إعداد:
رويدا باطرفي
شريفة عسيري
صالحة الشهري
صفاء السلمي
نعيمة الصوفي

عرض:
شريفة عسيري
صالحة الشهري
صفاء السلمي

الرياضيات ونمو الأورام

يمكن للأورام أن تتكون في أي نوع من الخلايا في معظم أنسجة الجسم، وفي المراحل المبكرة من تطور الورم يعتمد نمو الورم على امتصاص المواد الغذائية من المحيط المجاور عن طريق خاصية الانتشار.

عندما يكون الورم صغيرا جدا يصل الغذاء إلى كل خلية في الورم عن طريق الانتشار البسيط ويتزايد معدل النمو بصورة أسية (exponentially) مع مرور الزمن، ولكن لا يمكن لهذه المرحلة أن تستمر لأنه مع زيادة حجم الورم يتعذر وصول الغذاء عن طريق الانتشار إلى مركز الورم وهذا يؤدي إلى تكوين طبقة داخلية من الخلايا الميتة تسمى النخاع النخري (necrotic core) وبذلك فإن معدل نمو الورم يتراجع ويصبح من الصعب الحصول على الغذاء عن طريق الانتشار فقط.

في المراحل المبكرة من النمو لا يتعدى قطر الورم بضع ملليمترات. ويتكون من طبقة خارجية من الخلايا النشطة المتكاثرة وكلما تعمقنا داخل الورم يقل نشاط الخلايا بشكل ملحوظ وتتكون من طبقة وسطى خاملة من خلايا لا تنقسم (quiescent cells) إلى أن نصل إلى مركز الورم الذي هو عبارة عن خلايا ميتة (necrosis)

(انظر الشكل ١٠١)

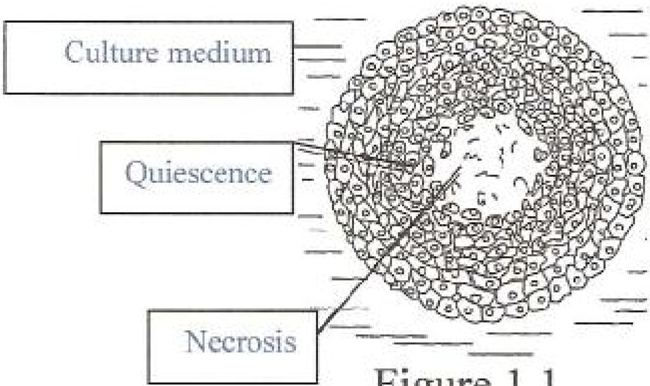

Figure 1.1.

ولمتابعة تحركات الطبقة الخارجية للورم ودراسة مدى استقرارها – هذه المتابعة التي نستطيع من خلالها الحكم على الورم هل خبيث أو حميد- نحتاج إلى صياغة نموذج رياضي يسمح لنا بهذه المتابعة.

إن معظم الأورام الخبيثة تحصل على غذائها مباشرة عن طريق تكوين أوعية دموية جديدة (vascularisation) بواسطة إنتاج مادة كيميائية تسمى (tumour angiogenesis factor) تحفز تكوين أوعية دموية للورم. وعندما يتصل الورم بالجهاز الدوري عن طريق هذه الأوعية الدموية يتمكن من الحصول على غذائية مباشرة من الدم كأي عضو آخر في الجسم، ولا يعد بحاجة لنقل الغذاء من المحيط المجاور عن طريق الانتشار، ويؤدي ذلك إلى نمو سريع جدا في حجم الورم. (انظر الشكل ١٠٢)

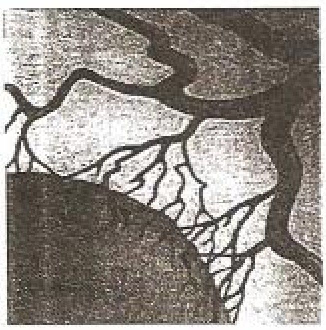

FIGURE 1.2: A vascularised tumour as the result of angiogenesis

إعداد:
رويدا باطرفي
شريفة عسيري
صالحة الشهري
صفاء السلمي
نعيمة الصوفي

عرض:
شريفة عسيري
صالحة الشهري
صفاء السلمي

النماذج الرياضية لنمو الورم وعملية الـ angiogenesis لفتت اهتمام العديد من علماء الرياضيات والطب الحيوي وبإذن الله سوف تساعد الرياضيات في تطوير أساليب جديدة لفهم هذا المرض الخبيث بهدف إيجاد طرق فعالة للقضاء عليه.

النموذج الرياضي لنمو الورم:

النموذج الرياضي الذي نقدمه هنا يمثل حالة خاصة؛ حيث نفترض فيه بعض الفرضيات التبسيطية

١- معدل الانتشار في المحيط المجاور ثابت.

٢- تتكاثر الخلايا طالما كان تركيز الغذاء المتاح – والذي سيرمز له بالرمز $\sigma\,(x, y, z, t)$ – أكبر من قيمة ثابتة حرجة σ_1 . وتموت الخلايا إذا كانت σ أقل من قيمة ثابتة أخرى حرجة σ_2. إذن في المنطقة الوسطى الخاملة تكون

$$\sigma_2 < \sigma < \sigma_1$$

كذلك فإن الكثافة h للطبقة الخارجية النشطة σ_1 , σ والتي اتضح من خلال التجربة أنها تساوي

$$h = \begin{cases} n\sqrt{s - s_1} & \text{for} \quad s > s_1 \\ 0 & \text{for} \quad s < s_1 \end{cases} \qquad (1)$$

حيث ν ثابت موجب.

٣- إذا كانت dA وحدة المساحة للورم فإن وحدة الحجم للخلايا الحية هي

$$dv = hdA$$

وتنتج خلايا جديدة تؤدي إلى زيادة الحجم بمعدل $bhdA$ حيث b ثابت. كما يتم استهلاك الورم للغذاء بمعدل $ghdA$ حيث g ثابت.

٤- الخلايا النشطة تصبح خاملة عندما يقع تركيز الغذاء في الفترة (s_2, s_1) ويكون معدل الزيادة في الطبقة الخاملة ثابتا.

٥- تتحلل الخلايا الداخلية الميتة إلى مركبات بسيطة بشكل متصل. ويكون معدل نقصان كتلة النخاع النخري (necrotic core) ثابتا بالنسبة لوحدة الحجم.

٦- قوة التوتر السطحي للورم (surface tension force) T تتناسب مع معدل التقوس (mean curvature) K للسطح الخارجي مما يحافظ على تماسك الورم.

٧- تكاثر وموت الخلايا ينشأ عنه ضغط داخلي يؤدي إلى حركة المكونات الداخلية للخلايا عن طريق المعادلة

$$q = -\nabla p \qquad (2)$$

حيث $q(x, y, z, t)$ تمثل سرعة الخلية و $p(x, y, z, t)$ تتناسب مع الضغط الداخلي.

والآن من خلال الفرضيات السابقة نصيغ النموذج الرياضي الذي أشرنا إليه آنفا، وهذا النموذج مكون من معادلات تفاضلية يمكننا من خلالها ربط ديناميكية الطبقة الخارجية للورم مع تغيرات تركيز الغذاء s والضغط الداخلي p .

لنفترض أن السطح الخارجي للورم يمثل بالمعادلة التالية:

$$\Gamma(x, y, z, t) = 0 \qquad (3)$$

وأن السطح الخارجي لطبقة النخاع النخري (necrotic core) تمثل بالمعادلة التالية:

$$\Gamma_N(x, y, z, t) = 0 \qquad (4)$$

و لإكمال النموذج الرياضي، لابد من تطبيق عدة قوانين:

١- باستخدام قانون الحفاظ على الكتلة وبما أن h صغيرة فإن الكتلة لوحدة الحجم المتدفقة من السطح $(q_+.n^\wedge - q_-.n^\wedge)$ تساوي معدل إنتاج الكتلة لوحدة الحجم $(bhdA)$ حيث أن وحدة الحجم هي dv. إذاً

$$q_+.n^\wedge = q_-.n^\wedge + bhdA \quad \text{on} \quad \Gamma = 0 \qquad (5)$$

٢- معدل انتشار الغذاء داخل dv من خلال السطح الخارجي $kn^\wedge.\nabla s dA$ يساوي معدل امتصاص الغذاء في dA $(ghdA)$. إذاً

$$kn^\wedge.\nabla s = gh \quad \text{on} \quad \Gamma = 0 \qquad (6)$$

وبما أن $s \le s_1$ في الطبقة الوسطى الخاملة والنخاع النخري فإنه لا يوجد انتشار للغذاء بداخل الورم.

٣- نفترض أن معدل ولادة خلايا جديدة كبير جدا لدرجة أن حاصل ضربه في أعداد صغيرة مثل h يكون في درجة (١) $(O(1))$

إذا

$$bh = bv\sqrt{s - s_1} = l\sqrt{s - s_1}$$

حيث $l = O(1)$

$$gh = gv\sqrt{s - s_1} = m\sqrt{s - s_1}$$

حيث $m = O(1)$.

٤- من الفرضية الساسة وبما أن الضغط على السطح للورم p يساوي قوة التوتر السطحي T فإن:

$$p = ak \quad \text{on} \quad \Gamma = 0 \qquad (7)$$

حيث a ثابت.

٥- أي نقطة على السطح الخارجي للورم تمثل بالمتجه r، ونمثل للحركة على السطح $\Gamma = 0$ بالمعادلة التالية:

$$\frac{dr}{dt} = q_+ \qquad (8)$$

٦- إذا كانت $S(x, y, z, t)$ هي معدل تناقص الخلايا عند نقطة ما داخل الورم؛ فإنه يمكننا التعبير عن قانون المحافظة على الكتلة بالمعادلة التالية:

$$\nabla.q = -S \qquad (9)$$

ونلاحظ هنا أن معدل تناقص الخلايا يعود إلى سببين:

الأول: apoptosis أي موت الخلايا المبرمج الطبيعي وهو مقتصر على الخلايا النشطة والخاملة ويحدث بمعدل ثابت S_1.

ثانيا: necrosis وهو موت غير طبيعي للخلايا ويحدث بمعدل ثابت S_2 ويمكننا التعبير عن S بواسطة الدالة H (Heaviside step function) كما يلي:

إعداد:
رويدا باطرفي
شريفة عسيري
صالحة الشهري
صفاء السلمي
نعيمة الصوفي

عرض:
شريفة عسيري
صالحة الشهري
صفاء السلمي

$$S(x,y,z,t)=S_1H(|r|-|r_N|)+S_2H(|r_N|-|r|) \qquad (10)$$

حيث r_N نقطة على سطح النخاع النخري الممثل بالمعادلة $\Gamma_N=0$.

٧- معادلة تركيز الغذاء s والذي يفترض أنه في حالة توازن انتشاري هي:

$$\nabla^2 s=0 \qquad (11)$$

٨- نفترض أن المحيط الخارجي كبير جدا مقارنة بحجم الورم، وأن هناك مصدر دائم للغذاء. أي أن

$$s\to s_\infty \quad \text{as} \quad |r|\to\infty \qquad (12)$$

<u>و الآن وبعد استعراضنا للفرضيات المطلوبة ، نستطيع التعبير عن النموذج الرياضي بشكل متكامل بمجموعة المعادلات التالية:</u>

من معادلة رقم (2),(9)

$$\nabla^2 p=S \quad \text{inside} \quad \Gamma=0 \qquad (13)$$

داخل الورم والوسط المحيط

$$\nabla^2 s=0 \qquad (14)$$

وعلى سطح الورم $\Gamma=0$ لدينا المعادلات التالية:

$$p=ak \qquad (15)$$

$$q_+.n^\wedge=-n^\wedge.\nabla p+l\sqrt{s-s_1} \qquad (16)$$

$$q_+\times n^\wedge=-\nabla p\times n^\wedge \qquad (17)$$

$$n^\wedge.\nabla s=m\sqrt{s-s_1} \qquad (18)$$

السطح الخارجي يمثل بالمعادلة

$$\frac{dr}{dt}=q_+ \qquad (19)$$

والشكل الابتدائي للورم يعطى بالمعادلة

$$r=a \quad \text{when} \quad t=0 \qquad (20)$$

حيث أن a كمية معلومة.
وأخيرا

$$s=s_2 \quad \text{on} \quad \Gamma_N=0$$

في الحالة العامة يصعب حل هذه المعادلات ولكن من الممكن إيجاد حل لو افترضنا أن الورم يأخذ شكلا هندسيا منتظما. وهذا هو موضوع الفقرة التالية.

نموذج ورم كروي.

لنفترض أن الورم يأخذ شكلا كرويا نصف قطره a وينمو مع مرور الزمن محافظا على شكله الكروي. في هذه الحالة يمكننا الحصول على حل دقيق للنموذج.

فإذا ابتدأنا بمعادلة السطح فإننا نجد أنها تمثل بالمعادلة التالية:

$$r = R(t) \qquad (21)$$

حيث $R(t)$ نصف الورم عند زمن t.

من الواضح أن $R(0) = a$

نعبر عن المعادلتين $(13),(14)$ قطبيا بالمعادلات التالية:

$$\frac{1}{r^2}\frac{\partial}{\partial r}(r^2\frac{\partial p}{\partial r}) = S \qquad r \le R(t) \qquad (22)$$

$$\frac{1}{r^2}\frac{\partial}{\partial r}(r^2\frac{\partial s}{\partial r}) = 0 \qquad (23)$$

ولكي نتمكن من إيجاد الحل سوف نحل المعادلات بشكل منفصل على مرحلتين:

<u>الأولى:</u> للمنطقة المتكاثرة حيث $R_N \le r \le R$ والثانية للمنطقة الميتة حيث $0 < r \le R_N$.

<u>المنطقة</u> $R_N \le r \le R$:

يجب علينا حل المعادلات

$$\frac{1}{r^2}\frac{\partial}{\partial r}(r^2\frac{\partial p}{\partial r}) = S_1 \qquad R_N < r \le R(t) \qquad (24)$$

$$\frac{1}{r^2}\frac{\partial}{\partial r}(r^2\frac{\partial s}{\partial r}) = 0$$

فنستنتج باستخدام التكامل مرتين للمعادلتين أعلاه أن:

$$p = S_1\frac{r^2}{6} + \frac{A_1}{r} + B_1 \qquad (25)$$

$$s = \frac{C_1}{r} + D_1 \qquad (26)$$

حيث D_1, C_1, B_1, A_1 كلها ثوابت تحدد باستخدام الشروط المحيطة.

باستخدام معادلة (15) نستنتج أن

$$S_1\frac{R^2}{6} + \frac{A_1}{R} + B_1 = \frac{a}{R} \qquad (27)$$

ومن معادلة $(12),(26)$ نجد أن :

$$D_1 = s_{\infty} \qquad (28)$$

المنطقة $0 < r \le R_N$:
في هذه المنطقة نجد أن

$$p = S_2 \frac{r^2}{6} + \frac{A_2}{r} + B_2 \qquad (29)$$

$$s = \frac{C_2}{r} + D_2 \qquad (30)$$

وهنا لابد من أن تكون p, s موجودتين عندما $r = 0$ ولذلك يتعين علينا وضع $A_2 = C_2 = 0$.
على المحيط $r = R_N$ يقتضي أن يكون:

$$S_2 \frac{R^2{}_N}{6} + B_2 = S_1 \frac{R^2{}_N}{6} + \frac{A_1}{R_N} + B_1 \qquad (31)$$

بالتفاضل بالنسبة لـ R_N نجد أن

$$S_2 \frac{R_N}{3} = S_1 \frac{R_N}{3} - \frac{A_1}{R^2{}_N} \qquad (32)$$

وأيضا يقضي أن يكون

$$C_1 = (s_2 - s_\infty) R_N$$
$$D_2 = s_2$$

وبعرفة نصف القطر R_N يمكننا تحديد جميع الثوابت B_2, B_1, A_2, A_1 كما يلي:
بما أن $A_2 = 0$ يمكننا حل المعادلات $(27),(32)$ لإيجاد B_2, B_1, A_1.
السؤال المهم الآن هو معرفة التغيرات التي تطرأ على سطح الورم:

$$r = R(t)$$

مع مرور الزمن. وللإجابة على هذا السؤال نحتاج لاستخدام المعادلات $(16),(19)$.
في البداية ندمج المعادلتين $(16),(18)$ لنحصل على:

$$q_+ = -\frac{\partial p}{\partial r} + \frac{l}{m}\frac{\partial s}{\partial r}$$

ثم ندمج هذه المعادلة مع المعادلة (19) لنحصل على:

$$\frac{dr}{dt} = -\frac{\partial p}{\partial r} + \frac{l}{m}\frac{\partial s}{\partial r} \qquad (33)$$

نستمر في محاولة إيجاد الثوابت B_2, B_1, A_1. من المعادلة (32) نجد أن

$$A_1 = (S_1 - S_2)\frac{R^3{}_N}{3}$$

ومن المعادلة (27) نجد أن

$$B_1 = \frac{a}{R} - S_1 \frac{R^2}{6} - (S_1 - S_2)\frac{R^3{}_N}{3R} \qquad (34)$$

وأخيرا يمكننا إيجاد B_2 من المعادلة (31):

$$B_2 = \frac{a}{R} - S_1 \frac{R^2}{6} + (S_1 - S_2)(3R - 2R_N)\frac{R^2{}_N}{6R} \qquad (35)$$

الآن يمكننا بعد معرفة الثوابت تلخيص نتائجنا بالنسبة لـ p,s في المنطقتين كما يلي:

المنطقة $R_N \le r \le R$

$$p=\frac{a}{R}-\frac{S_1}{6}(R^2-r^2)+(S_1-S_2)\frac{R^3{}_N}{3}\left(\frac{1}{r}-\frac{1}{R}\right) \qquad (36)$$
$$s=\frac{(s_2-s_\infty)}{r}R_N+s_\infty$$

المنطقة $0<r\le R_N$:

$$p=\frac{a}{R}+S_2\frac{r^2}{6}-S_1\frac{R^2}{6}+(S_1-S_2)\frac{R^2{}_N}{6R}(3R-2R_N) \qquad (37)$$
$$s=s_2$$

لمعرفة تطورات السطح الخارجي للورم ، $R(t)$ ، نعوض بالمعادلة (36) في المعادلة (33) لنحصل على

$$\frac{dR}{dt}=-S\frac{R}{3}+(S_1-S_2)\frac{R^3{}_N}{3R^2}-\frac{l}{m}(s_2-s_\infty)\frac{R_N}{R^2} \qquad (38)$$

وهذه المعادلة التفاضلية الغير خطية يمكن حلها عدديا لو كانت R_N معلومة.

ويمكننا إيجاد R_N بدلالة R باستخدام معادلات (36) في المعادلة (18) للحصول على المعادلة

$$(s_\infty-s_2)^2R^2{}_N+m^2(s_\infty-s_2)R^3R_N-m^2(s_\infty-s_1)R^4=0 \qquad (39)$$

وهذه المعادلة لها الحل الموجب:

$$R_N=\frac{-m^2R^3+mR^2\sqrt{m^2R^2+4(s_\infty-s_1)}}{2(s_\infty-s_2)} \qquad (40)$$

ويمكننا التعويض بقيمة R_N في المعادلة التفاضلية (38) لتحديد $R(t)$.

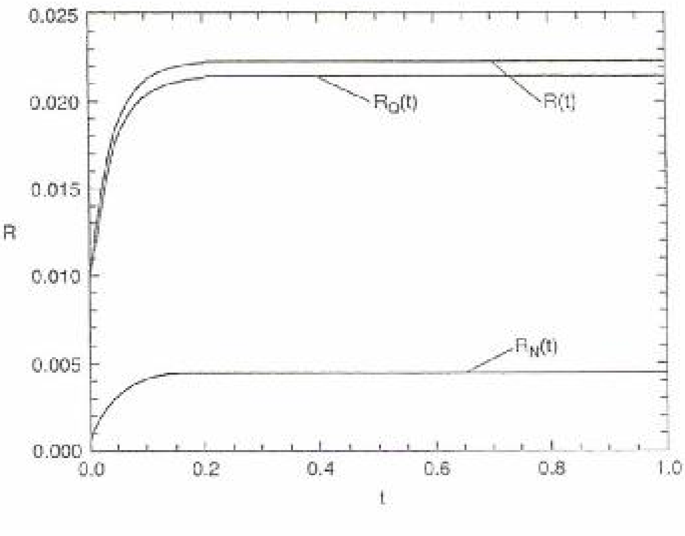

FIGURE 3.1: Evolution of spherical tumour with time.

الشكل ٣٠١ يرينا الحل العددي للمعادلات $(38),(40)$ وأيضا الحد الخارجي للمنطقة الخاملة R_Q وذلك باستخدام القيم التالية:

$$v=0.002,\ m=10,\ l=1, S_2=100,\ S_1=60,\ s_\infty=1,\ s_2=0.5,\ s_1=0.7$$

ويتضح لدينا من الشكل أن $R(t)$ تنمو في البداية ثم تثبت تقريبا عند حد معين أي أن الورم في هذه الحالة وبهذه القيم يتوقف عن النمو.

ولكن ماذا لو كان الورم له أوعية دموية (vascularized tumour)؟ في هذه الحالة نفترض اختفاء الطبقة الخاملة والوسطى والنخاع النخري. وبمعنى آخر فإن $R_Q=R_N=0$. كما أن الفرضية الثانية ومعادلة (1) لا تنطبق هنا. أي أن التكاثر يتم في الورم بأكمله وليس فقط في الطبقة الخارجية. وإذا افترضنا وجود تكاثر للخلايا عن طريق الانقسام الخلوي بمعدل ثابت S_3 فإننا نستخدم معادلة رقم (10) بالمعادلة التالية:

$$S(x,y,z,t)=(S_1-S_3)H(|r|) \qquad (41)$$

وفي هذه الحالة يعطى p,s بالمعادلات التالية:

$$p=\frac{a}{R}+\frac{(S_3-S_1)}{6}(R^2-r^2) \qquad (42)$$
$$s=s_\infty$$

معدل نمو الورم يعطى بمعادلة تفاضلية بسيطة من الدرجة الأولى:

$$\frac{dR}{dt}=\frac{S_3-S_1}{3}R \qquad (43)$$
$$\text{where } R(0)=a$$

وبحل هذه المعادلة نجد أن

$$R(t)=a\exp\left[\frac{(S_3-S_1)t}{3}\right] \qquad (44)$$

ومن معادلة (44) نستنتج التالي:

ينمو الورم بشكل أسي (exponentially) لا حد له عندما تكون $S_3>S_1$. يتضاءل الورم بشكل أسي إلى أن يختفي عندما تكون $S_3<S_1$. أي أن الورم ينمو بشكل كبير لو كان معدل الانقسام الخلوي أكبر من معدل موت الخلايا المبرمج ويتضاءل بشكل كبير لو كان معدل الانقسام الخلوي أقل من معدل موت الخلايا المبرمج.