

## بررسی اثر انتشار همبسته در رشد تومورهای سرطانی بر اساس آنتروپی‌های فزونور و نافزونور

رضا خرداد\*<sup>1</sup>، حمید رضا رستگار سدهی<sup>2</sup>

<sup>1</sup> گروه فیزیک، دانشکده علوم، دانشگاه یاسوج، یاسوج، ایران

<sup>2</sup> گروه فیزیک، دانشگاه جهرم، جهرم، ایران

دریافت: 1395/11/20 ویرایش نهائی: 1396/12/21 پذیرش: 1397/02/03

چکیده

باید توجه داشت که رشد تومور سرطانی به دو شیوه تصاعدی و جمع پذیر انتشار می‌یابد. این دو شیوه، گاهی اوقات مستقل و گاهی به‌طور همبسته انجام می‌شوند. در این تحقیق، انتشار رشد تومور سرطانی با کمک سه مدل مانند گومپرتز، سالیس و آبه مورد مطالعه قرار می‌گیرد. به‌منظور تحقیق در مورد اهمیت انتشار تصاعدی و جمع‌پذیر، تابع توزیع احتمالی حالت پایا با استفاده از معادله فوکر-پلانک مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرد. نتایج به‌دست آمده نشان می‌دهند که تغییر شدت انتشار تصاعدی جمع‌پذیر سبب ترویج رشد سلول‌های سرطانی می‌شود. همچنین با تغییر درجه نافزونوری در آنتروپی‌های نافزونور می‌توان رشد سلول‌های سرطانی را کنترل کرد و آنها را کاهش داد. افزایش شدت انتشار همبستگی سبب افزایش رشد سلول‌های سرطانی می‌شود.

کلیدواژگان: تومور سرطانی، آنتروپی، فزونور

مقدمه

اینترنتی، سیستم‌های دوتایی و غیره استفاده شده است [1و2]. همچنین از مکانیک آماری در قسمت‌های مختلف علم بیولوژی و زیست‌شناسی از جمله شبکه‌های عصبی، بررسی ژن‌ها و تومورها و غیره استفاده شده است و کتاب‌هایی در این زمینه نگارش شده است [3-5]. از چندین سال گذشته تا کنون، محقق‌های زیادی تلاش کرده‌اند که اصولی را برای رفتار این سیستم‌ها پایه‌گذاری کنند و این اصول را توسعه داده و برای سیستم‌های گوناگون تجربی آزمایش کنند [6]. برخی از مقالات از برهم‌کنش میان نورون‌ها در سیستم‌های عصبی صرف نظر کرده‌اند، اما گروهی دیگر با در نظر گرفتن این برهم‌کنش‌ها سعی کرده‌اند روابطی کاربردی‌تر پیدا کنند. برخی از نویسندگان هم فرض کرده‌اند که می‌توان رفتار نورون‌ها

کاربرد مکانیک آماری و ارتباط میان آن و سیستم‌های بس‌ذره‌ای از مدت‌ها پیش مورد توجه قرار گرفته است. بررسی‌های گوناگون نشان می‌دهند که از چندین سال پیش، تلاش‌هایی برای استفاده از مکانیک آماری برای مطالعه سیستم‌های پیچیده مانند شبکه‌های عصبی و سیستم‌های نرونی آغاز گردیده و در دانشگاه‌های معتبر دنیا پژوهش‌هایی در این زمینه انجام شده است. بسیاری از این پژوهش‌ها به‌صورت میان‌رشته‌ای انجام گرفته و سعی شده که با داده‌های تجربی و آزمایشگاهی که از سیستم‌های عصبی در دسترس بوده، مقایسه گردد و البته نتایج جالب توجهی هم حاصل شده است.

تا کنون از مکانیک آماری در بررسی و مطالعه سیستم‌هایی نظیر انبوهی از پرندگان در حال حرکت، تعداد حروف در کلمات، روابط پیچیده شبکه‌های

\*نویسنده مسئول: khordad@yu.ac.ir

سلول‌ها به‌طور فزاینده‌ای رشد می‌کنند. در این پدیده استفاده از مکانیک آماری به‌عنوان یک ابزار مفید برای بررسی سرطان می‌تواند بسیار کارآمد باشد.

### نظریه و مدل

همان‌طور که می‌دانیم چگونگی اندازه‌گیری اطلاعات در یک سیستم یک سؤال اساسی در فیزیک به‌شمار می‌آید و جواب یکتایی برای این سؤال وجود ندارد. تعداد زیادی روش‌های اندازه‌گیری اطلاعات وجود دارد و این که کدام روش مناسب‌تر است بستگی به مسأله تحت مطالعه دارد. همچنین انواع گوناگونی از اطلاعات وجود دارد. به‌عنوان مثال، اطلاعات به‌دست آمده از خواندن یک کتاب کوآتوم با اطلاعات استخراج شده از کتاب مکانیک کاملاً متفاوت است. بنابراین، باید بین اطلاعات ابتدایی و پیشرفته تمایز قائل شد. در علم فیزیک، اطلاعات از دست رفته بر روی حالت یک سیستم به آنتروپی آن سیستم مربوط می‌شود. بنابراین، می‌توان گفت که آنتروپی یک مفهوم اطلاعاتی ابتدایی می‌باشد و در فیزیک کاربرد بسیار زیادی دارد. مفهوم آنتروپی تاریخچه طولانی دارد و به‌طور تقریبی به 130 سال پیش بر می‌گردد. فرمول بندی مکانیک آماری می‌تواند بر اساس پیشینه آنتروپی سیستم مورد مطالعه و تحت قیود مشخص در نظر گرفته شود.

در بررسی نظریه مکانیک آماری، مفهوم اندازه‌گیری اطلاعات به اطلاعاتی اطلاق می‌شود که به‌صورت تابعی از توزیع احتمال رویدادهای مشخص در نظر گرفته شود. شرط اساسی در احتمال رخ داده رویدادها این است که

$$\sum_{i=1}^w p_i = 1 \quad 1$$

برای انتخاب آنتروپی مورد نظر در یک سیستم، تعدادی شرط وجود دارد که عبارتند از [4]:

را همانند سیستم بوزونی در نظر گرفت و برای این سیستم‌ها پدیده‌هایی نظیر چگالش بوز-اینشتین را بررسی نموده‌اند [7].

در بسیاری از مطالعات انجام شده، بررسی‌های مکانیک آماری نافزونور در سیستم‌های گوناگون با مفهوم آنتروپی آن سیستم آغاز می‌شود. به‌غیر از آنتروپی شانون، آنتروپی‌های تعمیم یافته دیگری همچون سالیس، رنبی، آبه و لندزبرگ-ودرال معرفی شده‌اند [8-13 و 4]. بعضی از سیستم‌های عصبی با این آنتروپی‌ها بررسی گردیده و در مقالات متعددی ویژگی‌های این سیستم‌ها با یکدیگر مقایسه شده است. این آنتروپی‌ها وابسته به یک پارامتر  $q$  می‌باشند. در برخی موارد فقط از یکی از این آنتروپی‌های تعمیم یافته برای مقایسه با آنچه قبلاً با آنتروپی شانون محاسبه شده، استفاده گردیده است [12-15].

استفاده از مکانیک آماری نافزونور در سیستم‌های عصبی، فرآیند یادگیری، پیش بینی رشد تومورهای سرطانی و درمان آنها به‌عنوان یکی از مسایل مهم در فیزیک به‌شمار می‌آید و توجه بسیاری از پژوهشگران را به‌خود جلب کرده است. در این میان، معادلات و مدل‌هایی برای رشد تومورها و درمان آنها پیشنهاد شده و مورد ارزیابی قرار گرفته است. به‌عنوان مثال، می‌توان به مدل نمایی و مدل گومپرتز اشاره کرد. در ابتدا این معادلات توسط آنتروپی بولتزمن-گیس بررسی شد و سپس به‌کمک آنتروپی‌های تعمیم یافته نافزونور دیگر نیز انجام شده است [16-18].

با توجه به تعداد زیاد نورون‌ها در یک شبکه عصبی و برهم کنش بین آنها، می‌توان گفت که مکانیک آماری به‌عنوان یک ابزار مفید می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. همین وضعیت در رشد تومورهای سرطانی، درمان آنها و فرآیند یادگیری نیز وجود دارد. به‌عنوان مثال، سرطان را به‌عنوان یک پدیده پیچیده می‌شناسند که شامل تعداد زیادی سلول معیوب در یک بافت طبیعی است و این

آنتروپی آبه<sup>4</sup>

آنتروپی آبه به‌عنوان یک آنتروپی تعمیم یافته به‌صورت

زیر است [9 و 4]

$$S_q^{\text{Abe}} = -k \sum_{i=1}^w \frac{p_i^q - p_i^{q-1}}{q - q^{-1}} \quad 4$$

نکته مهم در مورد این آنتروپی این است که می‌توان آن را به آنتروپی تی-سالیس ارتباط داد. این رابطه به‌شکل زیر است.

$$S_q^{\text{Abe}} = \frac{(q-1)S_q^{(T)} - (q^{-1}-1)S_{q^{-1}}^{(T)}}{q - q^{-1}} \quad 5$$

در مورد هر دو آنتروپی، وقتی پارامتر  $q$  به سمت عدد یک میل می‌کند، آنها به آنتروپی شانون تبدیل می‌شوند.

## استفاده از مکانیک آماری در پیشگویی رشد

## تومورهای سرطانی

همان‌طور که می‌دانیم سرطان به‌عنوان یک پدیده مهم و پیچیده به‌شمار می‌آید که تا کنون جان بسیاری از افراد را در سرتاسر جهان گرفته است. تومور سرطانی شامل تعداد زیادی سلول معیوب در یک بافت طبیعی است که به‌طور فزاینده‌ای رشد می‌کنند. این رشد می‌تواند به‌صورت تصاعدی یا به‌صورت جمع پذیر باشد. در ابتدا، تومور سرطانی بسیار سریع رشد می‌کند و با گذشت زمان طولانی، این رشد به حد اشباع می‌رسد. این حد اشباع به ظرفیت بافتی که تومور در آن رشد می‌کند بستگی زیادی دارد. لازم به‌ذکر است که رفتار دینامیکی یک تومور به رابطه بین سلول‌های فعال و غیر فعال بستگی دارد. همان‌طور که می‌دانیم برای رشد تومورهای سرطانی، روابط متنوعی پیشنهاد شده است و معادلات جالبی به‌وجود آمده‌اند. در ابتدا، پیشنهاد می‌شد که رشد تومورها به‌صورت خطی افزایش می‌یابد و پس از استفاده از داروها، این رشد

الف) آنتروپی  $I$  فقط به احتمال رویدادهای  $p_i$  بستگی دارد.

$$I = I(p_1, p_2, \dots, p_w)$$

ب) در سیستم‌های مستقل، آنتروپی باید جمع پذیر باشد.

$$I(\{p_{ij}^{I,II}\}) = I(\{p_i^I\}) + I(\{p_j^{II}\})$$

با توجه به مفاهیم و شرایط ذکر شده، آنتروپی شانون<sup>1</sup> معروف‌ترین و قدیمی‌ترین آنتروپی است که به‌صورت زیر نوشته می‌شود

$$S = -k_B \sum_{i=1}^w p_i \ln p_i \quad 2$$

که  $k_B$  ثابت بولتزمن<sup>2</sup> است. برای توزیع یکنواخت  $p_i = 1/W$  آنتروپی شانون برابر می‌شود با  $S = k \ln W$ . در ادامه تعداد دیگری از آنتروپی‌ها را که در این مقاله مورد استفاده قرار می‌گیرند معرفی کرده و مورد بررسی قرار می‌دهیم.

آنتروپی سالیس<sup>3</sup>

آنتروپی سالیس اولین بار در سال 1988 مطرح شده است و به شکل زیر است [8]

$$S_q^{(T)} = \frac{K}{q-1} \left(1 - \sum_{i=1}^w p_i^q\right) \quad 3$$

اگرچه می‌توان تعریف‌های مشابه‌ای با رابطه 3 را در مرجع [19] یافت، اما سالیس اولین بار آن را به صورت ریاضی در یک مقاله برای تعمیم مکانیک آماری پیشنهاد کرد. در این رابطه  $q$  را به عنوان درجه نافزونوری می‌نامند.

<sup>3</sup> Tsallis

<sup>4</sup> Abe

<sup>1</sup> Shannon

<sup>2</sup> Boltzmann

$\frac{a}{b}$  و در این رابطه  $a$  آهنگ رشد سلول‌هاست. یکی دیگر از معادلاتی که این رفتار را نمایش می‌دهد، معادله لجستیک<sup>7</sup> می‌باشد. این معادله به صورت زیر بیان می‌شود [25 و 26]

$$\frac{dx}{dt} = ax - bx^2 \quad 8$$

که در آن  $x$  تعداد سلول‌های تومور و  $a, b$  ثابت هستند. در این مدل، رشد در ابتدا به طور نمایی افزایش می‌یابد اما به سبب جمله توان دوم، سرانجام به یک حد اشباع می‌رسد.

همان‌طور که می‌دانیم در رشد و توقف تومور، تعدادی اثرات تصادفی به سبب عوامل خارجی مانند دما، دارو، پرتو درمانی و غیره وجود دارند. بنابراین می‌توانیم معادله<sup>1</sup> را برای در نظر گرفتن این عوامل تعمیم داد. بدین منظور باید دو جمله به معادله<sup>1</sup> اضافه شود که به شکل زیر خواهد شد [20-22]

$$\frac{dx}{dt} = f(x) + x\lambda(t) - \varepsilon(t), x(0) = x_0 \quad 9$$

که  $\lambda(t)$  را انتشار تصاعدی گاوسی<sup>8</sup> می‌نامند که اثر درمان را با تغییر دینامیک سلول تومور نشان می‌دهد و جمله آخر  $\varepsilon(t)$  انتشار جمع پذیر گاوسی<sup>9</sup> می‌باشد که این جمله منفی، افت و خیزها به سبب درمان منجر به مرگ سلول را نشان می‌دهد. در اینجا فرض می‌کنیم که هر دو جمله، انتشار جمع پذیر و تصاعدی گاوسی، همبسته هستند زیرا آنها منشاء مشترکی دارند. لازم به ذکر است معادله<sup>9</sup> به معادله لانگوین<sup>10</sup> معروف است و جملات انتشار جمع پذیر و تصاعدی گاوسی دارای شرایط زیر هستند [27]

$$\langle \lambda(t) \rangle = \langle \varepsilon(t) \rangle = 0 \quad 10$$

$$\langle \lambda(t) \lambda(t') \rangle = 2D\delta(t-t') \quad 11$$

$$\langle \varepsilon(t) \varepsilon(t') \rangle = 2\alpha\delta(t-t') \quad 12$$

متوقف و سپس شروع به کاهش یافتن می‌کند. با توجه به تحقیقات گسترده انجام شده در مورد رشد تومورها، گفته می‌شود که رشد توموری را می‌توان در شکل یک معادله دیفرانسیل به صورت زیر بیان کرد [20-22]

$$\frac{dx}{dt} = f(x), x(0) = x_0 \quad 6$$

که  $f(x)$  دینامیک رشد سلول تومور سرطانی را توصیف می‌کند و  $x_0$  اندازه اولیه تومور در  $t = 0$  می‌باشد. لازم به ذکر است که معادله فوق برای رشد هر توموری برقرار نیست و فرض‌هایی برای استفاده از معادله<sup>6</sup> وجود دارند که عبارتند از:

الف) تومور فقط باید دارای یک سلول باشد. (ب) در مطالعه تومور، از وابستگی مکانی صرف نظر شود. (ج) حجم تومور باید متناسب با تعداد سلول‌های تومور  $x(t)$  در زمان  $t$  باشد.

یکی از معادلاتی که این رفتار را نمایش می‌دهد، معادله گومپرتز<sup>5</sup> می‌باشد [23]. این معادله اولین بار توسط یک ریاضیدان یهودی به نام بنجامین گومپرتز در سال 1825 برای توصیف مرگ و میر بشر و میزان اشتیاق به زندگی در میان افراد جامعه نوشته شد. اما، بعدها ایده استفاده از این معادله برای رشد تومورهای جامد نیز مطرح گردید. در بیان این ایده، فرض شده بود که با افزایش جرم تومور، آهنگ رشد آن در یک روش غیر خطی کاهش می‌یابد. معادله گومپرتز به شکل زیر می‌باشد [24]

$$\frac{dx}{dt} = -bx \left[ \ln\left(\frac{x}{L}\right) \right] \quad 7$$

که در آن  $x$  تعداد سلول‌های تومور،  $b$  نرخ کاهش سلول‌ها،  $L$  ظرفیت حمل<sup>6</sup> است که برابر است با  $L =$

<sup>9</sup> Gaussian multiplicative

<sup>10</sup> Langevin

<sup>5</sup> Gompertz

<sup>6</sup> Carrying Capacity

<sup>7</sup> Logistic

<sup>8</sup> Gaussian additive

تعریف می‌کنیم

$$J(x, t) = A(x, t)p(x, t) - \frac{1}{2} \frac{\partial}{\partial x} B(x, t)p(x, t)$$

جریان احتمالی نشان دهنده شار خالص احتمال در سطح S است. دو نوع شرط برای حل معادله وجود دارد: شرط انعکاسی و شرط جذبی. شرط اول نشان دهنده این است که سلول‌های تومور پس از برخورد با سطح S انعکاس می‌یابند و از سطح خارج نمی‌شوند. شرط دوم نشان دهنده این است که سلول‌های تومور پس از برخورد با سطح S جذب می‌شوند. در این مقاله از شرط اول یعنی شرط مرزی انعکاسی استفاده کرده ایم که به صورت زیر بیان می‌شود.

$$\vec{n} \cdot \vec{J}(x, t) = 0$$

که  $n$  بردار یکه عمود بر سطح می‌باشد. برای به دست آوردن جزئیات بیشتر، خواننده می‌تواند به مرجع [28] مراجعه کند.

معادله 17 را می‌توان به طور عددی برای به دست آوردن تابع توزیع احتمالی حالت پایا<sup>4</sup> یعنی  $p_{st}(x)$  برای مدل‌های گوناگون حل کرد. در این مقاله سه مدل گومپرتز، سالیس و آبه را مورد بررسی قرار می‌دهیم. در ابتدا نحوه به دست آوردن تابع  $f(x)$  را برای هر سه مدل شرح می‌دهیم.

الف) مدل گومپرتز

فرض می‌کنیم که  $P_1$  احتمال فعال بودن یک سلول سرطانی و  $P_2$  احتمال غیر فعال بودن سلول سرطانی باشد به طوری که  $P_1 + P_2 = 1$ . در این حالت آنتروپی فزونور بولتزمن-گیس به صورت زیر می‌باشد

$$S = -k_B (p_1 \ln p_1 + p_2 \ln p_2), \quad 18$$

که  $k_B$  ثابت بولتزمن می‌باشد. با توجه به کارهای انجام شده در مورد رشد تومورها [29 و 30]، به عنوان اصل

$$\langle \lambda(t) \varepsilon(t') \rangle = 2\mu \sqrt{D\alpha} \delta(t - t') \quad 13$$

در رابطه فوق،  $D$  و  $\alpha$  شدت انتشارهای تصاعدی و جمع پذیر را نشان می‌دهد. همچنین پارامتر  $\mu$  قدرت همبستگی بین  $\lambda(t)$  و  $\varepsilon(t)$  را با شرط  $0 \leq \mu < 1$  نشان می‌دهد.

با استفاده از معادله لانگوین، می‌توانیم معادله فوکر-پلانک<sup>1</sup> را به دست آوریم که به شکل زیر است [27]

14

$$\frac{\partial p(x, t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x} [A(x)p(x, t)] + \frac{\partial^2}{\partial x^2} [B(x)p(x, t)]$$

که  $p(x, t)$  تابع توزیع احتمال است. همچنین کمیت‌های  $A(x)$  و  $B(x)$  به ترتیب ضریب رانش<sup>2</sup> و ضریب پخش<sup>3</sup> می‌باشند که به صورت زیر بیان می‌شوند: می‌شوند:

$$A(x) = f(x) + Dx - \mu \sqrt{D\alpha} \quad 15$$

$$B(x) = Dx^2 - 2\mu x \sqrt{D\alpha} + \alpha \quad 16$$

همانگونه که از معادله 14 دیده می‌شود، معادله فوکر-پلانک یک معادله دیفرانسیل مرتبه دوم با مشتقات جزئی می‌باشد که برای حل آن نیاز به شرایط مرزی داریم. مطابق با شرایط مرزی انعکاسی، تابع توزیع احتمالی حالت پایا را می‌توان با صفر قرار دادن سمت راست معادله 14 به دست آورد [28 و 27]. این تابع توزیع به شکل زیر است

$$p_{st}(x) = \frac{N}{B(x)} \exp\left[\int \frac{A(x') dx'}{B(x')}\right] \quad 17$$

که  $N$  ثابت بهنجارش است که از شرط  $\int_{-\infty}^{\infty} p_{st}(x) dx = 1$  تعیین می‌گردد.

در اینجا سعی می‌کنیم تا شرایط مرزی انعکاسی را به طور خلاصه توضیح دهیم. برای حل معادله 14، تومور را به یک شکل دلخواه مثلا یک بیضی با سطح S در نظر می‌گیریم. ابتدا یک جریان احتمالی به شکل زیر

<sup>3</sup> Diffusion coefficient

<sup>4</sup> Steady state

<sup>1</sup> Fokker-Planck

<sup>2</sup> Drift coefficient

می‌پذیریم که آهنگ تغییرات  $P_2$  متناسب با آنتروپی است

$$\frac{dp_2}{dt} = CS(t) \quad 19$$

که  $C$  یک ثابت می‌باشد. در توضیح معادله 19 باید ذکر کرد که رشد یک تومور به خصوصیات بافتی که تومور در آن قرار دارد، بستگی دارد. دینامیک یک تومور به رابطه بین سلول‌های سالم (فعال) و معیوب (غیر فعال) بستگی دارد. کالدرن و همکاران نشان داده‌اند که بر اساس مدارک تجربی، نسبت سلول‌های معیوب در یک تومور با رشد تومور افزایش می‌یابد [30]. بنابراین آنها به‌عنوان یک اصل بیان کردند که احتمال غیر فعال بودن سلول سرطانی با بی‌نظمی سلول‌ها متناسب است و رابطه 19 را به‌عنوان یک اصل بیان کردند. این معادله به روشنی بیان می‌کند که هر چقدر احتمال یافتن سلول‌های معیوب بیشتر شود، آنتروپی سیستم یا به عبارتی بی‌نظمی سیستم زیاد می‌شود که این به نوبه خود به معنی از دست دادن اطلاعات به‌دست آمده در مورد سلول‌های سالم می‌باشد. در این معادله  $C$  یک ثابت است که در نهایت به تعداد سلول‌ها مربوط می‌شود. در مورد پارامتر  $C$  نتایج تجربی وجود ندارد. دلیل این امر این است که در نتایج تجربی وزن یا حجم تومورها مورد بررسی قرار می‌گیرند نه تعداد سلول‌های یک تومور.

فرض می‌کنیم که  $x(t)$  تجمع سلول‌های توموری غیر فعال باشند که از رابطه زیر تعیین می‌گردند

$$P_2(t) \approx \frac{x(t)}{x_\infty} \quad 20$$

که  $x_\infty$  مقدار تجمع سلول‌های توموری غیر فعال در حد  $t \rightarrow \infty$  است. با استفاده از معادلات 18 تا 20

می‌توانیم رابطه زیر را به‌دست آوریم که همان معادله گومپرتز یعنی رابطه 7 می‌باشد.

$$\frac{dx}{dt} = -\kappa x \ln\left(\frac{x}{x_\infty}\right) \quad 21$$

که در رابطه فوق  $\kappa = k_B C$  و  $f(x) = -\kappa x \ln\left(\frac{x}{x_\infty}\right)$  است. با مشاهده معادله فوق، می‌توان دید که مشابه با رابطه 7 می‌باشد.

### ب) مدل سالیس

در این قسمت مشابه مدل گومپرتز عمل می‌کنیم با این تفاوت که به‌جای آنتروپی شانون از آنتروپی سالیس استفاده می‌کنیم [8]

$$S_q^{(T)} = \frac{\kappa}{q-1} [1 - p_1^q - p_2^q] \quad 22$$

اکنون با استفاده از معادله 19 و رابطه

$$P_1 = 1 - P_2(t) = 1 - \frac{x(t)}{x_\infty}$$

و جای‌گذاری در رابطه فوق خواهیم داشت.

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\kappa' x_\infty}{q-1} \left[ 1 - \left(\frac{x}{x_\infty}\right)^q - \left(1 - \frac{x}{x_\infty}\right)^q \right] \quad 23$$

که  $\kappa' = \kappa C$  و

$$f(x) = \frac{\kappa' x_\infty}{q-1} \left[ 1 - \left(\frac{x}{x_\infty}\right)^q - \left(1 - \frac{x}{x_\infty}\right)^q \right]$$

می‌باشد.

### ب) مدل آبه

در این مدل نیز مشابه مدل سالیس عمل می‌کنیم با این تفاوت که از آنتروپی آبه به‌شکل زیر استفاده می‌کنیم.

24

به مقدار  $q$  وابسته نیست. با کاهش مقدار  $q$  قله تابع توزیع در مدل آبه و سالیس کمی کاهش یافته اما در مدل گومپرتز تغییری دیده نمی‌شود. از نظر بیولوژیکی، کاهش قله در تابع توزیع احتمال حکایت از این نکته دارد که رشد سلول‌ها افت می‌کند. با کاهش مقدار  $q$ ، موقعیت بیشینه تابع توزیع به سمت  $x$  کوچکتر حرکت می‌کند. همچنین پهنای منحنی کاهش می‌یابد که نشان دهنده این است که تغییرات در تعداد سلول‌های توموری کاهش می‌یابد. می‌توان گفت که با به‌کار بردن آنتروپی نافزونور می‌توان تعداد سلول‌های توموری را کنترل کرد و رشد سلول‌ها را کاهش داد. همان‌طور که می‌دانیم در آنتروپی‌های فزونور مانند بولتزمن-گیس، آنتروپی جمع پذیر است یعنی آنتروپی کل سیستم را می‌توان به‌صورت جمع دو آنتروپی نوشت. مثلاً آنتروپی یک تومور به‌صورت جمع آنتروپی سلول‌های سالم و معیوب نوشته می‌شود. در آنتروپی‌های نافزونور مانند سالیس و آبه، آنتروپی کل علاوه بر جمع یک جمله حاصل ضربی نیز دارد

$$S_q(A, B) = S_q(A) + S_q(B) + (1-q)S_q(A)S_q(B)$$

در رابطه بالا دیده می‌شود که وقتی  $q \rightarrow 1$ ، آنتروپی فزونور می‌شود. در این مقاله با استفاده از آنتروپی نافزونور قصد داشته‌ایم تا تأثیر پارامتر نافزونوری را بر روی رشد تومور بررسی کنیم و توانسته‌ایم نشان دهیم که رشد یک تومور می‌تواند به‌صورت نافزونور تغییر کند. همچنین می‌توان تعداد سلول‌های توموری را کنترل کرد و رشد سلول‌ها را کاهش داد. با توجه به شکل 1 می‌توان گفت که مدل سالیس و آبه با نتایج تجربی همخوانی بیشتری دارند زیرا رشد یک تومور به‌طور یکنواخت ادامه نمی‌یابد. داده‌های پزشکی حاکی از آن است که رشد یک تومور تا یک حد اشباع افزایش می‌یابد و سپس با اعمال درمان افت می‌کند که این رفتار در مدل گومپرتز دیده نمی‌شود. این نتایج این مطلب را

$$S_q^{(Abe)} = \frac{-\kappa}{q - q^{-1}} [P_1^q - P_1^{q^{-1}} + P_2^q - P_2^{q^{-1}}]$$

اکنون با استفاده از معادله 19 و رابطه فوق خواهیم داشت.

$$\frac{dx}{dt} = -\frac{\kappa' x_\infty}{q - q^{-1}}$$

$$\times \left[ \left(\frac{x}{x_\infty}\right)^q + \left(1 - \frac{x}{x_\infty}\right)^q - \left(\frac{x}{x_\infty}\right)^{q^{-1}} - \left(1 - \frac{x}{x_\infty}\right)^{q^{-1}} \right]$$

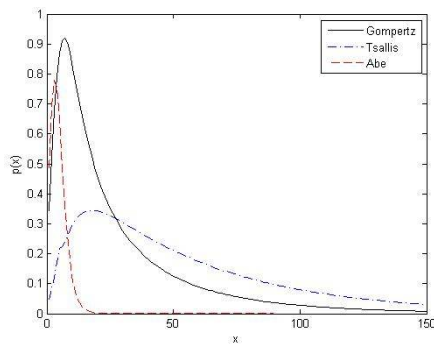
25

اکنون با مشخص شدن تابع  $f(x)$  برای هر سه مدل، می‌توانیم تابع  $A(x)$  در رابطه 15 را مشخص کنیم و در آخر تابع  $p_{st}(x)$  در رابطه 17 را به‌دست آوریم.

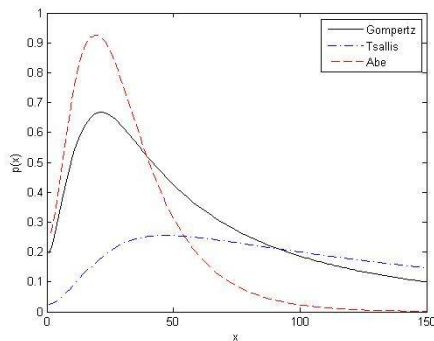
### بحث و نتیجه‌گیری

در این بخش، رفتار تابع توزیع احتمالی حالت پایا را برای هر سه مدل بیان شده در این مقاله و به‌ازای پارامترهای متفاوت مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌دهیم. در شکل‌های 1 و 2، رفتار تابع توزیع احتمالی حالت پایا برای سه مدل مختلف برحسب تعداد سلول‌های سرطانی (تجمع سلول‌ها)  $x$  به‌ازای دو مقدار متفاوت  $q = 0.2$  و  $q = 0.5$  رسم شده است. از شکل‌های 1 و 2 به‌وضوح دیده می‌شود که با کاهش مقدار  $q$ ، تابع توزیع احتمال برای مدل آبه و سالیس در مقدار  $x$  کوچکتری سریعاً به صفر میل می‌کنند. همچنین رفتار تابع توزیع احتمال برای مدل سالیس با کاهش  $q$  تند شده و سریع‌تر به سمت صفر میل می‌کند. به‌عنوان مثال با  $q = 0.5$ ، تابع توزیع در  $x = 150$  دارای مقدار 0.54 است و با  $q = 0.2$ ، تابع توزیع در  $x = 150$  دارای مقدار 0.50 می‌باشد. در هر دو نمودار، رفتار تابع توزیع برای مدل گومپرتز ثابت است زیرا این مدل

نمودارهای 3 و 4 می‌توان دید که با افزایش مقدار  $\alpha$ ، مکان قله در تابع توزیع احتمال برای هر سه مدل تغییر یافته است و این مکان به سمت مقدار  $x$  بزرگتری جابه‌جا شده است. همچنین با افزایش مقدار  $\alpha$ ، ارتفاع قله در تابع توزیع برای مدل گومپرتز و سالیس کاهش یافته ولی برای مدل آبه افزایش را نشان می‌دهد.



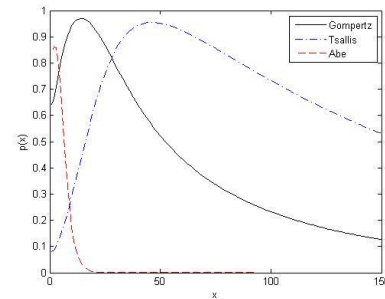
شکل 3. رفتار کمیت  $p_{St}(x)$  بر حسب  $x$  به ازای ثابت  $a = 0.1$ ،  $b = 0.1$ ،  $D = 0.3$ ،  $\alpha = 0.3$ ،  $\mu = 0.3$ ،  $q = 0.5$  برای مدل‌های گومپرتز، سالیس و آبه.



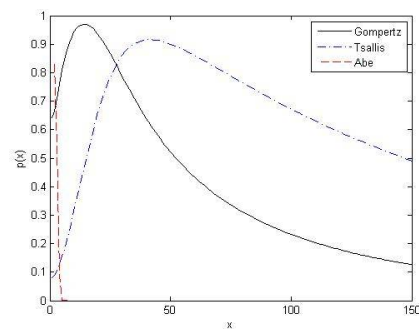
شکل 4. رفتار کمیت  $p_{St}(x)$  بر حسب  $x$  به ازای مقادیر ثابت  $a = 0.1$ ،  $b = 0.1$ ،  $D = 0.3$ ،  $\alpha = 0.3$ ،  $\mu = 0.3$ ،  $q = 0.5$  برای مدل‌های گومپرتز، سالیس و آبه.

در شکل 5، رفتار تابع توزیع احتمالی حالت پایا برای مدل گومپرتز، سالیس و آبه بر حسب تعداد سلول‌های تومور  $x$  به ازای مقادیر ثابت  $a = 0.3$ ،  $b = 0.1$ ،  $D = 0.3$ ،  $\alpha = 0.3$ ،  $\mu = 0.3$  و  $q = 0.5$  رسم شده است. لازم به ذکر است که تغییر مقدار  $a$  در شکل

روشن می‌سازند که به احتمال زیاد مطالعه نظری تومورها با آنتروپی‌های نافزونور ممکن است به نتایج بهتری منجر شوند. در این محاسبات از پارامتر  $C$  استفاده‌ای نشده است زیرا همان‌طور که در قسمت قبل (بعد از معادله 19) بیان شد، این پارامتر به تعداد سلول‌ها مرتبط می‌شود که همان  $X$  می‌باشد.



شکل 1. رفتار کمیت  $p_{St}(x)$  بر حسب  $x$  به ازای مقادیر ثابت  $a = 0.1$ ،  $b = 0.1$ ،  $D = 0.3$ ،  $\alpha = 3$ ،  $\mu = 0.3$ ،  $q = 0.5$  برای مدل‌های گومپرتز، سالیس و آبه.



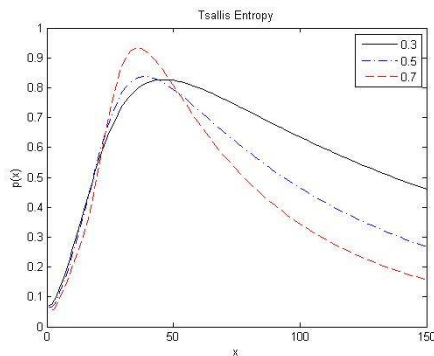
شکل 2. رفتار کمیت  $p_{St}(x)$  بر حسب  $x$  به ازای مقادیر ثابت  $a = 0.1$ ،  $b = 0.1$ ،  $D = 0.3$ ،  $\alpha = 3$ ،  $\mu = 0.3$ ،  $q = 0.2$  برای مدل‌های گومپرتز، سالیس و آبه.

در شکل‌های 3 و 4، رفتار تابع توزیع احتمالی حالت پایا برای مدل گومپرتز، سالیس و آبه بر حسب تعداد سلول‌های تومور  $x$  به ازای دو مقدار متفاوت  $\alpha = 0.3$  و  $\alpha = 3$  رسم شده است. لازم به ذکر است که در این دو نمودار، مقدار  $\alpha$  شدت انتشار جمع‌پذیر سلول‌ها تغییر داده شده است اما شدت انتشار تصاعدی سلول‌ها  $D$  همچنان ثابت فرض شده است. با توجه به

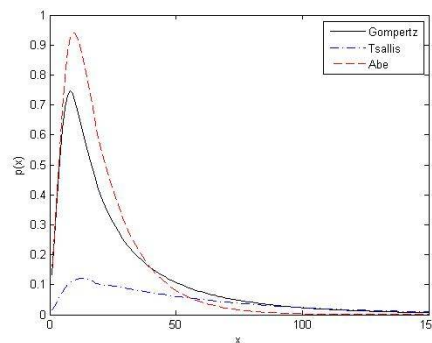


جابه‌جا شده و ارتفاع قله‌ها با افزایش مقدار  $\mu$  افزایش می‌یابد. نکته جالب در این نمودار این است که با افزایش مقدار  $\mu$ ، منحنی‌های تابع توزیع احتمال با یکدیگر برخورد می‌کنند و سرانجام به سمت صفر میل می‌کنند. این رفتار در منحنی‌ها دلالت بر این نکته دارد که افزایش مقدار  $\mu$  سبب ترویج رشد سلولی می‌گردد. نمودار شکل 7 هیچ‌گونه برخوردی را بین منحنی‌ها با افزایش مقدار  $\mu$  نشان نمی‌دهد. افزایش مقدار  $\mu$  فقط سبب تغییر در مقدار ارتفاع قله‌ها می‌شود و منحنی‌ها به اندازه یک مقدار ثابت به سمت  $x$  بزرگتر جابجا می‌شوند.

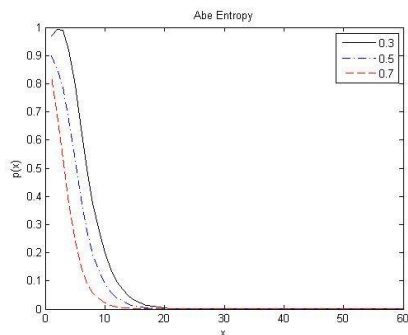
نسبت به نمودارهای قبل، نشان دهنده تغییر مقدار  $K$  در مدل سالیس و آبه و مقدار  $K$  در مدل گومپرتز می‌باشد. با توجه به نمودار شکل 5 می‌توان دید که با تغییر مقدار  $a$ ، مکان قله در تابع توزیع احتمال برای مدل گومپرتز و آبه به سمت مقدار  $x$  بزرگتر جابجا شده ولی برای مدل سالیس به سمت مقدار  $x$  کوچکتر جابجا شده است. همچنین با تغییر مقدار  $a$ ، ارتفاع قله در تابع توزیع برای مدل گومپرتز و سالیس کاهش یافته ولی برای مدل آبه افزایش را نشان می‌دهد. در این شکل پارامتر  $a$  مستقیماً به  $C$  بستگی ندارد و به صورت ضرب در تعداد سلول‌ها ( $x$ ) مثلاً در معادله 8 ظاهر می‌شود.



شکل 6. رفتار کمیت  $p_{st}(x)$  برحسب  $x$  به‌ازای مقادیر ثابت  $a = 0.1$ ،  $b = 0.1$ ،  $D = 0.3$  و  $\alpha = 3$  و  $q = 0.5$  به‌ازای  $\mu$  های متفاوت برای مدل سالیس.

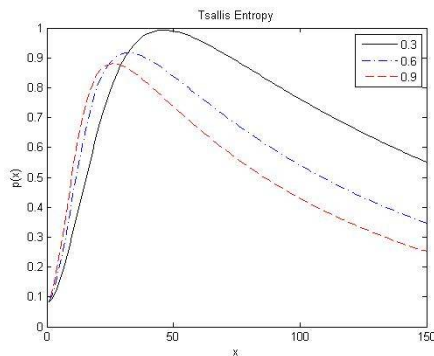


شکل 5. رفتار کمیت  $p_{st}(x)$  برحسب  $x$  به‌ازای مقادیر ثابت  $a = 0.3$ ،  $b = 0.1$ ،  $D = 0.3$  و  $\alpha = 0.3$ ،  $\mu = 0.3$  و  $q = 0.5$  برای مدل‌های گومپرتز، سالیس و آبه.

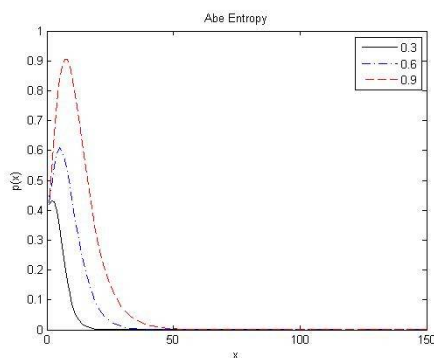


شکل 7. رفتار کمیت  $p_{st}(x)$  برحسب  $x$  به‌ازای مقادیر ثابت  $a = 0.1$ ،  $b = 0.1$ ،  $D = 0.3$  و  $\alpha = 3$  و  $q = 0.5$  به‌ازای  $\mu$  های متفاوت برای مدل آبه.

در شکل‌های 6 و 7، رفتار تابع توزیع احتمالی حالت پایا به ترتیب برای مدل سالیس و آبه برحسب تعداد سلول‌های تومور  $x$  برای مقادیر ثابت  $a = 0.1$ ،  $b = 0.1$ ،  $D = 0.3$  و  $\alpha = 3$  و  $q = 0.5$  و به ازای  $\mu$  های متفاوت رسم شده است. با توجه به نمودار شکل 6 می‌توان مشاهده کرد که با افزایش مقدار  $\mu$  مکان قله‌ها در تابع توزیع احتمال به سمت مقدار  $x$  کوچکتر



شکل 8. رفتار کمیت  $p_{ST}(x)$  برحسب  $x$  به ازای مقادیر ثابت  $a = 0.1$  ،  $b = 0.1$  ،  $\mu = 0.3$  ،  $\alpha = 3$  و به ازای  $D$  های متفاوت برای مدل سالیس.



شکل 9. رفتار کمیت  $p_{ST}(x)$  برحسب  $x$  به ازای مقادیر ثابت  $a = 0.1$  ،  $b = 0.1$  ،  $\mu = 0.3$  ،  $\alpha = 3$  و به ازای  $D$  های متفاوت برای مدل آبه.

### مرجع ها

- [1] A. Bialek, I. Cavagna, T. Giardina, E. Mora, E. Silvestri, M. Viale, and A.M. Walczak, Statistical mechanics for natural flocks of birds, *Proceeding of the National Academy of Sciences* **109** (2012) 4786-4791.
- [2] S. Lawrence, C.L. Giles, Accessibility of information on the web, *Nature* **400** (1999) 107-109.
- [3] S.P. Strong, R. Koberle, D.R. Van, R.R. Steveninck, W. Bialek, Entropy and information in neural spike trains, *Physical Review Letters* **80** (1998) 197-200.
- [4] C. Beck, Generalized information and entropy measures in physics, *Contemporary Physics* **50** (2009) 495-510.

در شکل های 8 و 9، رفتار تابع توزیع احتمالی حالت پایا به ترتیب برای مدل سالیس و آبه برحسب تعداد سلول های تومور  $x$  برای مقادیر ثابت  $a = 0.1$  ،  $b = 0.1$  ،  $\mu = 0.3$  ،  $\alpha = 3$  و به ازای  $D$  های متفاوت رسم شده است. با توجه به نمودار شکل 8 می توان مشاهده کرد که با افزایش مقدار  $D$  مکان قله ها در تابع توزیع احتمال به سمت مقدار  $x$  کوچکتر جابه جا شده و ارتفاع قله ها با افزایش مقدار  $D$  کاهش می یابد. نکته جالب در این نمودار این است که با افزایش مقدار  $D$ ، منحنی های تابع توزیع احتمال با یکدیگر برخورد می کنند و سرانجام به سمت صفر میل می کنند. این رفتار در منحنی ها دلالت بر این نکته دارد که افزایش مقدار  $D$  سبب ترویج رشد سلولی می گردد. نمودار شکل 8 هیچ گونه برخوردی را بین منحنی ها با افزایش مقدار  $D$  نشان نمی دهد. افزایش مقدار  $D$  فقط سبب تغییر در مقدار ارتفاع قله ها می شود و منحنی ها به اندازه یک مقدار ثابت به سمت  $x$  بزرگتر جابه جا می شوند.

لازم به ذکر است که رشد سلول های یک تومور وابسته به زمان هستند که جملات وابسته به زمان در معادله 9 منظور شده است. اما، در این مقاله از شرایط پایا یعنی معادله 10 و 11 استفاده کرده ایم. بنابراین در حالت پایا زمان را از محاسبات خود حذف کرده ایم. هدف اصلی مقاله بررسی نحوه رشد سلول ها بوده است نه تغییرات تعداد سلول ها با زمان. اگر بخواهیم زمان را نیز منظور کنیم باید رشد سلول ها پیش از درمان و پس از اعمال درمان را مطالعه کنیم تا بتوانیم تأثیر درمان را در نابودی سلول های معیوب ببینیم. این کار با روشی متفاوت در مرجع [17] بررسی شده است. با توجه به اینکه در نتایج تجربی، وزن تومور یا حجم تومور بررسی می شود، در این مقاله امکان مقایسه با نتایج تجربی وجود نداشته است.

- [18] J.A. Gonzalez, I. Rondon, Cancer and nonextensive statistics, *Physica A* **369** (2006) 645-654.
- [19] C. Beck, Non-extensive statistical mechanics and particle spectra in elementary interactions, *Physica A* **286** (2000) 164-180.
- [20] A. Behera, S.F.C. O'Rourke, Comment on "Correlated noise in a logistic growth model, *Physical Review E* **77** (2008) 013901-013905.
- [21] F. Kozusko, Z. Bajzer, Combining Gompertzian growth and cell population dynamics, *Mathematical Biosciences* **185** (2003) 153-167.
- [22] A. Behera, S. F.C. O'Rourke, The effect of correlated noise in a Gompertz tumor growth model, *Brazilian Journal Physics* **38** (2008) 272-278.
- [23] B. Gompertz, On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies, *Philosophical Transactions of the Royal Society B* **115** (1825) 513-583.
- [24] C. Winsor, The Gompertz curve as a growth curve, *Proceeding National Academy Sciences USA* **18** (1932) 1-8.
- [25] B.Q. Ai, X.J. Wang, G.T. Liu, L.G. Liu, Correlated noise in a logistic growth model, *Physical Review E* **67** (2003) 022903-022909.
- [26] D.C. Mei, C.W. Xei, L. Zhang, The stationary properties and the state transition of the tumor cell growth mode, *European Physical Journal B* **41** (2004) 107-112.
- [27] H. Risken, *The Fokker-Planck Equation*, Springer, Berlin (1996).
- [28] C.W. Gardiner, *Handbook of Stochastic Methods*, Third Edition Springer, Verlag Berlin Heidelberg New York (2004).
- [29] D. Hart, E. Schochat, Z. Agur, The growth law of primary breast cancer as inferred from mammography screening trials data, *British Journal of Cancer* **78** (1998) 382-387.
- [30] C.P. Calderon, T.A. Kwenbe, Modeling tumor growth, *Mathematical Biosciences* **103** (1991) 97-114.
- [5] G. Kaniadakis, Statistical mechanics in the context of special relativity, *Physical Review E* **66** (2002) 056125-056130.
- [6] C. Tsallis, *Introduction to Non-extensive Statistical Mechanics*, Springer (2009).
- [7] T. Byrnes, S. Koyama, K. Yan, Y. Yamamoto, Neural networks using two-component Bose-Einstein condensates, *Scientific Reports* **3** (2013) 2531-2537.
- [8] C. Tsallis, Possible generalization of Boltzmann-Gibbs statistics, *Journal of Statistical Physics* **52** (1988) 479-487.
- [9] S. Abe, A note on the q-deformation-theoretic aspect of the generalized entropies in nonextensive physics, *Physics Letters A* **224** (1997) 326-330.
- [10] J.J. Hopeld, Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities, *Proceeding of the National Academy Sciences* **79** (1982) 2554-2558.
- [11] D.J. Amit, *Modeling Brain Function: The World of Attractor Neural Networks*, Cambridge University Press, Cambridge (1989).
- [12] R.S. Johal, q calculus and entropy in nonextensive statistical physics, *Physical Review E* **58** (1998) 4147-4151.
- [13] P.T. Landsberg, V. Vedral, Distributions and channel capacities in generalized statistical mechanics, *Physics Letters A* **247** (1998) 211-217.
- [14] G.B. Bagci, T. Oikonomou, Comment on "Third law of thermodynamics as a key test of generalized entropies" *Physical Review E* **92** (2015) 016103-016108.
- [15] E.P. Bento, G.M. Viswanathan, M.G. E. da Luz, R. Silva, Third law of thermodynamics as a key test of generalized entropies, *Physical Review E* **91** (2015) 022105-022110.
- [16] R. Khordad, H.R. Rastegar Sedehi, Application of different entropy formalism in a neural network for novel word learning, *The European Physical Journal Plus* **130** (2015) 246-255.
- [17] R. Khordad, H.R. Rastegar Sedehi, Modeling cancer growth and its treatment by means of statistical mechanics entropy, *The European Physical Journal Plus* **131** (2016) 291-302.

## **Studying the effect of correlated noise in tumor growth using extensive and non-extensive entropy**

**Reza Khordad\*<sup>1</sup>, Hamid Reza Rastegar Sedehi<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Physics, College of Science, Yasouj University, Yasouj, Iran

<sup>2</sup>Department of Physics, Jahrom University, Jahrom, Iran

Received: 08.02.2017    Final revised: 12.03.2018    Accepted: 23.04.2018

### **Abstract**

Tumor growth has been the subject of study by additive and multiplicative noise. These methods can often be employed as discrete procedures or they can be independently exploited. In this paper, the tumor growth has been investigated using three different entropy models. We have calculated the steady state probability distribution function using Plank-Fokker equation. The obtained results show that the variations of intensity of the multiplicative and additive noises lead to the tumor cells growth. Also, the tumor cells growth can be controlled by changing the non-extensive degree. The growth of tumor cells increases with the enhancement of the correlated noises.

**Keyword:** Cancer Tumor, Entropy, Extensive

---

\* Corresponding Author: khordad@yu.ac.ir