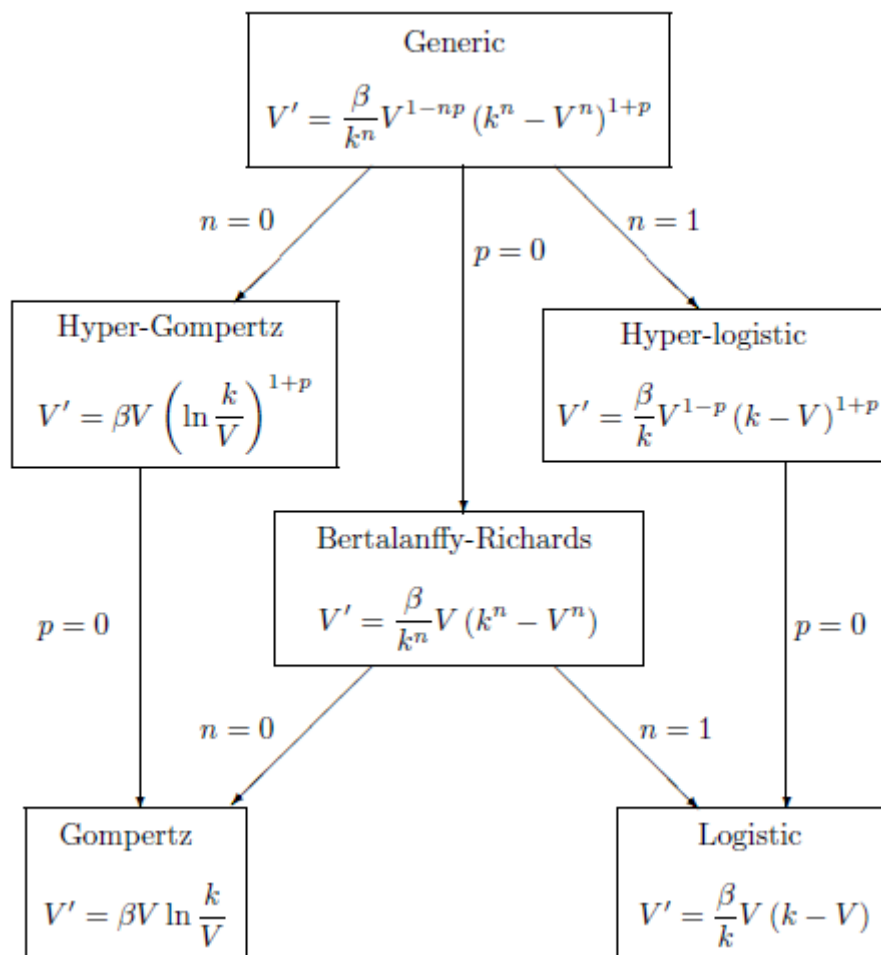
هنگامی که پارامترهای  $\alpha$  و  $\beta$  به یک نزدیک می شوند، منحنی رشد نشان داده شده توسط معادله ۱ لزوماً به یک منحنی نمایی نزدیک نیست، بلکه به منحنی رشد گامپرتز نزدیک است. علاوه بر این، معادله (۱) شامل معادلات کلی تر به عنوان موارد ویژه می شود: "معادله گامپرتز تعمیم یافته" [۱۵] و "معادله برتالینفی محاسبه ای تعمیم یافته".

مدل های فوق، موارد خاص از مدل شرح داده شده توسط معادله (۱) هستند و در این مدل تو در تو می شوند. شکل ۲، روابط تو در تو را نشان می دهد. این روابط، مقایسه این مدل ها با معیارهای آماری به خوبی تعریف شده ممکن می سازد.

یک مجموعه دیگر از مدل های تجربی تو در تو، که توسط تورنر و همکارانش [۲۸] پیشنهاد شده است، در شکل ۳ ارائه شده است. فرض بر این است که نرخ تغییرات اندازه متناسب با ضرب یک تابع افزایشی با اندازه و دیگر تابع کاهشی با اندازه است. معادله متناظر برابری با

$$V' = \frac{\beta}{k^n} V^{1-np} (K^n - V^n)^{1+p} \quad (۳)$$

که در آن  $0 < n$  و  $-1 < p < \frac{1}{n}$  این راه حل به عنوان "منحنی رشد عام" تعیین می شود. تورنر و همکارانش. [۲۸] این مورد خاص را از معادله (۳) به دست آوردند. یکی مدل "فرا-گامپرتز" است و دیگری مدل "فرامحاسبه ای" است.



شکل ۳. طرح تو در تو برای مدل های نشأت گرفته از مدل عمومی

برای  $P = 0$ ، معادله عام به معادله برتالینفی-ریچاردز [۲۸] کاهش می یابد که یک مورد ویژه از معادله برتالینفی محاسبه ای تعمیم یافته است. مدل گامپرتز و مدل محاسبه ای در مدل های فرامحاسبه ای و فرا-گامپرتز تو در تو می شوند. یکی از مدل های تجربی دیگر، مدل "گامپرتز-ex" [۳۱] است. این ترکیبی از مدل نمایی غالب استفاده شده و مدل گامپرتز است. معادله دیفرانسیل برای این مدل برابرست با

$$V' = \begin{cases} \alpha V & V < V_c \\ \alpha V - \beta \ln \frac{V}{V_c} & V > V_c \end{cases} \quad (۴)$$

این مدل به صراحت، رشد کروی نمایی اولیه را توصیف می کند. برای  $V(0) = V_c$  معادله گامپرتز-ex به معادله ساده گامپرتز کاهش می یابد.

## ۲.۲. مدل های عملکردی

از زمینه پرثمر مدل های عملکردی بر اساس سینتیک سلول، ما برخی مدل ها با چند پارامتر محدود را انتخاب نمودیم. بنابراین، ما مدل *Piantadosi* را در نظر گرفتیم [۲۱]:

$$\frac{V'}{V} = \alpha \frac{1}{(1 + \beta V)^{1/r}} - \omega$$

مدل مهار فرموله شده بر اساس کار ولدون و همکارانش [۳۲] و *Cox* و همکارانش [۶] به صورت زیر است:

$$\frac{V'}{V} = \alpha \frac{1}{(1 + \beta V)} - \omega$$

و همچنین مدل تحریک-خودکار [۱۶] بر اساس فرضیه *autocrine* (مسیر علامت دهنده سلول در داخل یک سلول مجرد) است:

$$\frac{V'}{V} = \alpha \frac{1 + S}{(1 + \beta V)} - \omega$$

$$S' = aV - bS^r$$

این مدل ها با زمان دو برابر شدن سلولی، بخش سلول های تقسیم کننده فعال (بخش رشد)، و از دست دادن تصادفی سلول ها از جمعیت آماری مشخص می شوند. میزان کسر رشد به اندازه جمعیت بستگی دارد.

این مدل ها، حجم را به حساب می آورند، هر چند آنها در اصل برای تعداد سلول ها [۶، ۱۶، ۲۱، ۳۲] توسعه یافتند. اگر چه با توجه به تغییرات در اندازه سلول و نکروز مرکزی در طول رشد [۹، ۱۰]، حجم شبه کروی کلی به طور مستقیم متناسب با تعداد سلول های زنده است، این تغییرات اندازه کلی شبه کره را تغییر نمی دهند. در نتیجه، حجم شبه کره را می توان برای تعداد سلول در این مدل جایگزین نمود. این تعویض، امکان اعمال مدل های عملکردی را برای اندازه گیری حجم های شبه کره میسازد.

## ۳.۲. مدل های ساختاری

چند مدل ریاضی برای توصیف رشد کروی در شرایط ساختاری توسعه یافته اند. همه این مدل ها فرض می کنند که شبه کره، یک کره کامل است و اینکه فرایندهایی مانند تکثیر، نکروز، انتشار، ریختن، مهار، و غیره، از تقارن کروی پیروی می نمایند. بنابراین رشد یک شبه کره را می توان به راحتی توسط شعاع آن،  $R(t)$  شرح داد. با این حال، معادلات متناظر را می توان از نظر حجم با جایگزینی ها در معادله  $V = \frac{4}{3}\pi R^3$  به دست آورد.

کونگر و زسکین [۴]، مدل "پوسته ثابت" خود را بر اساس این مشاهده که سلولها در یک نرخ ثابت در لبه سلول کروی تکثیر می شوند (لایه سوم در شکل ۱) پایه گذاری نمودند. این لبه، دارای ضخامت ثابت است [۱۳].  $k$  این مدل توسط ولدون با اضافه کردن رشد نمایی اولیه [۳۱] اصلاح شد:

$$R' = \begin{cases} \frac{1}{r} \alpha R & R \leq k \\ \alpha R \left[ \frac{k}{R} - \left( \frac{k}{R} \right)^r + \frac{1}{r} \left( \frac{k}{R} \right)^r \right] & R > k \end{cases} \quad (5)$$

این مدل، فازهای نمایی و خطی رشد شبه کره را توصیف می نماید. حل معادله (۵) نامحدود است. در نتیجه، این فاز اوج نهایی را توصیف نمی کند و ما آن را از تجزیه و تحلیل بیشتر مستثنی می نماییم. برای گنجاندن از دست دادن سلول ها، ما معادله (۵) را در قیاس با مدل های قبلی اصلاح نمودیم:

$$R' = \begin{cases} (\frac{1}{\alpha} \alpha - \omega)R & R \leq k \\ \alpha R \left[ \frac{k}{R} - \left(\frac{k}{R}\right)^2 + \frac{1}{\alpha} \left(\frac{k}{R}\right)^3 \right] - \omega R & R > k \end{cases} \quad (۱)$$

$$R(\cdot) = R.$$

باز هم، تصور می شود که از دست دادن سلول ها متناسب با حجم شبه کره، با میزان از دست دادن مشخص شده با نرخ ثابت  $\square$  است. با توجه به سادگی مفروضات، ما این مدل را "مدل شبه کره ساده" می نامیم. مدل های ساختاری، شامل مدل های پیچیده تر توسعه یافته برای رشد شبه کره های تومور توسط لندری و همکارانش [۱۳] و مدل انتشار رشد شبه کره توسط مگلاسیک و آدام [۱۴] نیز می شود.

### ۳. یک مثال از توسعه مدل

در اینجا ما یک مدل با مفروضات مکانیزم های اساسی رشد را ارائه می دهیم. به منظور توسعه یک مدل، باید سطح ابتدایی نمودن و تحمیل ذهنیات و ایده آل سازی ها را فرض نماییم. فرض می کنیم که سلول ها، واحدهای ابتدایی در  $MTS$  هستند و از هر گونه اطلاعات مکانیکی که در تقسیم سلولی و در مرگ سلولی درگیر می باشند چکیده می گیریم. علاوه بر این، ما ایده آل سازی های زیر را تحمیل می نماییم:

۱. تعداد سلول هایی که باید توسط یک تابع هموار از زمان نشان داده شود، به اندازه کافی بزرگ است.
  ۲. حجم شبه کره به طور مستقیم با تعداد سلول ها متناسب است.
  ۳. شبه کره ها، کره های ایده آل می باشد.
  ۴. تکثیر سلول ها به شدت در لبه بیرونی صورت می گیرند که یک محیط کروی ایده آل است.
- در حال حاضر ما می توانیم این مدل را با پنج فرض تدوین و فرموله نماییم:
۱. یک جمعیت آماری از سلول ها با اندازه  $N = N(t)$  تنها شامل جمعیت های آماری فرعی تولیدکننده با اندازه  $P = P(t)$  و جمعیت آماری فرعی ساکن با اندازه  $Q = Q(t)$  می شود.
  ۲. هر سلول دقیقاً به دو سلول تقسیم می شود. نرخ رشد با نرخ ثابت  $\alpha$  مشخص می شود و متناسب با اندازه جمعیت آماری فرعی تولیدکننده است.
  ۳. سلول ها در جمعیت آماری فرعی ساکن دوباره، در نرخ وابسته به زمان  $g = g(t)$  وارد جمعیت آماری فرعی تولیدکننده می شوند.
  ۴. مرگ سلول ها در هر دو جمعیت های آماری فرعی یک فرایند مرتبه اول است که با همان نرخ  $\omega$  مشخص می شود.
  ۵. ضخامت لبه زنده در طول رشد،  $MTS$  ثابت است.

فرض ۱ را می توان با معادله زیر بیان نمود

$$N = P + Q \quad (۷)$$

در حالی که مفروضات ۲-۴ را می توان با معادلات زیر بیان کرد

$$P' = gQ + \alpha P - \omega P, \quad (۸)$$

$$Q' = -gQ - \omega Q \quad (۹)$$

معادلات (۷-۹) را می توان به یک معادله دیفرانسیل ترکیب نمود

$$N' = \alpha FN - \omega N \quad (۱۰)$$

جایی که

$$F = \frac{P}{N} \leq 1 \quad (۱۱)$$



بخش رشد است. با توجه به ایده آل سازی دوم و بحث در ۲،۳، ما تعداد  $N$  سلول را در (۱۰) با حجم  $V$  جایگزین می کنیم و خواهیم داشت

$$V' = \alpha FV - \omega V$$

از این فرض پنجم، کسر رشد برابرست با

$$F = \frac{R^r - (R - k)^r}{R^r} \quad (12)$$

که در آن  $R$  شعاع  $MST$  است و  $k$  ضخامت لبه بادوام (لایه ۳ در شکل ۱) است. در مرحله اولیه رشد  $R \leq k$  همه سلول ها در جمعیت آماری فرعی تولیدکننده هستند، بنابراین کسر رشد با یک برابر است:

$$F = 1 \quad (13)$$

این مدل، مدل شبه کره ساده نامیده می شود [۱۷].

چهار فرض اول، چرخه سلولی ساده شده ای را مشخص می کند که توسط  $Piantadosi$  [۲۱] ارائه شده است. انتخاب متفاوت مفروضات منجر به معادلات مختلف برای بخش رشد می شود. در مدل  $Piantadosi$

$$F = \frac{1}{(1 + \beta V)^{1/r}} \quad (14)$$

در مدل مهار [۳۲، ۶]

$$F = \frac{1}{1 + \beta V} \quad (15)$$

و در مدل تحریک اتوماتیک [۱۶]

$$F = \frac{1 + S}{1 + \beta V} \quad (16)$$

$$S' = aV - bS^r \quad (17)$$

#### ۴. آزمایش مدل

برای آزمایش کفایت مدل خود، ما منحنی تولید شده توسط مدل را برای داده های تومور با استفاده از روش حداقل مربعات وزندهی شده متناسب می نماییم. منحنی بهترین مناسب برای این مدل با به حداقل رساندن تابع به دست آمد

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n \left( \frac{V_i - V(t_i)}{\sigma_i} \right)^2 \quad (18)$$

روی پارامترهای مدل. در اینجا،  $V_i$  مخفف حجم اندازه گیری شده در زمان  $V_i$  و  $t_i$  برای حجم متناظر محاسبه شده از مدل و  $\sigma_i$  برای انحراف استاندارد  $V_i$  است. روش حداقل مربعات را می توان زمانی به طور معنی دار اعمال نمود که خطاها در اندازه گیری به طور نرمال توزیع شده باشند. اندازه گیری های مورد استفاده در این مقاله به عنوان میانگین های ۵۰ جلد به دست آمد، و در نتیجه، می توان انتظار داشت توزیع خطا به توزیع نرمال نزدیک باشد، چیزی که توسط تجزیه و تحلیل مانده ها مشخص می شود. از آنجا که انحراف استاندارد اندازه گیری ها تقریباً با حجم اندازه گیری متناسب است، به حداقل رساندن عبارت زیر را اعمال می نماییم

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n (\ln V_i - \ln V(t_i))^2$$

استفاده از روش مربعات حداقل وزندهی نشده (۱۸)  $\sigma_i = 1$  in تناسب رضایت بخشی را ارائه نمی دهد. جزئیات بیشتر در مورد انتخاب معیار حداقل نمودن می توان در [۱۸] پیدا کرد.

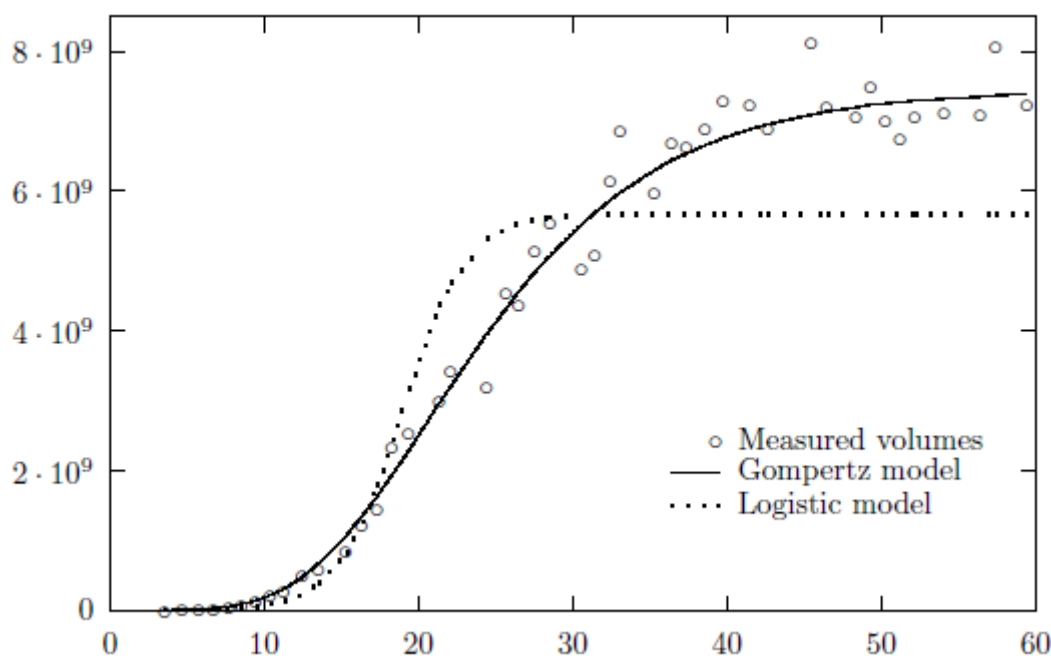
برای به دست آوردن حجم های  $V(t_i)$  در (۱۸)، برخی از معادلات دیفرانسیل در نظر گرفته شده به طور تحلیلی حل شدند و برخی دیگر از نظر عددی با استفاده از کد کامپیوتر  $ODEN$  [۲۵] حل شدند. برای به حداقل رساندن غیر خطی تابع  $\chi^2$  (۱۸)، ما سیمپلکس  $Nelder - Mead$  [۲۲] و روشهای به حداقل رساندن  $Levenberg - Marquardt$  [۱۹] ترکیب می نماییم. برای ارضای محدودیت های غیر منفی بودن روی پارامترهای تعریف شده توسط مدل، با از توابع جریمه استفاده می نماییم.

ما نتایج را روی یک مجموعه داده تنها (سلول های فیبروبلاست  $V79$ ) به طور نمونه نشان دادیم. همان تجزیه و تحلیل در [۱۷] روی ۱۵ مجموعه داده انجام می شود. یک منحنی رشد شبه کره معمولی در شکل ۴ نشان داده شده است. این منحنی از ۴۵ اندازه گیری حجم ها در طول مدت زمان ۶۰ روز به دست می آید. این منحنی نشان دهنده سه مرحله از توسعه شبه کره است: رشد نمایی، رشد خطی و فلات. علاوه بر این، شکل ۴ منحنی های بهترین تناسب را برای گامپرتز و مدل محاسبه ای را روی این مجموعه اطلاعات به دست آمده توسط به حداقل رساندن (۱۸) نشان می دهد. روشن است که مدل گامپرتز داده ها را بسیار بهتر از مدل  $Logistic$  توصیف می نماید.

برای تعیین کیفیت تناسب ها، ما تجزیه و تحلیل نرمال بودن مانده ها (شکل ۵)

$$T_i = \frac{V_i - V(t_i)}{\sigma_i}$$

با استفاده از آزمون میزان انطباق  $\chi^2$  و آزمون میزان انطباق  $Kolmogorov - Smirnov$  [۱۲] را تحلیل می نماییم. علاوه بر این، ما ارتباط سریال  $T_i$  مانده را با استفاده از آزمون  $Durbin - Watson$  [۷، ۸] و اتفاقی بودن مانده ها را توسط آزمون علامت و توسط آزمون اجراها آزمایش می نماییم [۲۶].

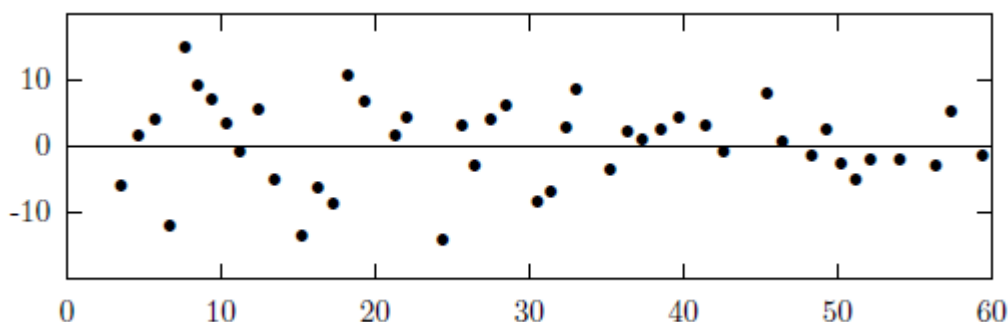


شکل ۴. منحنی های بهترین تناسب توسط مدل های گامپرتز و محاسبه ای (حجم برحسب  $\mu m^3$  در مقابل زمان در روز)

جدول ۱، خلاصه نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل از مدل های در نظر گرفته شده است. مدل گامپرتز  $ex-(4)$  و مدل  $Bertalanffy - Richardson$  (شکل ۳) تناسبات یکسان با تناسب مدل گامپرتز را نشان داد، به طوری که آنها در جدول فهرست نمی شوند. بسیاری از مدل ها با مقادیر  $\chi^2$  قابل مقایسه حاصل شدند. استثنائات، مدل های محاسبه ای و

*von Bertalanffy* هستند. آنها به وضوح در توصیف داده ها ناتوان هستند. همین مورد برای مدل مهار توسط *Wheldon* و *Cox* برقرار است. تجزیه و تحلیل مانده ها، از این نتیجه گیری پشتیبانی می کند. مدل شبه کره ساده به نحوی بدتر از سایر مدل ها است اما خیلی بهتر از سه مدل قبلی ذکر شده است. تناسب با مجموعه داده های دیگر [۱۷] این نتیجه را تایید می کند.

همه تناسبات مقادیر  $\chi^2$  را ارائه نمودند که در مقایسه با مقدار مورد انتظار  $n - m$  بیش از حد بزرگ بودند ( $n$  - تعداد نقاط داده ها،  $m$  - تعداد پارامترهای مدل). بنابراین، ما از تابع چند جمله ای استفاده نمودیم، زیرا به احتمال زیاد توضیحات قابل اعتمادی از داده ها را ارائه می دهد. روش تعیین شدت درجه آن در بخش بعدی توضیح داده شده است. برای مجموعه داده های نمونه، تناسب توسط چند جمله ای ها، مقادیر  $\chi^2$  برابر با ۱۷۳۱ را نشان داد در حالی که مقدار مورد انتظار  $n - m = 38$  است. با این حال، مانده ها به طور نرمال توزیع شدند و همبسته نبودند. این یافته ها، این احتمال بالا را نشان می دهد که این مدل ها، یک توضیح کافی از داده ها را ارائه ندادند و اینکه مقادیر بزرگ  $\chi^2$  ناشی از انحراف استاندارد دست کم گرفته شده در اندازه گیری های حجم شبه کره بودند.



شکل ۵. نمودار مانده ها برای مدل گامپرتز

#### ۵. مقایسه مدل ها

در بخش قبلی دیدیم که تقریباً همه مدل های در نظر گرفته شده، داده ها را به خوبی توصیف می کنند. تو در تو بودن برخی از مدل ها (شکل ۲-۳) انتخاب قابل کاربرترین مدل (بازدید کنندگان) را توسط آزمون  $F$  میسر می سازد [۵]. آزمون  $F$  مبتنی بر آمار زیر است

$$f = \frac{(n - m_2)[\chi^2(m_1) - \chi^2(m_2)]}{(m_2 - m_1)\chi^2(m_2)} \quad (۱۹)$$

که تقریباً از توزیع  $F$  با درجات آزادی  $(m_2 - m_1)$  و  $(n - m_2)$  پیروی می کند. در اینجا مقادیر  $\chi^2(m_1)$  و  $\chi^2(m_2)$  متناظر با حداقل مقادیر  $\chi^2$  به دست آمده به ترتیب برای مدل های تو در توی تعریف شده توسط پارامترهای آزاد  $m_1$  و  $m_2$  هستند  $m_1 < m_2$ .

تناسب به واسطه مدل های غیرمرتبط توسط تو در تو نمودن را می توان توسط معیار اطلاعات بیز ( $BIC$ ) با توجه به Schwarz مقایسه نمود [۲۴]:

$$BIC = \chi^2(m) + \frac{m}{n} \ln(n)$$

که در آن  $m$  تعداد پارامترهای آزاد است و  $\chi^2(m)$  متناظر با حداقل مقدار  $\chi^2$  است. این آزمون زمانی قابل کاربرد است که  $\chi^2(m)$  توسط توزیع  $\chi^2$  با مقدار مورد انتظار  $n - m$  توزیع شده باشد. در مورد ما، مقدار  $\chi^2(m)$  به علت خطاهای اندازه گیری دست کم گرفته شده  $\sigma_i$  برآورد شده توسط  $\bar{\sigma}_i$ ، بزرگتر است. سپس، انحراف استاندارد را می توان از تناسب با یک تابع انعطاف پذیر تخمین زد که به احتمال زیاد مقدار  $\chi^2$  کم را ارائه می دهند (بگویید  $\chi^2(m_1)$ ) و تناسب توسط پارامتر آزاد و توسط مانده های توزیع شده نرمال مشخص می شود. یعنی، ما می توانیم فرض کنیم که انحرافات استاندارد

توسط  $\sigma_i = \rho \bar{\sigma}_i$  داده می شوند و ضریب  $\rho$  را با تحمیل  $\chi^2(m_1) = n - m_1$  تعیین می نمایند. این روش نشان می دهد که  $BIC$  به شکل مورد استفاده در این مقاله است:

$$BIC = (n - m_1) \frac{\chi^2(m)}{\chi^2(m_1)} + \frac{m}{2} \ln(n) \quad (20)$$

مقدار  $\chi^2(m_1)$  توسط تناسب چندجمله ای ها با داده ها به دست آمد. ما مقادیر  $\chi^2$  برای چند جمله ای ها با مرتبه افزایشی محاسبه نمودیم و کمترین مرتبه را که تغییرات در  $\chi^2$  دیگر معنی دار نبودند، انتخاب نمودیم ( $P \leq 0.05$  توسط آزمون  $F$ ). با توجه به معیار فوق، تناسب ترجیح داده شده توسط یک  $BIC$  کوچکتر (۲۰) مشخص می شود. همه مدل های تجربی (به جز مدل های محاسبه ای و  $von Bertalanffy$  داده را به طور مشابه به خوبی توصیف نمودند. بر اساس آزمایش  $F$ ، تناسب ها برای مدل های تعمیم یافته دو پارامتری، گامپرتز تعمیم یافته، گامپرتز محاسبه ای تعمیم یافته  $Bertalanffy$  و گامپرتز به یک اندازه خوب بودند. علاوه بر این، مقایسه توسط آزمون  $F$  نشان داد که مدل های گامپرتز، فرا - گامپرتز و  $Bertalanffy - Richards$  داده ها را به اندازه مدل عام متناسب نمودند. همانند مدل های معادل، مدل گامپرتز در هر دو گروه با حداقل تعداد پارامترها مشخص می شود. بنابراین، این مقایسه نشان داد که مدل گامپرتز قابل اجرا ترین در میان مدل های تو در تو در مدل دو پارامتری تعمیم یافته است (شکل ۲)، و همچنین تو در تو در مدل های تعمیم یافته (شکل ۳) بود. در [۱۷] که در آن ۱۵ مجموعه داده ها استفاده می شوند، مدل گامپرتز نیز مدل ارجح نسبت به همه بود اما دو مجموعه داده ها در آن مدل  $Bertalanffy - Richards$  و مدل فرا - گامپرتز بهتر بودند. مدل فوق محاسبه ای به تناسب به طور قابل توجهی بدتر در ده مجموعه داده منجر شد. در نتیجه، این تجزیه و تحلیل از مدل های تجربی نشان داد که مدل گامپرتز برای توصیف منحنی رشد شبه کره ترجیح داده می شود.

مقایسه تناسبات با مدل مهار و مدل تحریک خودکار (آزمون  $F$ ) نشان می دهد که تفاوت در مقادیر  $\chi^2$  قابل توجه است. این تفاوت برای تناسبات با مدل مهار و مدل  $Piantadosi$  قابل توجه است. از آن مهم تر، باقیمانده ها در تناسبات با استفاده از مدل مهار به میزان قابل توجهی به طور سریالی در ارتباط هستند. بنابراین، مدل مهار برای شرح این داده ها ناکافی به نظر می رسد. مقایسه تناسبات با مدل تحریک خودکار و مدل  $Piantadosi$  توسط  $BIC$  اولویت برای مدل تحریک اتوماتیک را نشان می دهد. اما، در [۱۷]، برای مدل سابق،  $BIC$  برای هشت مجموعه داده بزرگتر بود، در حالی که  $BIC$  محاسبه شده برای مدل  $Piantadosi$  برای هفت مجموعه داده بزرگتر بود. بنابراین، هیچ اولویتی برای هر یک از این دو مدل وجود دارد. قابل توجه است که مدل تحریک خودکار، حداقل مقدار  $\chi^2$  را برای هفت مجموعه داده ها و مدل  $iPiantados$  حداقل مقدار  $\chi^2$  را برای یک مجموعه داده ها ارائه داد.

مقدار  $\chi^2$  و  $BIC$  برای مدل شبه کره ساده به طور خاص بزرگتر از سایر مدل ها هستند، اما مانده ها برای این تناسب هنوز هم به طور نرمال توزیع شده است و همبسته نیست. در [۱۷] مدل شبه کره ساده منجر به مقدار  $\chi^2$  ویژه بزرگتر برای شش مجموعه داده (در سه داده مجموعه باقیمانده به طور نرمال توزیع شد و همبسته نیست و در سه مجموعه داده، توزیع باقیمانده به طور قابل توجهی از توزیع نرمال متفاوت است). در مقایسه تناسب با  $BIC$ ، مدل شبه کره ساده بیش از مدل گامپرتز در سه مجموعه داده ترجیح داده شد.

در نتیجه، می توانیم ما تکرار نماییم که مدل گامپرتز، مدل تحریک خودکار و مدل  $Piantadosi$ ، مدل انتخاب برای شرح منحنی های رشد  $MTS$  هستند. ذکر این مورد قابل توجه است که قابلیت مدل ها برای توصیف داده های منحنی رشد تنها معیار برای ارزیابی آن نیست. برخی دیگر از معیارها، مانند پیش بینی منحنی رشد [۱۸]، و تخمین برخی از پارامترهای بیولوژیکی (مثلاً زمان دو برابر شدن و ضخامت بادوام لبه [۱۷]) می توانند برای انتخاب یک مدل مناسب استفاده شوند.

جدول ۱: مقادیر  $\chi^2$  برای مدل های مختلف و مقادیر  $P$  برای آزمون های استفاده شده در تحلیل مانده ها (میزان انطباق  $\chi^2$ ،  $KS: Kolmogorov - Smirnov$ ،  $DW: Durbin - Watson$ )

Model	G (3)	GG (4)	L (3)	B (3)	GBL (4)	GTP (5)	HG (4)
$\chi^2$ -value	1796.9	1708.6	21903.6	13101.0	1708.6	1682.6	1750.1
BIC	45.15	45.12	486.52	293.29	45.12	46.45	47.93
$\chi^2$ test	0.68	0.46			0.46	0.68	0.10
KS test	>0.20	>0.20	0.02	>0.20	>0.20	>0.20	>0.20
DW test	>0.05	>0.05	0.025	0.025	>0.05	>0.05	>0.05
Sign test	0.55	0.55	0.02	0.23	0.55	0.37	0.55
Runs test	0.92	0.92	0.00	0.00	0.92	0.68	0.92

Model	HL (4)	Ge (5)	AS (6)	P (5)	I (4)	SS (4)	Pol. (7)
$\chi^2$ -value	1850.5	1750.1	1526.8	1708.6	4594.3	2440.9	1731.1
BIC	48.23	47.93	44.93	47.02	108.46	61.19	
$\chi^2$ test	0.58	0.10	0.61	0.46	0.27	0.78	0.38
KS test	>0.20	>0.20	>0.20	>0.20	>0.20	>0.20	>0.20
DW test	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	0.025	IC	>0.05
Sign test	0.55	0.55	0.77	0.55	0.07	0.77	1.00
Runs test	0.16	0.92	0.86	0.92	0.00	0.30	0.83

## ۶- نتیجه گیری:

در این مقاله ما برخی از فرمولهای مدلسازی ریاضی رشد تومور را توصیف کردیم و مدل های ریاضی که اغلب برای توصیف رشد تومور استفاده می شدند را ارائه دادیم. همچنین توسعه یک مدل، بر اساس برخی از مفروضات بیولوژیکی نیز توسط یک نمونه نشان داده شد و مدل های شرح داده شده را مورد آزمایش قرار گرفت و توانایی آنها برای توصیف داده های تجربی مورد مقایسه قرار گرفت.

## References

- [1] L. von Bertalanffy, *Untersuchungen über die Gesetzlichkeit des Wachstums, VII, Stoffwechseltypen und Wachstumstypen* Biol. Zentralbl. 61(1941), 510–535.
- [2] L. von Bertalanffy, *Quantitative laws in metabolism and growth*, Q. Rev. Biol. 32(1957), 217–231.
- [3] R. Bjerkvig (Ed.), *Spheroid Culture in Cancer Research*. CRC Press, Boca Raton, 1992.
- [4] A. D. Conger, M. C. Ziskin, *Growth of mammalian multicellular tumor spheroids*, Cancer Res. 43(1983), 556–580.
- [5] R. D. Cook, S. Weisberg, *Linear and Nonlinear Regression*, in: Statistical Methodology in the Pharmacological Sciences, D.A Berry, ed., Marcel

- Dekker, New York, 1990, 163–199.
- [6] E. B. Cox, M. A. Woodbury, L. E. Myers, *A new model for tumor growth analysis based on a postulated inhibitory substance*, Comp. Biomed. Res. 13(1980) 437.
- [7] J. Durbin, G. S. Watson, *Testing for serial correlation in least squares regression. I*. Biometrika 37(1950), 409–428.
- [8] J. Durbin, G. S. Watson, *Testing for serial correlation in least squares regression. II*. Biometrika 38(1951), 159–177.
- [9] J. P. Freyer, *Role of necrosis in regulating the growth saturation of multicellular spheroids*, Cancer Res. 48(1988), 2432–2439.
- [10] J. P. Freyer, R. M. Sutherland, *Regulation of growth saturation and development of necrosis by the glucose and oxygen supply* Cancer Res. 46(1986), 3513–3520.
- [11] B. Gompertz, *On the nature of the function expressive of the law of human mortality*, Philos. Trans. Roy. Soc. London 36(1825), 513.
- [12] E. Kreyszig, *Introductory Mathematical Statistics*, Wiley, New York, 1970.
- [13] J. Landry, J. P. Freyer, R. M. Sutherland, *A model for the growth of multicellular spheroids*, Cell Tissue Kinet. 15(1982), 585–594.
- [14] S. A. Maggelakis, J. A. Adam, *Mathematical model of prevascular growth of a spherical carcinoma*, Math. Comput. Modeling 13(1990), 23–38.
- [15] M. Maru\_si\_c, \_Z. Bajzer, *Generalized two-parameter equation of growth*, J. Math. Anal. Appl. 179(1993), 446–462.
- [16] M. Maru\_si\_c, \_Z. Bajzer, J. P. Freyer, S. Vuk-Pavlovi\_c, *Modeling autostimulation of growth in multicellular tumor spheroids*, Int. J. Biomed. Comput. 29(1991), 149–158.
- [17] M. Maru\_si\_c, \_Z. Bajzer, J. P. Freyer, S. Vuk-Pavlovi\_c, *Analysis of growth of multicellular tumour spheroids by mathematical models*, Cell Prolif. 27(1994), 73–94.
- [18] M. Maru\_si\_c, S. Vuk-Pavlovi\_c, *Prediction power of mathematical models for tumor growth*, J. of Biological Systems 1(1993), 69–78.
- [19] J. J. More: *The Levenberg-Marquardt algorithm: Implementation and theory*, in: Numerical Analysis, G. A. Watson, ed., Springer, New York, 1977.
- [20] R. Pearl: *Studies in Human Biology*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1924.
- [21] S. Piantadosi, *A model of growth with first-order birth and death rates*, Comp. Biomed. Res. 18(1985), 220–232.
- [22] W. H. Press, B. P. Flannery, S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling, *Numerical Recipes*, Cambridge University Press, Cambridge, 1986.
- [23] M. A. Savageau, *Allometric morphogenesis of complex systems: a derivation of the basic equations from first principles*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76(1979), 6023–6025.
- [24] G. Schwarz, *Estimating the dimension of a model*, Ann. Stat. 6(1978), 461–464.
- [25] L. F. Shampine, M. K. Gordon, *Computer Solution of Ordinary Differential Equations. The Initial Value Problem*, Freeman, New York, 1975.
- [26] S. Siegel, N. J. Castellan Jr., *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences*, 2nd edition, McGraw-Hill, New York, 1988.
- [27] R. M. Sutherland, *Cell and environment interactions in tumor microregions: the multicell spheroid model*, Science 240(1988), 177.
- [28] M. E. Turner Jr., E. L. Bradley Jr., K. A. Kirk, K. M. Pruitt, *A theory of growth*, Math. Biosci. 29(1976), 367–373.

- [29] V. G. Vaidya, F. J. Alexandro Jr., *Evaluation of some mathematical models for tumor growth*, Int. J. Biomed. Comput. 13(1982), 19–35.
- [30] P. F. Verhulst, *Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement*, Corr. Math. Phys. 10(1838), 113–121.
- [31] T. E. Wheldon, *Mathematical Models in Cancer Research*, Adam Hilger, Bristol, 1988.
- [32] T. E. Wheldon, J. Kirk, W. M. Grey, *Mitotic autoregulation, growth control and neoplasia*, J. Theor. Biol. 38(1973), 627.