

المحاكاة العددية لنماذج التنبؤ بالأورام الخبيثة

د. محمد خير عبدالله محمد

(قسم الميكاترونكس ، جامعة المنارة)

البريد الإلكتروني: mohamad.kheir@manara.edu.sy

الملخص

تعتبر الأورام الخبيثة من أخطر المعضلات الطبية المستعصية حتى الآن ، حيث هناك تزايد في الإصابة بأنواعها المختلفة حول العالم ، و هو ما يتسبب بخسائر بشرية و اقتصادية كبيرة . يجري العمل باستمرار على توظيف مختلف التقانات لفهم آلية الورم الخبيث و التنبؤ بانتشاره في محاولة لتطوير بروتوكولات و تدابير العلاج المناسبة ، حيث تساعد النمذجة الرياضية في إعطاء تقديرات صحيحة إلى حد كبير حول طبيعة و حجم انتشار الورم ، الأمر الذي لم يكن متاحاً فيما سبق ، و هو ما فتح آفاقاً جديدة في صراع البشرية مع هذا التحدي الطبي الخطير . في هذه الورقة تم استعراض أهم النماذج الرياضية المستخدمة في التنبؤ بانتشار الورم الخبيث ، مع تنفيذ محاكاة عددية باستخدام طريقة أويلر Euler في حل المعادلات التفاضلية العادية ، و من ثم برمجتها باستخدام لغة Matlab . و للتحقق من صحة تلك النماذج تم التعامل مع بيانات حقيقية لورم خبيث في فأر تجارب ، حيث جرى تطبيق طريقة أويلر مع طريقة المربعات الأدنى Least squares method التي تتيح تحديد المنحني الرياضي الأكثر دقة في تمثيل تلك البيانات . تم التركيز في النمذجة الرياضية للورم الخبيث على نموذج فيرولست (أو ما يعرف بالنموذج اللوجستي) و نموذج غومبرتز ، حيث بينت المحاكاة الحاسوبية قدرة هذه النماذج على التنبؤ بشكل صحيح بانتشار الورم .

كلمات مفتاحية : الورم الخبيث ، النمذجة الرياضية ، محاكاة عددية ، طريقة أويلر ، المعادلات التفاضلية ، Matlab ، طريقة المربعات الأدنى ، النموذج اللوجستي ، نموذج غومبرتز .

1. مقدمة

ذلك ، إضافة إلى أن عملية الانقسام الشاذة هذه تحصل بمعدلات أكبر من عملية الانقسام الطبيعية للخلايا و هو ما يؤدي إلى تشكل كتلة نسيجية شاذة تسمى الورم [1] .

قد تنتشر الخلايا السرطانية في أجزاء أخرى في الجسم ، و كمثال على ذلك فإن خلايا السرطان في الرئة تستطيع أن تنتشر إلى العظام و تنمو هناك [1] .

هناك ما يزيد عن 100 نوع معروف من السرطانات ، حيث تنقسم إلى نوعين رئيسيين [1]:

الأورام الصلبة : سرطان الكبد ، سرطان الثدي ، و غيرها .

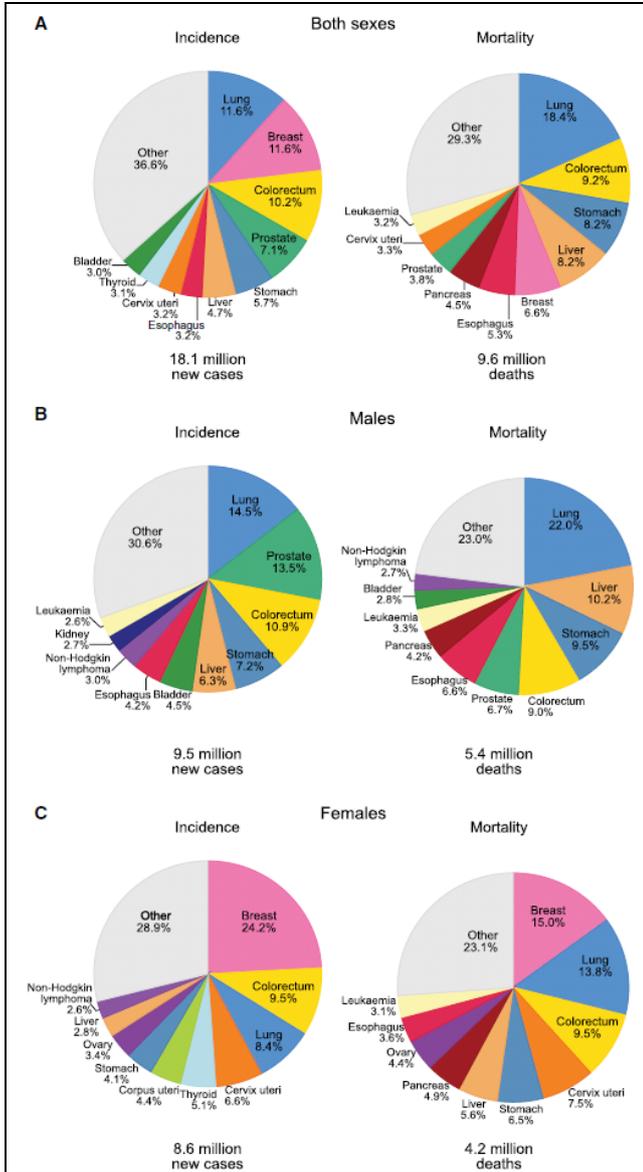
أورام أخرى : سرطان الدم ، سرطان العقد اللمفاوية ، و غيرها .

يوضح الشكل 1 انتشار أنواع السرطانات حول العالم عند كل من الجنسين [2] .

إن لكل الخلايا في الجسم الحي وظائف محددة عليها القيام بها ، حيث تقوم الخلايا الطبيعية بالتكاثر بطريقة منتظمة ، و تموت هذه الخلايا عندما تُجهد أو تتلف ، لتحل محلها خلايا جديدة .

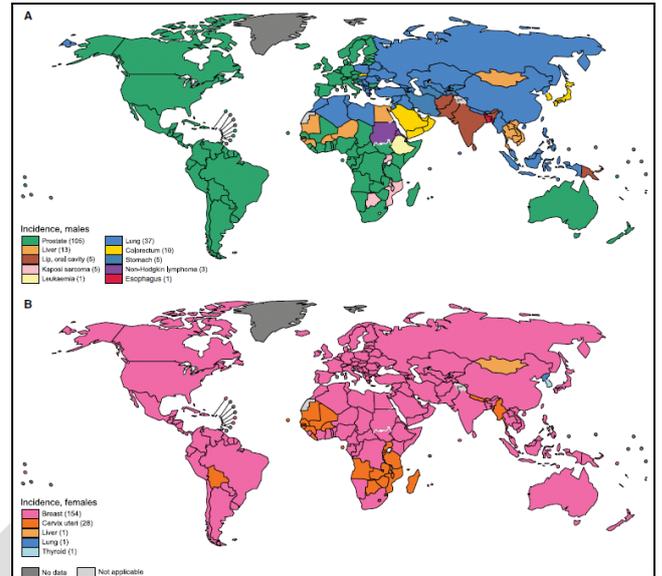
يتكون داء السرطان نتيجة تلف أو خلل في مادة DNA للخلية [1] ، حيث تبدأ الخلايا بالنمو بطريقة خارجة عن السيطرة ، و تستمر خلايا السرطان بالنمو و إنتاج خلايا جديدة ، و تقوم هذه الخلايا الجديدة بمزاحمة الخلايا الطبيعية ، و هو ما يسبب مشاكل للجزء من الجسم الذي بدأ فيه السرطان بالنمو، حيث يحصل موت للخلايا و نشوء أخرى حين لا يجب أن يحصل

أما تسرب خلايا الورم الخبيث عبر شبكة الأوعية الدموية و انتشارها فيعرف طبياً بمصطلح metastasis [1] .
الشكل 2 يبين نسب توزع الإصابات و الوفيات بأنواع السرطان بين الجنسين [2] .



الشكل 2. توزع الإصابات بالسرطان بين الجنسين

سيتم استعراض ثلاثة نماذج أساسية في نمذجة الورم الخبيث :
النموذج الأسّي (Malthus model) , و نموذج فيرولست أو
النموذج اللوجستي (Logistic model) , و نموذج غومبرتز
(Gompertz model) .



الشكل 1. خريطة انتشار أنواع السرطانات بين الجنسين

إن فهم تطور الورم الخبيث يساعد على اقتراح التدابير العلاجية المناسبة , و هنا برز دور النمذجة الرياضية التي بدأت تلعب دوراً حيوياً في هذا المجال من خلال صياغة ظاهرة تطور الورم على شكل نماذج رياضية , حيث يمكن بعد ذلك تحليلها و فهمها و محاكاتها حاسوبياً , و بالتالي اقتراح ما هو مناسب من إجراءات علاجية تبعاً للحالة المرضية .

II. النمذجة الرياضية للورم الخبيث

يمكن نمذجة نمو الورم الخبيث بمساعدة المعادلات التفاضلية العادية من الرتبة الأولى من خلال محاكاة التغير في حجم الورم الخبيث خلال الزمن .
و هنا لا بد من الإشارة إلى أن أبعاد الخلية هي تقريباً من رتبة 10 ميكرومتر , علماً أن ورم خبيث حجمه بأبعاد من رتبة 1 ميلي متر يحتوي حوالي مليون خلية [1] .

تلعب شبكة الأوعية الدموية في منطقة الورم دوراً أساسياً في نشاط الورم على اعتبار أنها تشكل بيئة إمداد الخلايا بالغذاء . عند نمو خلايا الورم فإنها تقوم بإزاحة النسيج المتضمن لشبكة الأوعية الدموية , فعندما تصل إلى حجم بأبعاد من رتبة ميلي متر فإن الخلايا في مركز الورم ستفقد الإمداد بالغذاء و ستموت بشكل غير منضبط و هو ما يعرف طبياً بمصطلح necrosis [1] .

$$DT = \frac{\ln 2}{a}$$

يتضح من النموذج الرياضي و من نتائج المحاكاة بأن للورم إمكانية التزايد إلى قيمة غير محددة وفق النموذج الأسي ، لذلك فإن هذا النموذج يستخدم للتنبؤ بانتشار الورم في المراحل المبكرة للكشف عنه ، في حين لا يعطي تقديرات صحيحة لانتشار الورم في المراحل اللاحقة .

B. نموذج فيرولست (Logistic model)

النموذج اللوجستي للنمو السكاني تم وضعه للمرة الأولى من قبل فيرولست عام 1845 ، حيث يفترض النموذج أن معدل تناقص العينة السكانية يتزايد مع حجم العينة السكانية ، و يعطى بالعلاقة التالية : [4]

$$\frac{dV}{dt} = \alpha V - (\beta + bV)V$$

حيث :

α : معدل التزايد الخطي

β : معدل التناقص الخطي

b : ثابت التناسب بين معدل التناقص و حجم العينة

لتصبح العلاقة النهائية : [3]

$$\frac{dV}{dt} = aV \left(1 - \frac{V}{K}\right)$$

حيث :

$$a = \alpha - \beta$$

$$K = \frac{a}{b}$$

K : السعة العظمى ، و هي أقصى سعة يمكن أن تبلغها العينة السكانية .

تم تنفيذ المحاكاة العددية لنمو ورم خبيث من خلال النموذج اللوجستي باستخدام طريقة أويلر العددية (Euler) لحل المعادلات التفاضلية العادية من الرتبة الأولى ، و التي تقوم بحساب قيمة الحل y_{i+1} للمعادلة عند اللحظة x_{i+1} بالاعتماد على قيمة الحل y_i عند اللحظة السابقة x_i و قيمة الخطوة الزمنية h ، و ذلك وفق العلاقتين التاليتين : [5]

A. النموذج الأسي (Malthus model)

إن خلايا الورم الخبيث يمكن أن تكون في حالة انقسام أو خمول أو موت ، لذلك فإن تحديد تغير عدد خلايا الورم مع الزمن هو أمر بالغ الأهمية رغم صعوبة تحديده ، لكن يمكن اعتبار أن حجم الورم يتغير فعلياً إذا حصل انقسام أو موت للخلايا .

النموذج الأسي البسيط (أو نموذج مالتوس) يصف المراحل المبكرة من نمو الورم ، حيث يكون النمو متناسباً مع حجم الورم . هذا النموذج طبق للمرة الأولى على الأورام الخبيثة عام 1956 ، و يعبر عنه رياضياً بالعلاقة التالية : [3]

$$\frac{dV}{dt} = \alpha V - \beta V$$

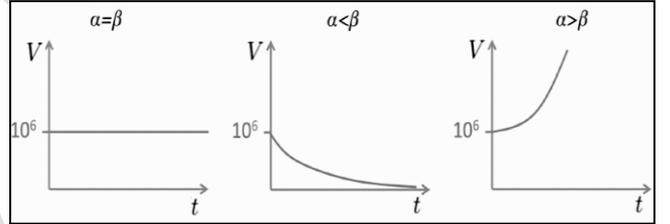
حيث :

V : حجم الورم الخبيث

α : معدل انقسام الخلايا

β : معدل موت الخلايا

الشكل 3 يظهر سلوك الورم تبعاً للفرق بين المعدلين α و β [3]



الشكل 3. حالات تطور الورم في النموذج الأسي

يمكن التعبير عن العلاقة السابقة كما يلي :

$$\frac{dV}{dt} = aV$$

حيث :

a : معدل تغير عدد الخلايا و هو الفرق بين المعدلين α و β من المهم تحديد زمن التضاعف DT لقياس معدل تغير الورم ، و هو الزمن اللازم لكي يتضاعف عدد الخلايا ، و يحسب من خلال حل المعادلة التفاضلية للنموذج الأسي كما يلي : [3]

$$V = V_0 e^{at}$$

حيث V_0 الحجم الابتدائي للورم

بتعويض $V=2V_0$ ، ينتج :

C. نموذج غومبرتز (Gompertz model)

تم اقتراح نموذج رياضي من قبل بنيامين غومبرتز عام 1825 لوصف منحنيات موت الإنسان , و إعطاء وصف رياضي لحياته , ثم تم تطبيقه لاحقاً على نمو الأورام الخبيثة , حيث أعطى قيماً قريبة من النتائج الحقيقية عند نمذجة أورام الثدي و الرئة .

يفترض هذا النموذج بأن معدل التزايد يتناقص أسياً بالنسبة لقيمته في كل لحظة , و يعبر عنه رياضياً كما يلي : [6]

$$\frac{dV}{dt} = r(t)V(t)$$

$$\frac{dr}{dt} = -br(t)$$

حيث :

ر : معدل نمو الورم

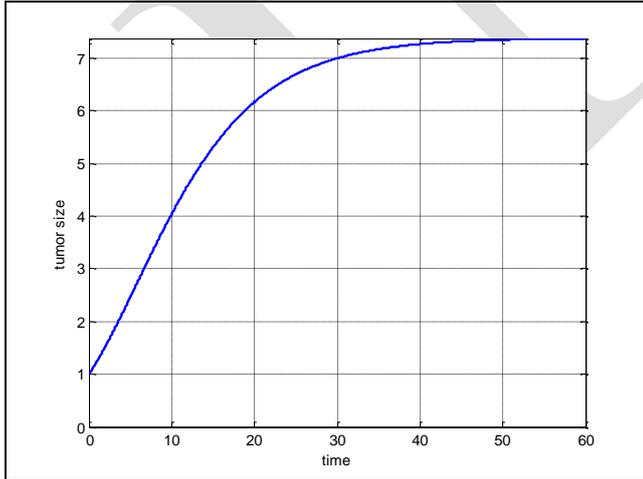
b : معدل تناقص معدل تزايد نمو الورم

من خلال الحل المشترك بين العلاقتين السابقتين تنتج العلاقة التالية : [6]

$$\frac{dV}{dt} = V(a - b \ln V)$$

و هي علاقة نموذج غومبرتز .

بنفس الطريقة السابقة تم تصميم عملية المحاكاة العددية حاسوبياً من خلال طريقة أولر العددية , حيث أعطت المحاكاة شكل تطور الورم خلال فترة زمنية معينة كما في الشكل 5 .



الشكل 5. تطور الورم وفق نموذج غومبرتز

$$y(x_i + 1) = y(x_i) + f(x_i, y_i)h$$

$$x_{i+1} = x_i + h$$

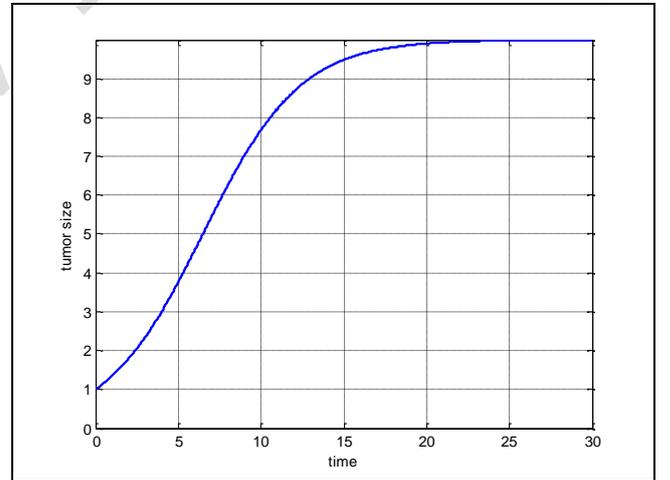
و يعطى $f(x_i, y_i)$ انطلاقاً من الشروط الابتدائية (x_0, y_0) بالعلاقة :

$$f(x, y) = \frac{dy}{dx}, y(x_0) = y_0$$

يمكن برمجة هذه الطريقة بلغة Matlab كما يلي :

```
syms t v
h = input('step size='); % h=1/24
f = input('the function f(t,v)='); % f=a*v*(1-(v/K))
T(1) = input('t0=');
V(1) = input('V0=');
tf = input('tf='); simulation time
for i=1:(tf-T(1))/h
    T(i+1)=T(i)+h;
    v=V(i);
    t=T(i);
    V(i+1)=V(i)+h*subs(f);
end
```

حيث تبين المحاكاة تطور الورم خلال الزمن كما هو مبين في الشكل 4 , و الذي يوضح بلوغ الورم للسعة القصوى K بعد فترة زمنية معينة , بينما كان الورم لا نهائي التطور في النموذج الأسي .



الشكل 4. تطور الورم وفق النموذج اللوجستي

مختلفة متدرجة للثوابت الخاصة بكل نموذج , حيث يتم في كل مرة حساب القيمة التقريبية التالية للحل وفق الخطوة الزمنية بين قيمتي الزمن المقابلتين بحسب البيانات المخبرية المعطاة , و هو ما يسمى بخطوة المحاكاة (و هي هنا خطوة متغيرة تبعاً لبيانات الجدول) .

طريقة أولير جرى تنفيذها بشكل مترافق مع تطبيق طريقة المربعات الأندى في كل مرة يتم فيها توليد المنحني عددياً كما هو مبين في الشكل 7 , بحيث يتم في النهاية اختيار علاقة المنحني التي يتحقق عندها أقل قيمة للمجموع التالي : [7]

$$J = \sum_{i=1}^n |f(x_i) - y_i|^2$$

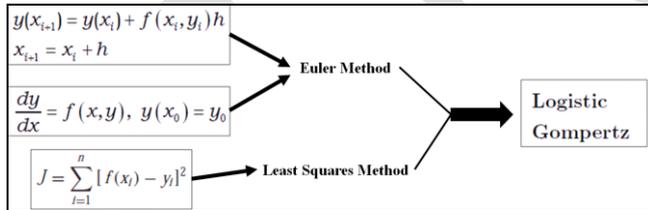
أي المنحني الذي يتحقق عنده أقل مجموع لمربعات انحراف القيم التقريبية عن القيم الفعلية .

حيث :

$f(x_i)$ القيم التقريبية المحسوبة عددياً

y_i القيمة الحقيقية المأخوذة مخبرياً

هذه العملية تمت برمجياً عبر تخزين قيم مجموع مربعات الانحرافات في متجه يزداد عدد عناصره مع كل حلقة برمجة يتغير عندها أحد ثوابت النموذج المدروس , ثم تم اختيار المنحني الذي يعطي أقل مجموع لمربعات الانحرافات و تحديد قيم ثوابت النموذج الموافقة لهذه القيمة .



الشكل 7. تقنيات محاكاة البيانات المخبرية

تطلبت عملية محاكاة البيانات المخبرية وفق هذه المنهجية تصميم كود برمجي بلغة Matlab لكل نموذج كما يلي (الكود التالي خاص بحالة النموذج اللوجستي) :

`k=1;`

`for a=a0:da:amax`

`for b=b0:db:bmax`

`syms f x y`

`f = a*y*(1-(y/(a/b)));`

`X(1) = Data_Cancer(1,1);`

يظهر من خلال المحاكاة أن الورم يبلغ قيمة عظمى بعد فترة زمنية معينة كما في منحني النموذج اللوجستي , لكن هناك اختلاف في وقت بلوغ هذه القيمة العظمى بين المنحنيين .

III. تقنيات عددية في محاكاة بيانات ورم خبيث

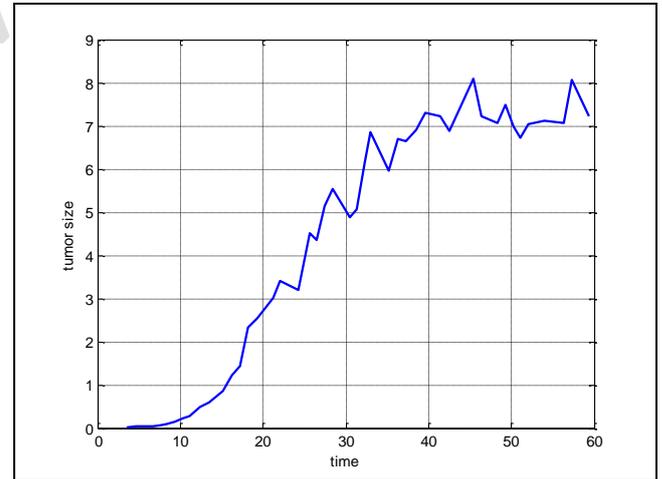
من أجل التحقق من قدرة النماذج الرياضية على إعطاء أرقام صحيحة حول حجم الانتشار المتوقع للورم تم أخذ بيانات لأفارب تجارب مصاب بورم خبيث كما هو موضح في الجدول رقم 1 [6]

الجدول 1 . بيانات تطور ورم خبيث في أفارب تجارب

t (days)	V ($10^6 \mu m^3$)	t	V	t	V	t	V	t	V
3.46	0.0158	12.39	0.4977	24.33	3.2046	35.20	5.9668	48.29	7.0694
4.58	0.0264	13.42	0.6033	25.58	4.5241	36.34	6.6945	49.24	7.4971
5.67	0.0326	15.19	0.8441	26.43	4.3459	37.29	6.6395	50.19	6.9974
6.64	0.0445	16.24	1.2163	27.44	5.1374	38.50	6.8971	51.14	6.7219
7.63	0.0646	17.23	1.4470	28.43	5.5376	39.67	7.2966	52.10	7.0523
8.41	0.0933	18.18	2.3298	30.49	4.8946	41.37	7.2268	54.00	7.1095
9.32	0.1454	19.29	2.5342	31.34	5.0660	42.58	6.8815	56.33	7.0694
10.27	0.2183	21.23	3.0064	32.34	6.1494	45.39	8.0993	57.33	8.0562
11.19	0.2842	21.99	3.4044	33.00	6.8548	46.38	7.2112	59.38	7.2268

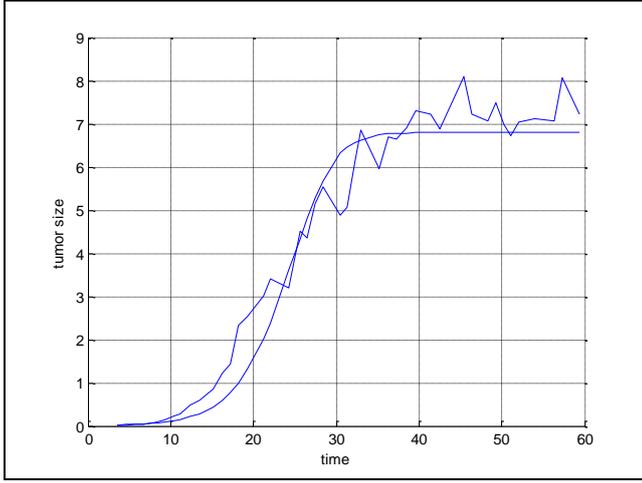
حيث تم في البداية رسم منحني تطور الورم تبعاً للزمن كما في الشكل 6 .

تم تخزين البيانات المخبرية كمصفوفة مكونة من عمودين , يمثل العمود الأول الزمن , و يمثل العمود الثاني حجم الورم المقابل , ثم تم تصدير البيانات إلى بيئة Matlab بمسمى Data_Cancer



الشكل 6. منحني تطور الورم مع الزمن في أفارب تجارب

ثم تم استخراج علاقة النموذج اللوجستي و نموذج غومبرتز من هذه البيانات من خلال تطبيق طريقة أولير العددية من أجل قيم



الشكل 8. محاكاة البيانات وفق النموذج اللوجستي

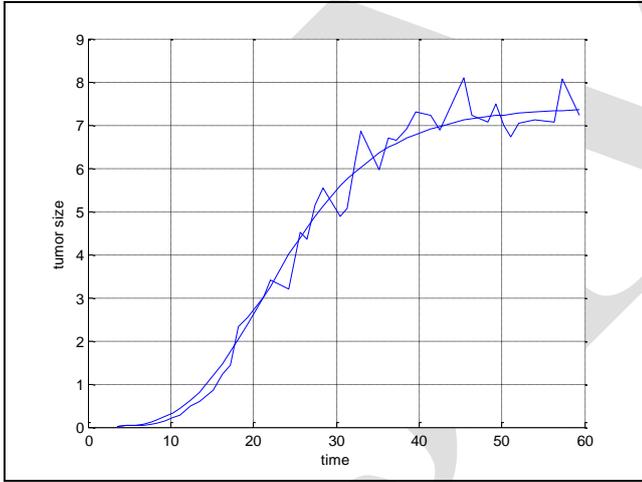
أما من أجل نموذج غومبرتز فكانت القيم كما يلي:

$$a=0.24 , b= 0.12 , J_{min}=5.92$$

حيث تصبح علاقة البيانات المخبرية وفق نموذج غومبرتز كما يلي :

$$\frac{dV}{dt} = V(0.24 - 0.12 \ln V)$$

يبين الشكل 9 منحنى علاقة غومبرتز الناتج من خلال المحاكاة مع منحنى البيانات الحقيقية المأخوذة مخبرياً .



الشكل 9. محاكاة البيانات وفق نموذج غومبرتز

من الواضح بأن القيمة الصغرى لمجموع مربعات الانحرافات J_{min} في نموذج غومبرتز أقل منها في النموذج اللوجستي ، و هذا يمكن ملاحظته من خلال نتيجة المحاكاة ، حيث يظهر من منحنيات المحاكاة أن منحنى غومبرتز أكثر دقة في تتبع البيانات الحقيقية ، بما فيها المنطقة بعد بلوغ السعة القصوى .

```

Y(1) = Data_Cancer(1,2);
for i=1:44
    X(i+1)=X(i)+(Data_Cancer(i+1,1)-
Data_Cancer(i,1));
    y=Y(i);
    x=X(i);
    Y(i+1)=Y(i)+(Data_Cancer(i+1,1)-
Data_Cancer(i,1))*subs(f);
end
J(k)=sum((Y'-Data_Cancer(:,2)).^2);
A(k)=a;
B(k)=b;
k=k+1;
end
end
for p=1:length(J)
    if J(p)==min(J);
        a=A(p);
        b=B(p);
        Jmin=min(J);
        break
    end
end
end

```

حيث أعطت المحاكاة النتائج التالية :

من أجل النموذج اللوجستي :

$$a=0.34 , b= 0.05 , J_{min}=16.71$$

حيث تصبح علاقة البيانات المخبرية وفق النموذج اللوجستي كما يلي :

$$\frac{dV}{dt} = 0.34V(1 - \frac{V}{6.8})$$

حيث:

$$K = \frac{a}{b}$$

يبين الشكل 8 كل من منحنى علاقة النموذج اللوجستي الناتج من خلال المحاكاة و منحنى البيانات الحقيقية المأخوذة مخبرياً . حيث يتضح بأن المنحنى الرياضي للنموذج اللوجستي يسير بشكل متقارب مع البيانات الحقيقية ، لكن هناك تباعد واضح عن القيم الحقيقية بعد بلوغ السعة القصوى للورم .

- [5]. Russell Herman, "Solving Differential Equations Using Simulink". United States, published by r. l. herman 2016
<http://people.uncw.edu/hermanr/mat361/simulink>
- [6]. Atkinson, K.E., Han, W. and Stewart, D. (2009). Introduction. In Numerical Solution of Ordinary Differential Equations (eds K.E. Atkinson, W. Han and D. Stewart).
<https://doi.org/10.1002/9781118164495.ch0>
- [7]. Modeling cancer growth with differential equations, SIMIODE: Systemic Initiative for Modeling Investigations and Opportunities with Differential Equations, 4845, 2018.
- [8]. PALM, W. J. (2005). *System dynamics*. Boston, McGraw-Hill Higher Education.

منشورات المؤلف:

- [1]. Mohamad, M. (2012). Developing of a Thermal Model for a Residential Room Using Simulink/MATLAB. p. 157-160.
- [2]. Mohamad, M. (2012). Design a Simplified Model of HVAC System Within a Residential Building by Using MATLAB/ SIMULINK. The International Building Performance Simulation Association –p. 93-98.
- [3]. Mohamad, M. WEISMANOVÁ, J. (2014). Modelovanie vetracích systémov s konštantným prietokom vzduchu a systémov riadených skutočnou potrebou v programe MATLAB/ Simulink. TZB-Vol. 2014, No. 17.03. 2014, p. 1-7. ISSN: 1801-4399.
- [4]. Mohamad, M. (2014). Modelling indoor temperature by combining TRNSYS and MATLAB/SIMULINK, Vol. 2014, No. 26.05. 2014, p. 1-11. ISSN: 1801- 4399.
- [5]. Mohamad, M. (2018). Modelling and control of Indoor Temperature using State Space and Transfer Function Models with Matlab/Simulink. Vol. 2018, No. 28.08. 2018, p. 1-10. ISSN: 1801- 4399.
- [6]. Mohamad, M. Mathematical Modeling Applications in Predicting the Spread of Epidemics (Covid 19). Syrian Computer Society journal, Vol. 2020, No. 152.
- [7]. Mohamad, M. Mathematical Modeling of the Spread of Covid 19 Epidemic with the Impact of Quarantine and Social Distancing and Simulation using Computer. Manara University journal, Vol. 2021, No. 1.
- [8]. Mohamad, M. Numerical Simulation of Prediction Models of Tumors. Manara University journal, Vol. 2021, No. 2.
- [9]. Mohamad, M. Simulation and Analysis of the Mathematical Model of Herd Immunity. Manara University journal, Vol. 2021, No. 3.
- [10]. Mohamad, M. Simulation and Analysis of the Mathematical Model of the Relationship between

و بالتالي عندما تكون البيانات متاحة لفترة معينة من الزمن يمكن تطبيق هذه التقنيات للوصول إلى المنحني الأكثر دقة الذي سيعطي النمو المتوقع لحجم الورم مع الزمن , و هي نقطة مهمة للغاية يمكن البناء عليها لتقدير تدابير العلاج الممكنة للورم .

IV. الاستنتاجات

- 1- هناك إمكانية لفهم الأورام السرطانية بطريقة رياضية , هذا يفتح آفاقاً كبيرة في أبحاث السرطان .
- 2- بروتوكولات معالجة الأورام السرطانية القائمة حالياً بالإمكان نمذجتها رياضياً بالاستفادة من نماذج التنبؤ بانتشار الورم .
- 3- النمذجة الرياضية لتطور الورم السرطاني تعطي نتائج دقيقة بقدر ما يكون التوصيف و التشريح الطبي دقيقاً .
- 4- يمكن تطوير نماذج التنبؤ بانتشار الورم لتأخذ بعين الاعتبار السعة الديناميكية المتغيرة لبيئة الورم , و الاستفادة من المحاكاة العددية لفهم سلوك هذه الظاهرة المعقدة .
- 5- لا يزال من الضروري فهم أعمق و أدق لكل جوانب المشكلة المرضية ليكون بالإمكان تطوير نموذج رياضي طبي يشخص الحالة بدقة , بحيث يمكن الاستفادة منه لمعرفة شكل تطور الورم السرطاني , و وضع الخطط العلاجية المناسبة في وقت باكر من بدء ظهوره .

المراجع:

- [1]. Perrote, Elisabet Oter, "Some simple mathematical models of tumor growth", (2015).
- [2]. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A., (2018), Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68: 394424.
- [3]. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [4]. Enderling, Heiko & Chaplain, Mark., (2013), "Mathematical Modeling of Tumor Growth and Treatment. Current pharmaceutical design. 20. 10.2174/1381612819666131125150434.

Predator and Prey in Biological Systems. Manara University journal, Vol. 2021, No. 4.

- [11]. Mohamad, M. Modeling and Simulation of Vehicles Motion with Control using MATLAB/SIMULINK. Syrian Computer Society journal, Vol. 2022, No. 161.

JMAMU