



جمهورية

وزارة التعليم

ية

كلية علوم الحاسوب وتكنولوجيا

م الرياضيات

نموذج رياضي لنمو الورم السرطاني وانتشاره

بحث مقدم إلى كلية (علوم الحاسوب وتكنولوجيا

نيل شهادة البكالوريوس

قسم (الرياضيات الطبية) كجزء

من قبل الطالبين

أيمان مهدي مسير & هرتضي محمد حسن

يدر عيال مطر

راس حسين مجهول



بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

اقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ (١) خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ (٢) اقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ

(٣) الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ (٤) عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ (٥)

﴿ صدق الله العظيم ﴾

سورة (المعلق) (١-٥)



الإهداء

ألهى لا يطيب الليل الا بشكرك ولا يطيب النهار الى بطاعتك ولا
تطيب ..ولا تطيب الاخرة الا بعفوك ..
تطيب الجنة الا برويتك.

..

..

العالمين ..
(نبينا محمد صلى الله عليه واله وسلم)

الى من كلفه الله بالهبة والوقار .. الى من علمني العطاء بدون
.. احمل اسمه بكل افتخار .. ارجوا من الله ان يمد
ثمارا قد حان قطافها بعد طول انتظار
(العزيز).

الى ملاكي في الحياة .. الى معنى الـ
.. بسمه الحياة وسر الوجود الى من كان دعاها سر
نها بلسم جراحي الى أغلى الحبايب
(امي الحبيبة).

الى سندي وقوتي وملاذي بعد الله .. الى من اثرنى على نفسه .. الى
من علمني علم الحياة .. الى من اظهر لي ما هو اجمل من الحياة
() .



من بها وعليه .. الى شمعة متقدة تنير حياتي ..
بوجودها اكتسب قوة ومحبة لا حدود لها الى من عرفت
معها معنى الحياة
() .

الى صاحبة القلب الطيب والنوايا الصالحة ..
صغيرة من روحها عرجت الى السماء الى من
يرتعش قلبه الى من افتقدتها في حياتي
(اختي الغالية) ..

.. تذوقت معهم
سأفتقدهم وأتمنى ان يفتقدوني
(وصديقاتي) .



الشكر والتقدير

في مثل هذه اللحظات يتوقف اليراع ليفكر قبل ان يخط الحروف
ليجمعها في كلمات ... تتبعثر الاحرف وعبثا ان يحاول تجميعها في

فلا بد لنا ونحن نخطو خطواتنا الأخيرة في الحياة الجامعية من وقفة
الى أعوام قضيناها في رحاب الجامعة مع اساتذتنا الكرام الذين
قدموا لنا الكثير باذلين جهودهم.
ولا يبقى لنا في نهاية المطاف الا قليلا من الذكريات وصور تجمعا
كانوا الى جانبنا فواجب علينا شكرهم ووداعهم ونحنو
خطوتنا الأولى في غمار الحياة
أشعل شمعه
من حصيلة فكره لينير دربنا

الى الأساتذة الكرام في كلية علوم الحاسوب وتكنولوجيا المعلومات

" فان لم تستطع فلا تبغضهم "

ونتوجه بالشكر الجزيل الى الدكتور حيدر عيال مطر
الذي تفضل بإشراف على هذا البحث فجزاه الله عنا كل خير فله منا
التقدير والاحترام .
وكذلك نشكر كل من ساعد على إتمام هذا
لنا يد المساعدة وزودنا بالمعلومات اللازمة لإتمام هذا البحث ونخص

حسين مجهول.



التسهيلات بالأفكار والمعلومات

جه بالشكر أيضا الى كل من لم يقف
جانبا ومن وقف في طريقنا وعرقل مسيرة بحثنا وزرع الشوك في طريق
بحثنا فلولا وجودهم لما احسنا
ولولاهم لما وصلنا الى ما وصلنا اليه فلهم منا كل الشكر.
الإيجابية



	المحتويات
2	
3	الاهداء
5	الشكر والتقدير
7	المحتويات
8	
9	
11	
15	
17	النتائج و المناقشه
23	
24	



:-

يتم تحديد مرحلة الورم تشخيصيا لعلاج المرضى المصابين

المبكر عن الورم الخبيث بطرق حديثة يكون لها تأثير كبير على

السرطان لمدة طويلة تم استخدام النماذج الرياضية في هذا البحث
والتي تصف الانتشار السريع للخلايا السرطانية وتقدير خطر
انتشارها.

أيضا في هذه الدراسة تم استخدام نموذج رياضي لمعرفة
هذه التقديرات وقد شكل هذا النموذج معادلة نقل المرض وتصف هذه
المعادلة نمو المرض وانتقاله من خلية الى أخرى.

كذلك تم مقارنة تنبؤات نموذج سابقه مع نتائج تجربة حالية مثل
تجارب ورم الثدي التي تم اجرائها في الفئران.



المقدمه

يعتبر تصنيف الورم كمرض حميد والمقصود به ان يكون علاجه موضعيا، او خبيث (متقدم) علاجه كيميائيا (اشعاعيا) او علاجات

وهذا يعتبر مشكلة رئيسية في علم الأورام السريرية لان الاستراتيجيات

العلاجية اللاحقة أي العلاج الكيميائي او الاشعاعي تعتمد على هور الاولي للمرض وبصورة تدريجية.

هناك اورام خبيثة لا تشخص وتعتبر غامضة والتي يكون فيها حجم 2-3 mm ولا يمكن الكشف عنها الا عن طريق اجهزه التصوير الطبي الحديث (1).

من جانب اخر تم تطوير التشخيص للأورام عن طريق النمذجة الرياضية والتي باستمرار رافقت هذا المجال من العلوم الطبية وقد نالت اهتماما كبيرا وتم اقتراح نماذج رياضية عديدة لوصف النمو السرطاني وعلى نطاقات مختلفة منها على مستوى المجهرى وحيث استخدم النموذج الرياضي (Gompertz model) يدل على (2). بالإضافة الى ذلك وضعت نماذج رياضية

لوصف تأثير العلاج الكيميائي او الاشعاعي للسرطان على نمو الورم حتى يتمكن من التنبؤ بفعالية هذا العلاج. (3,4)

وبما ان الأورام الخبيثة تعتبر من العمليات المعقدة في نموها وانتشارها حيث تعتمد على العديد من الخطوات التي تحدد انتشار هذا



المرض في الجسم ولذلك فان استخدام النمذجة الرياضية لهذا الانتشار المعقد يعتبر مهمة صعبة. لذلك تم اقتراح عدد قليل نسبيا من

من نماذج ضاهرية بسيطة الى نماذج ميكانيكية (5) وينبغي ان تعتمد صعوبة النموذج على الغرض منه وهذه النماذج تسمح لنا بمعرفة البيانات قبل السريرية وهذا امر ضروري للتحقق من صحة

وقد وصف هذا النموذج الذي قدمه Iwata وزملائه بدقة النمو الرئيسي على الأشعة ()
كالأشعة فوق البنفسجية (u.v) والناضور والأشعة الضوئية ... ()
للمريض المصاب بسرط (6) وهذه البيانات السريرية تم جمعها لفترة 20 عام متتالي
3500 مريض بسرطان الثدي حيث تم معرفة هذا الخطر من خلال حجم المرض للمصابين بسرطان الثدي والتنبؤ بدقة حول خطر حجم الورم الرئيسي (7).

ويبدو من الضروري اجراء تدقيق شامل ونموذجي وبالفعل فان الدراسات السابقة شملت مريضا واحدا فقط.

ان تسجيل البيانات السريرية اللازمة يكون محددًا بالنسبة للأخر العينة ية واخلاقية تؤثر على هذا العمل

فلذلك يمكن اتباع منهج اخر في الطرق العملية في كائنات أخ مختبرية وتجريبية مثل الفئران (8,9) وتكون هذه البيانات المأخوذة محسوبة بنماذج وبإطار احصائي يصف القياسات المتكررة لكل



الفصل الاول

هو مرض يصيب الخلايا التي تعتبر الوحدة الاساسية في بناء الجسم

تقوم اجسامنا بتكوين خلايا جديدة بشكل مستمر حتى تتم عملية النمو و استبدال الخلايا الميتة، او لمعالجه الخلايا التالفة بعد الاصابة بجروح . توجد جينات معينه تتحكم في هذه العملية ومن ثم فان مرض السرطان يحدث نتيجة لتلف تلك الجينات الذي عادما يصيب الانسان في حياته ، وذلك على الرغم من قله عدد الافراد الذين يرثون جينات تالفه من احد الابوين . و بشكل عام فان الخلايا تنمو و تتكاثر بطريقه منظمه ، ولكن قد تؤدي الجينات تصرف الخلايا بشكل غير طبيعي، فقد تنمو الخلايا مكونه كتله يطلق عليها ورم . يعتبر السرطان من الامراض التي اصابته الانسان من قديم الزمان ، في القرن العاشر الميلادي نصح ابن سينا وسائل للتخدير عن طريق الفم ، وقد كان الجراح البريطاني بير سيفال القرن الثامن عشر وجود علاقه بين عوامل البيئه

اذ لاحظ انتشار سرطان الجلد بين العمال الذين يقومون بتنظيف المداخل وذلك

نتيجة . النهضة

الإنساني و تطور العلوم ، كما شهد القرن التاسع عشر اكتشافات علميه هائلة

كفاحه



(م) ان السرطان يتكون من خلايا تتكاثر

بصورة غير طبيعية و بذلك ازاح الستار عن طبيعة هذا المرض ، وقد أدى اكتشافات التخدير و طرق التعقيم الحديثة الى تطور كبير في جراحه السرطان الامر الذي مكن الجراح الأمريكي ويليم هالستيد () استئصال الجذري الكامل لسرطان الثدي واثبت لأول مره اهميه ذلك في

يتم تحديد مراحل مرض السرطان حسب حجم الورم ، ومدى انتشاره و عمقه الزمنية لتي بدء بها بالانتشار في الجسم ، و عدد العقد اللمفاوية أصيبت بالعدوى منه ، فتنقسم مراحل مرض السرطان الى مرحله اوليه و مرحله انتشار الورم في كامل الجسم ، ويمكن تصنيفها كلاتي : السريرية هي

هذه على معلومات الطبيب الجراح عند اخذه الإشعاعية ليتم تحديد حجم الورم ، وخطه العلاج ، وتحديد موعد لاستئصال الورم ان امكن ، وطريقه العلاج المرضية يصنف الشخص المصاب بهذه بمرض السرطان ، و يخضع لعملية الاستئصال الورم بعد فحص الورم بالمختبر بدقه على ايد مختصه و دراسته بشكل دقيق.



مرحلة العلاج الكيميائي هي اخر مرحله يمر بها المصاب ، فتمت بها محاربه الخلايا السرطانية شعاع كيميائي يخضع له المريض من قبل الطبيب مختص و تقدير و نسبه الشفاء ، و كثيرا ما يتم الانتهاء من المرض و الشفاء منه بشكل كامل في هذه . ولا بد من التذكير بأهمية الصحيحة لعلاج هذا المرض ، و الوقاية منه فقد اكد 90% العديد من الأطباء انه يمكن الشفاء من مرض السرطان بنسبه

العلاج الكيميائي و اثاره الجانبية
هو احد أنواع علاج السرطان و الذي يستخدم لقتل الخلايا السرطانية ويكون هذا العلاج في صورته أقراص او حقن او محاليل وريديه . يقوم العلاج الكيميائي بتدمير الخلايا السرطانية الاشعاعي الذي يقتصر فقط على تدمير الخلايا السرطانية .

الجانبية للعلاج الكيميائي

على الرغم من انه من غير المحتمل ان يشعر المريض المعالج بكل مجتمعه فهي تتفاوت تفاوتاً كبيراً بين مريض و اخر :

1- (الانيميا)

2-نقص عدد كرات الدم البيضاء

3- الدموية

4-



5- غثيان و قيء و الوهن و التعب

-6

7- الاسهال او الامساك

-8

9- مشاكل في النوم و التركيز و

10- الشهية



الفصل الثاني

أولا زراعة الخلايا

تم شراء خط الخلايا السرطانية للثدي البشري (MDA -MB – 231- 14C – D3H2LN). واستخدمت هذه الخلايا في غضون 60 يوم بعد الشراء. وعند العمل تم اذابة الخلايا بلطف ثم الزراعة المطعمة والسريعة، ثم تضخيم الخلايا وتجميدها في النتروجين واستخدامها في زجاجات وتعتبر هذه المرحلة الأساسية للعمل.

زراعة الخلايا في المرحلة الاسية بعد التوصيات القياسية في RPMI – 1640 ونستكمل العملية الى ان يصل حد 2mmol/L من مادة الجلوتامين (glutamine) (الحامض الاميني) 5IV/mL من مادة البنسلين (penicilli) و الستربتومايسين (streptomycin) 5IV/mL من الفونجيزون (fungizon) وأخيرا FCS 10%



ثانيا إجراء التجربة: -

تم اجراء التجربة وفقا لطريقة العمل المستخدمة الاوربية وتوجيهات (UKCCCR) لرعاية الحيوانات (10) ، حيث تم وضع الفئران مختبريا في مدة أربع أسابيع ران في بيئة معقمة وحرارة معتدلة وملاحظتها يوميا من حيث انخفاض النشاط البدني وانخفاض الوزن. كذلك نستخدم التخدير عندما تظهر علامات شديدة على الفئران او عندما يصل الورم بكتلة واضحة تقريبا بعدها يتم 2500 دورة في الدقيقة خلال فترة 5 دقائق وبعدها يتم الغسل مرتين والحفاظ عليها في ظروف باردة جدا . ثم يتم تصوير الأورام



النموذج الرياضي

تم النظر في مجموعه من النماذج المرشحة لوصف نمو الورم الاولي و كما يلي

$$\frac{d}{dt}x_p = g_p(x_p(t)).x_p(0) = x_0.$$

و الجدول يبين عدة نماذج تصف نمو الورم و انتشاره و كما يلي

Exponential	$g(x) = ax$	
Gompertz	$g(x) = ax \log\left(\frac{b}{x}\right)$	(2)
Logistic	$g(x) = ax\left(1 - \frac{x}{b}\right)$	(4)
Power growth	$g(x) = ax^c$	(4)
Von Bertalanffy	$g(x) = ax^{2/3} - bx$	(4)
West	$g(x) = ax^{3/4} - bx$	(6)



وتم ملاحظه معدل نمو الورم يكون محدود من خلال تحديد معدل النمو تجريبيا في المختبر وقد وصف هذا الرياضي (Gompertz) (11) حيث تمت بواسطة معادلة النقل التي تصف تطور الحجم و تركيز كثافه الانتشار و كما يلي

$$\frac{\partial}{\partial t} \rho(x, t) + \frac{\partial}{\partial x} (g_m(x)\rho(x, t)) = 0, \quad t > 0, \quad x \in (1, b)$$

حيث هذه مع شروط محده لهجره الخلايا السرطانية

$$g_m(1)\rho(1, t) = \beta(x_p(t) + \int_1^b \beta(x)\rho(x, t)dx) \quad t > 0$$

$$\rho(x, 0) = 0 \quad x \in (1, b) \text{ ومن الان و صاعدا يسمى}$$

وقل رب

1- الانتشار المنشاء حديثا يتكون من خليه واحده (مفرده)

2- كل من الورم الرئيسي و خلاياه تكون خلايا جديده في حجم يعتمد

$$(x) = \mu x^\alpha$$

3- حجم الورم الرئيسي x_p يوصف بواسطه داله نمو الورم g_p

4- g_m يجب ان يكون مختلف عن الورم الرئيسي

Δx الصيغة $(x, t)\Delta x$ يمكن تفسيره على انه عدد الانتشارات مع الحجم بين x و $x+\Delta x$ الخلايا، و لوحظ في وقت مناسب ان الحجم الاقصى b للخلايا يعتمد على معدل نمو



الخلايا g_m . يتناسب مع البعد الكسري للورم المنبعث و يقدر ما يقارب $2/3$ و $lwata$ و زملائه و التي كانت تفسر على انها الانبعاثات السطحية (15) و تعطي التفاصيل الرياضية على انها مادة تكمليه . اجمالي عدد الخلايا

تعطى بواسطة $N(t) = \int_1^b \rho(x,t) dx$ و حجم الورم الرئيسي

x_p الكلي للخلايا يتم ملاحظته بواسطة تالو

بيولوجي . (lwata وزملائه) (12)

حيث وضح فيه الأورام الأولية والثانوية واقترح أساليب

مختلفة للحلول العددية في النموذج الرياضي. (13,14)

كذلك استخدمنا نهج يتكون من إعادة صياغة النموذج في معادلة

Volterra التكاملية (15) :-

$$M(t) = \int_0^t (x_p(s)) x_m(t-s) ds + \int_0^t (x_p(s)) M(t-s) ds.$$

ويصف المصطلح الأيمن الأول انتقال الخلايا السرطانية من الورم

الرئيسي بينما يصف المصطلح الثاني الانبعاثات المنتشرة الثانوية

x_m على حجم الخلايا المنبعثة في $t=0$

$$\frac{d}{dt} x_m = g_m(x_m(t)) , x_m(0) = 1 .$$

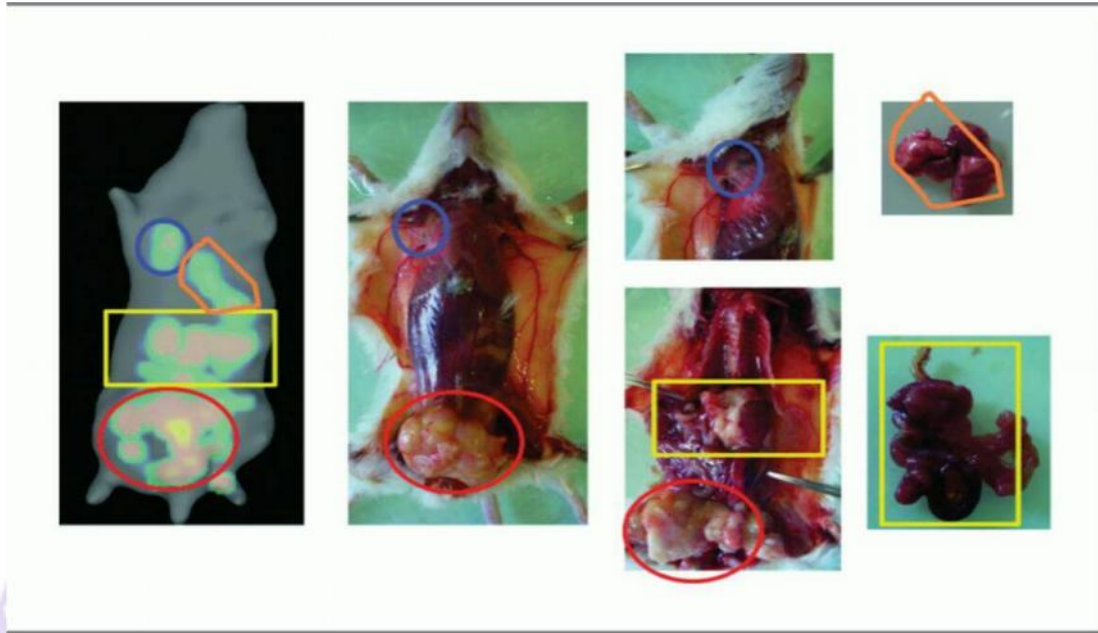
قد اظهرت النتائج القائمة على أساس النموذج الرياضي للعينات

المستخدمة في الدراسة بان الظروف الفردية في انتشار الورم

وتطوره لا يمكن تفسيرها عن طريق الاختلافات في النمو الحاصل



وتوضح الاشكال التالية أماكن تواجد الورم مع انتشاره في جسم



(1):

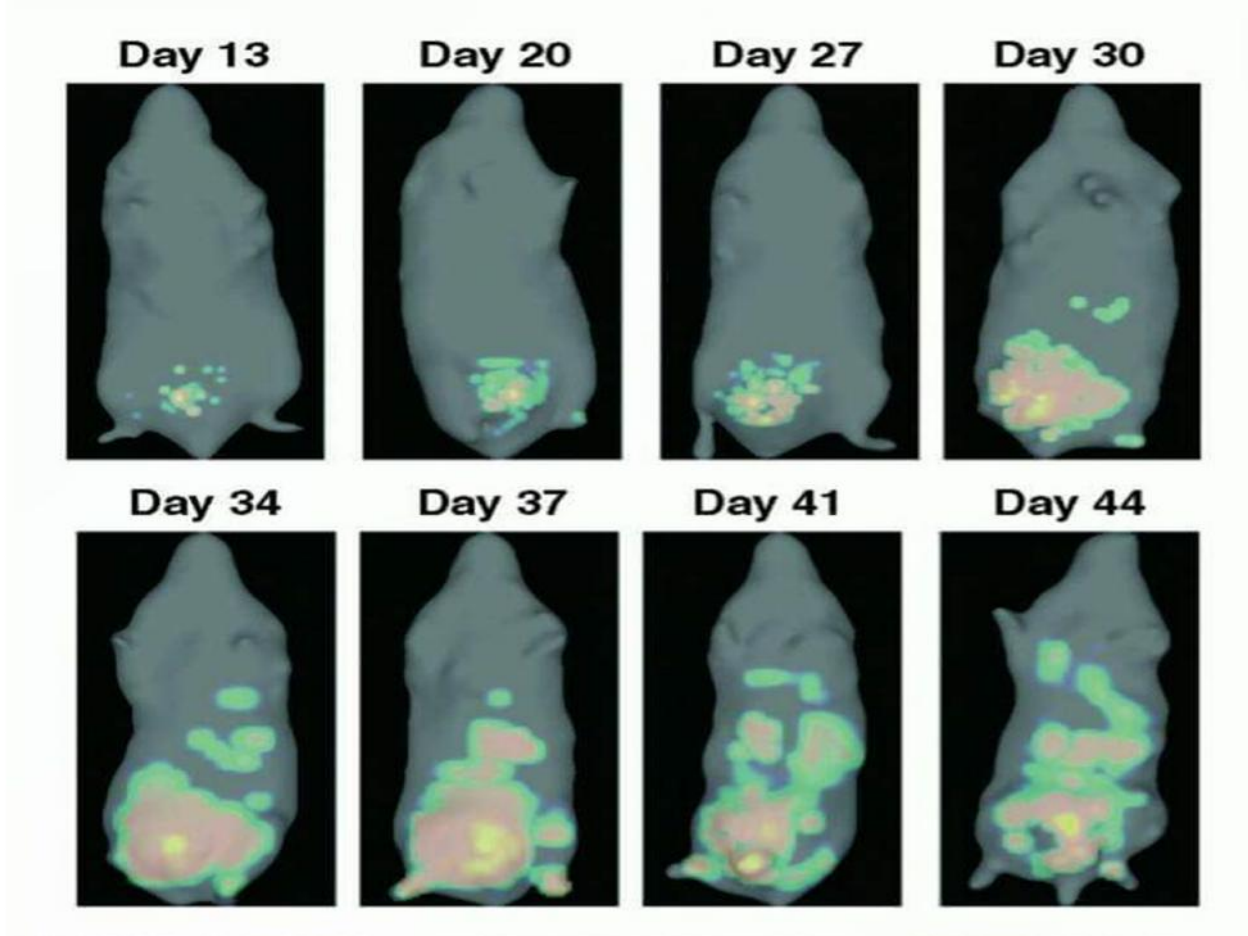
اللون الأحمر يمثل الجزء الأكبر للورم الاولي وانتقاله عبر الغشاء البريتوني.

اللون الأصفر يمثل انتقال الورم او انتشاره الى الكبد.

اللون البرتقالي يمثل انتقال الورم في الرئتين.

اللون الأزرق يمثل انتقال الورم الى تجاويف الأطراف.





(2)

يوضح انتشار الورم في جسم الفئران وحسب الأيام.



ان النموذج التشخيصي لانتشار مرض السرطان حسب ما توقعنا
يكون غامض لكن قمنا بالتحقق من ذلك من خلال النمذجة التجريبية
(16)

أيضا ذكر المصدر (17) ان خلايا سرطان الثدي في الانسان والتي
استخدم خط تجريبي لمعالجة حالة هجرة الخلية السرطانية
وانتشارها حيث تمت باستخدام التصوير الاشعاعي كطريقة غير
موسعة للرصد بدقة لكل من نمو الورم الرئيسي وانتشاره كما جاء
(18).

لم يتم استئصال الورم الرئيسي خلال التجربة بسبب التأثير المحتمل
(19). تم اختيار الفئران بسبب مستوى عال من نقص
في المناعة وضمن انتشار خلايا الورم بشكل كامل.
وكخطوة لاحقة للتحقق من النموذج وقد تم تقدير مرات مضاعفة

(Gomperz).

وقد بين النموذج الموضوع من قبل lwata وزملائه كيف تتكيف

وفي هذا العمل أدت المواجهة في نموذج انتشار الورم الى نتائج
هامية بيولوجيا.

-: يمكن تحديد المعلمات التي تصف كل من النمو وانتشار الورم.

ثانيا:- تصف البيانات التحقق من حصة فرضية النمذجة الرئيسية
والربط الهيكلي بين انتشار الورم وحجمه الأساسي.

وأخيرا يتم وصف النمو السريع بدقة من قبل نموذج الانتشار ولكن
ليست من خلال ظواهر ابط.



الالتزام

نحمد الباري سبحانه وتعالى الذي وفقنا لما قدمناه فنضع قطراتنا
الأخيرة بعد المشوار الذي خضناه بين تفكير وتعقل في (رياضيات)
رياضيات (لتقديم هذا البحث.

ممتعة وجاهدة للارتقاء بدرجات الفكر والعقل ولم
يكن هذا بالجهد القليل ولا نستطيع ان ندعي فيه الكمال.

ما هدفنا اليه.

وان اخطئنا فلقد نلنا شرف المحاولة والتعليم، وأخيرا بعد ان
ابحرنا في هذا المجال الـمتع نأمن من الله ان ينال قبولكم وان يلقى
الاستحسان منكم، وصل اللهم وسلم تسليما كثيرا على سيدنا وحبينا
محمد بن عبد الله وعلى آله اجمعين.



References

- [1]. Ander F, Ciccolini J, Spano J, Penault-Llorca F, Mounier N, Freyer G, et al. Personalized medicine on oncology: where have we come from and where are we going? *Pharmacogenomics* 2013;14: 931–9
- [2]. Laird A. Dynamics of tumor growth. *Br J Cancer* 1964;18:490–502.
- [3]. Abbot L, Michor F. Mathematical models of targeted cancer therapy. *Br J Cancer* 2006;95:1136–41.
- [4]. Lecca P, Morpurgo D. Modelling non-homogeneous stochastic reaction-diffusion systems: the case study of gemcitabine-treated non-small cell lung cancer growth. *BMC Bioinformatics* 2012;13:S.
- [5]. Scott J, Gerlee P, Basanta D, Fletcher A, Maini P, Anderson A. Mathematical modelling of the metastatic process. In: Malek A, editor. *Experimental Metastasis: Modeling and Analysis*. New York: Springer; 2013. p. 189–208.
- [6]. Iwata K, Kawasaki K, Shigesada N. A dynamical model for the growth and size Distribution of multiple metastatic tumors. *J Theor Biol* 2000;203:177–86.
- [7]. Barbolosi D, Verga F, You B, Benabdallah A, Hubert F, Mercier C, et al. Modélisation du risque d'évolution métastatique chez les patients supposés avoir une maladie localisée. *Oncologie* 2011;13: 528–33.
- [8]. Eckhardt B, Francis P, Parker B, Anderson R. Strategies for the discovery and development of therapies for metastatic breast cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:479–97.



- [9]. Kim I, Baek S. Mouse models for breast cancer metastasis. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;394:443–7.
- [10]. Workman P, Balmain A, Hickman J, McNally N, Rohas A, Mitchison N, et al. UKCCCR guidelines for the welfare of animals in experimental neoplasia. *Lan Anim* 1988;22:195–201.
- [11]. Wheldon T. *Mathematical models in cancer research*: Bristol: Adam Hilger; 1988.
- [12]. Iwata K, Kawasaki K, Shigesada N. A dynamical model for the growth and size Distribution of multiple metastatic tumors. *J Theor Biol* 2000;203:177–86.
- [13]. Devys A, Goudon T, Lafitte P. A model describing the growth and size distribution of multiple metastatic tumors. *Discrete and Continuous Dynamical Systems, Series B* 2009;12:731–67.
- [14]. Barbolosi D, Benabdallah A, Hubert F, Verga F. Mathematical and numerical analysis for a model of growing metastatic tumors. *Math Biosci* 2009;218:1–14.
- [15]. Hartung N. Efficient Resolution of Metastatic Tumor Growth Models by Reformulation into Integral Equations. hal.archives-ouvertes.fr/hal-00935233; submitted 2014.
- [16]. Tao Y, Ruan J, Yeh S, Lu X, Wang Y, Zhai W, et al. Rapid growth of a hepatocellular carcinoma and the driving mutations revealed by cellpopulationgenetic analysis of whole-genome data. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:12042–7.
- [17]. Mehta K, Fok J, Miller F, Koul D, Sahin A. Prognostic significance of tissue transglutaminase in drug resistant and metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:8068–76.



[18]. Poeschinger T, Renner A, Weber T, Scheuer W. Bioluminescence imaging correlates with tumor serum marker, organ weights, histology, and human DNA levels during treatment of orthotopic tumor xenografts with antibodies. *Mol Imaging Biol* 2013;15:28–39.

[19]. Peeters C, Waal Rd, Wobbes T, Westphal J, Ruers T. Outgrowth of human liver metastases after resection of the primary colorectal tumor: a shift in the balance between apoptosis and proliferation. *Int J Cancer* 2006;119:1249–53.

