ePublishing

Ανοικτή Εκπαίδευση: το περιοδικό για την Ανοικτή και εξ Αποστάσεως Εκπαίδευση και την Εκπαιδευτική Τεχνολογία

Τόμ. 8, Αρ. 1 (2012)

Ανοικτή Εκπαίδευση

Μελέτη της μη αγγειακής καρκινικής ανάπτυξης μέσω ενός πεπλατυσμένου σφαιροειδούς προτύπου

Αικατερίνη Γραικού

doi: 10.12681/jode.9795

Βιβλιογραφική αναφορά:

https://epublishing.ekt.gr | **e-Εκδότης:** EKT | **Πρόσβαση:** 16/01/2026 11:36:11

Μελέτη της μη αγγειακής καρκινικής ανάπτυξης μέσω ενός πεπλατυσμένου σφαιροειδούς προτύπου

A study of the avascular tumor growth by an oblate spheroidal model

Αικατερίνη Χ Γραικού
MSc Μαθηματικός
Σχολή Θετικών Επιστημών και Τεχνολογίας
Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο και
ΓΕΛ Διαπολιτισμικής Εκπαίδευσης
Ευόσμου Θεσσαλονίκης
agraikou@sch.gr

Περίληψη

Στη μάχη για την αντιμετώπιση του καρκίνου καλούνται τα μαθηματικά, σε συνεργασία με τη Βιολογία και την Κλινική Ιατρική, να αναπτύξουν θεωρητικά πλαίσια που να ενσωματώνουν και να ερμηνεύουν τα συνεχώς αυξανόμενα πειραματικά αποτελέσματα της Βιοτεχνολογίας και να δημιουργήσουν μοντέλα που θα ερμηνεύουν τους μηχανισμούς και θα προβλέπουν την εξέλιξη της νόσου. Πλήθος μαθηματικών προτύπων έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια, που μοντελοποιούν τις τρεις φάσεις της καρκινικής ανάπτυξης. Η μη αγγειακή φάση στα περισσότερα μοντέλα μελετάται σε σφαιρικό σχήμα γιατί στα in vitro πειράματα οι καλλιεργούμενοι όγκοι προσομοιάζουν σφαίρες. Υπάρχουν όμως όγκοι που θα μπορούσαν να περιγραφούν καλύτερα από μία γεωμετρία που παρέχει διπαραμετρική προσέγγιση του σχήματος τους, όπως η πεπλατυσμένη σφαιροειδής γεωμετρία. Η παρούσα εργασία εστιάζει στην περιγραφή των γενικών αρχών και φυσικών νόμων που διέπουν την ανάπτυξη ενός καρκινικού όγκου σε σχήμα πεπλατυσμένου σφαιροειδούς. Ο όγκος αναπτύσσεται υπό την επίδραση διαχεόμενων θρεπτικών συστατικών από το περιβάλλον, ενδογενών ανασταλτικών ουσιών που παράγονται από τη μεταβολική και αποσυνθετική διαδικασία των κυττάρων του καθώς και της πίεσης που έπεται από την ανάπτυξή του στο εσωτερικό πεπερασμένου φιλοξενούντος οργάνου. Κατά συνέπεια, το μαθηματικό πρόβλημα, το οποίο στην παρούσα εργασία αντιμετωπίζεται αναλυτικά, είναι ένα πρόβλημα ελευθέρου συνόρου με μερικές διαφορικές εξισώσεις.

Abstract

In the ongoing battle against cancer mathematics are called upon, in collaboration with Biology and Clinical Medicine, to develop theoretical frameworks that incorporate and interpret the ever-increasing experimental results of biotechnology and to create models that explain the mechanisms and provide prognosis of the disease‘s progression. Numerous mathematical models have been developed in recent years, modeling the three stages of tumor development. In the majority of the studied models tumors are geometrically considered to develop in a spherical shape as in the in vitro experiments, cultivated tumors resemble spheres. There are tumors that could be described best by a geometry that provides two parameter approximation of their shape, such as the oblate spheroidal geometry. This paper focuses on describing the general principles and natural laws governing the development of an oblate spheroidal

tumor. The tumor grows under the diffusion of nutrients from the external environment, the endogenous inhibitory substances produced by the metabolic, disintegrating process of cells and the consequent pressure following the development within a finite host tissue. Consequently, the mathematical problem, which in this paper is solved analytically, is a free boundary problem in partial differential equations.

Keywords
oblate spheroid tumour, avascular tumour growth

1. Περί της γένεσης μη αγγειακών όγκων

Ο καρκίνος είναι μία γενετική ασθένεια. Η ακτινοβολία και οι καρκινογόνες ουσίες δρουν υπέρ της καρκινογένεσης ακριβώς επειδή μπορούν να προκαλέσουν γενετικές βλάβες και αλλαγές στα κύτταρα. Οι βλάβες αυτές και οι μεταλλαγές με το πέρασμα του χρόνου συσσωρεύονται στο DNA του ατόμου. Το ανθρώπινο γονιδίωμα φέρει γονίδια που επιτελούν τη λειτουργία της ρύθμισης του πολλαπλασιασμού. Τα γονίδια αυτά ονομάζονται πρώτο – ογκογονίδια (Watson et al., 2007). Όταν το πρώτο – ογκογονίδιο μεταλλαχθεί μετατρέπεται σε ογκογονίδιο. Τα ογκογονίδια συνθέτουν πρωτεΐνες που λειτουργούν ως μεταγωγοί σημάτων στην αλυσίδα της ενεργοποίησης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού μεταφέροντας συνεχώς ένα εσωτερικό σήμα χωρίς όμως να υπάρχει εξωτερικό ερέθισμα. Φυσική συνέπεια αυτού είναι το κύτταρο συνεχώς να πολλαπλασιάζεται δημιουργώντας θυγατρικά κύτταρα. Συμπληρωματικά, σε όλα τα ανθρώπινα κύτταρα υπάρχουν κάποια χρωμοσώματα με ογκοκατασταλτικά γονίδια, τα οποία αποτελούν μέρος ενός μηχανισμού που περιοδικά ρυθμίζει την κυτταρική διαίρεση, καταστέλλοντας την αντιγραφή του DNA. Προκειμένου να αναπτυχθεί ένας όγκος, οι πρωτεΐνες που συνθέτουν τα ογκογονίδια συνδέονται με αντίστοιχες ογκοκατασταλτικές και τις απενεργοποιούν. Κατά το σχηματισμό του όγκου δε συμβαίνει λοιπόν αύξηση της κυτταρικής διαίρεσης απλά δεν υπάρχει τρόπος τερματισμού αυτής.

Στα αρχικά στάδια την ανάπτυξής του, ο όγκος φαίνεται να λειτουργεί με βάση το μηχανισμό της απευθείας διάχυσης θρεπτικών συστατικών και αποβλήτων από και προς τον περιβάλλοντα ιστό. Ο όγκος μπορεί να ξεκινήσει ακόμη και από ένα μεμονωμένο μεταλλαγμένο κύτταρο. Το κύτταρο αυτό εφόσον θα έχει πρόσβαση σε οξυγόνο και γλυκόζη θα αρχίσει να διαιρείται, στην αρχή σε δύο κύτταρα, αυτά θα γίνουν τέσσερα, που με τη σειρά τους θα γίνουν οκτώ, δεκαέξι και ούτω καθεξής. Όταν ο όγκος είναι πολύ μικρός, κάθε κύτταρο λαμβάνει τροφή με απλή διάχυση και ο ρυθμός ανάπτυξης είναι εκθετικός ως προς το χρόνο. Αυτό το στάδιο ωστόσο, δε μπορεί να διατηρηθεί γιατί το θρεπτικό συστατικό καταναλώνεται και η συγκέντρωσή του ελαττώνεται στο κέντρο του όγκου. Τελικά η συγκέντρωση του ζωτικού θρεπτικού συστατικού και του οξυγόνου στο κέντρο πέφτει κάτω από το κρίσιμο για τη διατήρηση της κυτταρικής ζωής επίπεδο. Σε αυτή τη φάση οι περισσότεροι όγκοι προσπαθούν να αποφύγουν την απόπτωση μεταλλάσσοντας το γονίδιο p53.

Ο ρυθμός ανάπτυξης του όγκου εξασθενεί, δυσκολεύεται η απόκτηση τροφής και η αποβολή αποβλήτων μόνο μέσω διάχυσης. Την περίοδο αυτή αναπτύσσεται ο νεκρωτικός πυρήνας, που δεν περιέχει όμως μόνο νεκρά κύτταρα αλλά και υπολείμματα κυττάρων, κύτταρα που δεν μπόρεσαν να αποφύγουν την γήρανση, όπως και νεκρωτικά θραύσματα που βρίσκονται σε διάφορα στάδια αποσύνθεσης. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι παρόλη τη δυσχέρεια στην παροχή οξυγόνου τα καρκινικά κύτταρα έχουν αυξημένες πιθανότητες επιβίωσης γιατί καταστέλλουν την

αναπνοή τους και δεν περνούν εύκολα στο στάδιο της γήρανσης. Έτσι, γύρω από το νεκρωτικό πυρήνα που βρίσκεται στο κέντρο του όγκου, βρίσκουμε μία περιοχή κυττάρων σε λήθαργο, κυττάρων που δε διαιρούνται αλλά είναι ζωντανά, ενώ το εξωτερικό περίβλημα με πάχος αρκετών κυτταρικών στρωμάτων περιέχει κύτταρα που μεγαλώνουν και διαιρούνται γιατί έχουν τη μέγιστη πρόσβαση σε πηγές θρεπτικού συστατικού και οξυγόνου.

Ο όγκος τελικά φτάνει μέχρι μόνο λίγα χιλιοστά σε διάμετρο. Η βασική διαπίστωση από τα in vitro πειράματα με καρκινικές σφαίρες είναι ότι μεγαλώνουν μέχρι να φτάσουν σε ένα κρίσιμο μέγεθος οπότε και η ανάπτυξή τους σταματά. Η ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να αυξάνονται χωρίς έλεγχο δεν επαρκεί για τη συνεχιζόμενη ανάπτυξη του όγκου. Το κρίσιμο αυτό μέγεθος καθορίζεται από την ισορροπία ανάμεσα στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στον κυτταρικό θάνατο μέσα στη σφαίρα. Οι βασικές πειραματικές παρατηρήσεις ήταν ότι όταν τα καρκινικά κύτταρα βρίσκονται σε υψηλής συγκέντρωσης θρεπτικό περιβάλλον πολλαπλασιάζονται, σε επίπεδα χαμηλής συγκέντρωσης πυροδοτούν κυτταρικό θάνατο (απόπτωση) και σε ενδιάμεσου επιπέδου θρεπτικών συστατικών παραμένουν αδρανή, σε λήθαργο. Τα διαφορετικά επίπεδα θρεπτικών συστατικών καθορίζονται από την κίνηση και την κατανάλωση των συστατικών μέσα στον όγκο.

2. Μοντελοποίηση μη αγγειακής καρκινικής ανάπτυξης – είδη μοντέλων

Από το 19° αιώνα οι φυσικές επιστήμες γνωρίζουν αλματώδη ανάπτυξη χάρη στη μαθηματική μοντελοποίηση των φαινόμενων τους. Επόμενος στόχος των μαθηματικών φαίνεται να είναι οι βιολογικές επιστήμες. Σε ότι αφορά την αντικαρκινική έρευνα ειδικότερα, καινοτόμες τεχνικές που προέρχονται από τη μοριακή βιολογία έχουν φέρει στο φως πληθώρα νέων δεδομένων που για να αξιοποιηθούν θα πρέπει να ενταχθούν σε ένα θεωρητικό πλαίσιο, σε κάποιου είδους μηχανιστικό μοντέλο. Σε πρώτη φάση η μοντελοποίηση γίνεται με βάση τη βιολογική κλίμακα (Bellomo et al.). Αν το αντικείμενο εργασίας του μελετητή είναι οι εσωτερικές διεργασίες του κυττάρου, τα γονίδια, τα σήματα, ο πολλαπλασιασμός και η απόπτωση τότε μοντελοποιείται η υποκυτταρική κλίμακα. Αν αφορά τις αλληλεπιδράσεις των κυττάρων, είτε αυτές εμφανίζονται ανάμεσα σε κύτταρα του ιδίου ιστού, ανάμεσα σε καρκινικά, είτε ανάμεσα σε καρκινικά και κύτταρα του ιστού τότε προτυποποιείται η κυτταρική κλίμακα. Τέλος αν αφορά τις αλληλεπιδράσεις και τα φαινόμενα σε επίπεδο όγκου, πλέον, τότε μοντελοποιείται η μακροσκοπική κλίμακα.

Στην καρκινογένεση διακρίνουμε τρία στάδια το μη αγγειακό, το αγγειακό και το στάδιο της μετάστασης. Η μη αγγειακή φάση θεωρείται ότι μοντελοποιείται ευκολότερα από μαθηματικής απόψεως και η πλήρης κατανόηση της βοηθά την εξαγωγή συμπερασμάτων για τις επόμενες. Επιπλέον, πρόσφατα διατυπώθηκε η υπόθεση ότι υπάρχουν μικροί αδρανείς μη αγγειακοί όγκοι στο σώμα όλων των ανθρώπων (Roose, 2007). Η πλειονότητα των μη αγγειακών μαθηματικών μοντέλων εμπίπτει σε μία από δύο βασικές κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία περιέχει τα συνεχή μοντέλα. Αυτά εκφράζονται συνήθως με γραμμικές και μη γραμμικές διαφορικές εξισώσεις. Μελετούν συνεχείς κυτταρικούς πληθυσμούς, περιγράφουν τον τρόπο ανάπτυξης τους υπολογίζοντας τις μέσες τιμές των φυσικών παραμέτρων ή τις φυσικές σταθερές ανά στοιχειώδη όγκο. Κατά βάση συσχετίζουν την πυκνότητα του αριθμού των κυττάρων με χημικές ενώσεις που αποτελούν θρεπτικά συστατικά των κυττάρων, όπως για παράδειγμα η γλυκόζη ή το οξυγόνο, ή που επηρεάζουν τον κυτταρικό κύκλο. Για την περιγραφή των θρεπτικών συστατικών χρησιμοποιούνται

εξισώσεις αντίδρασης – διάχυσης. Ως προς την κυτταρική κίνηση θεωρείται ότι τα κύτταρα είτε διαχέονται, είτε κινούνται σε ρεύματα είτε διαχέονται χημειοτακτικά.

Στα περισσότερα μοντέλα η ύπαρξη ενός μόνο θρεπτικού συστατικού αρκεί για να δηλώσει την κατάσταση των κυττάρων. Αν η συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού είναι μεγαλύτερη από μια κρίσιμη τιμή, τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται ενώ αν είναι μικρότερη τα κύτταρα αδρανοποιούνται ή νεκρώνονται. Σε ένα μεγάλο όγκο δε μπορούμε να έχουμε ισοκατανομή θρεπτικού συστατικού. Οι όγκοι που μεγαλώνουν με βάση τη διάχυση θρεπτικών συστατικών κάποια στιγμή φτάνουν σε μία στάσιμη κατάσταση μηδενικής ανάπτυξης. Στην κατάσταση αυτή ο αριθμός των κυττάρων που πολλαπλασιάζονται ισούται με τον αριθμό των κυττάρων που πεθαίνουν.

Η δεύτερη κατηγορία μαθηματικών μοντέλων περιλαμβάνει τα διακριτά μοντέλα των κυτταρικών πληθυσμών. Τα μοντέλα αυτά, χάρη στην ανάπτυξη της βιοτεχνολογίας, καταφέρνουν να μελετήσουν τις διεργασίες και διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα στην κυτταρική κλίμακα και στη συνέχεια τις ανάγουν στη μακροσκοπική. Διάφορες τεχνικές χρησιμοποιούνται για την αναγωγή αυτή με πιο δημοφιλείς να είναι τα κυτταρικά αυτόματα, οι μέθοδοι πλέγματος του Boltzman, οι στοχαστικές, η εκτεταμένη του Potts κ.α. Στις τεχνικές αυτές η κατάσταση του κυττάρου χαρακτηρίζεται από μία διανυσματική μεταβλητή με την οποία καθορίζεται η θέση του κυττάρου, η ταχύτητά του και η εσωτερική βιολογική του κατάσταση. Η εσωτερική βιολογική κατάσταση ορίζεται ως ένα διάνυσμα που ουσιαστικά καθορίζει σε ποια θέση του βιολογικού του κύκλου βρίσκεται το κύτταρο, πως αλληλεπιδρά με το βιολογικό περιβάλλον του και διάφορες άλλες συναφείς έννοιες.

Οι μηχανικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στα κύτταρα εξαρτώνται από τη θέση και την ταχύτητά τους. Οι κινήσεις αυτές δεν περιγράφονται από τους γνωστούς φυσικούς νόμους της δύναμης και της ταχύτητας αλλά με κανόνες του μοντέλου. Τα μοντέλα των αυτομάτων παρουσιάζουν το πλεονέκτημα να μπορούν εύκολα να περιγράφουν πληθυσμούς που απαρτίζονται από διαφορετικά είδη κυττάρων. Αυτό συμβαίνει γιατί στα μοντέλα αυτά οι βιοχημικοί μηχανισμοί των φυσιολογικών κυττάρων αντιστοιχίζονται στις μεταβλητές που περιγράφουν την εσωτερική κατάσταση του κυττάρου του αυτομάτου. Μεγάλη δυσκολία στα μοντέλα των αυτομάτων συναντάται όταν χρειάζεται να περιγραφεί η κυτταρική κίνηση με ρεαλιστικό τρόπο. Η μοντελοποίηση της κίνησης γίνεται σε δύο βήματα. Στο πρώτο βήμα αποφασίζεται ο τρόπος διαμερισμού του φυσικού χώρου σε κελιά αυτομάτων. Στο δεύτερο βήμα αποφασίζεται κατά πόσο το πλέγμα που δημιουργείται από το διαμερισμό του φυσικού χώρου θα παραμένει σταθερό στο χρόνο ή θα μεγαλώνει και θα κινείται ακολουθώντας την κίνηση των κυττάρων.

3. Μία σύντομη ιστορική αναδρομή στην προτυποποίηση μη αγγειακών σφαιρικών όγκων

Η δουλειά του Hill πάνω στη διάχυση σε ιστούς το 1928, αποτελεί το εναρκτήριο λάκτισμα για τη μοντελοποίηση συμπαγών όγκων (Araujo et al, 2004). Αν και δεν ασχολήθηκε άμεσα με τις νεοπλασίες, ο Hill αντιλήφθηκε ότι η διάχυση διαλυμένων ουσιών μέσα σε κύτταρα και ιστούς χαρακτηρίζει πολλές βιολογικές διαδικασίες, όπως τη διάχυση του οξυγόνου σε στερεά, και προσπάθησε να προσεγγίσει αρκετές από αυτές μέσω των μαθηματικών.

Ένα πλήρες μοντέλο διάχυσης οξυγόνου σε σφαιρικό όγκο παρείχε ο Burton το 1966. Το συγκεκριμένο μοντέλο, εκτός από την κατανομή του οξυγόνου στον όγκο, υπολόγιζε και το λόγο της σχετικής ακτίνας του νεκρωτικού πυρήνα προς την ακτίνα

του όγκου, λόγος που την εποχή εκείνη χρησιμοποιούνταν για την επαλήθευση της εξίσωσης του Gompertz από την καμπύλη ανάπτυξης του όγκου. Ο Burton δέχτηκε τη θεωρία του Mayneord περί νεκρωτικού πυρήνα, μοντελοποίησε τις επιδράσεις ενός ελαττωμένου κλάσματος ανάπτυξης διατηρώντας το ρυθμό πολλαπλασιασμού των ζωντανών κυττάρων σταθερό και θεώρησε την κατανάλωση οξυγόνου ανά μονάδα όγκου ανεξάρτητη της τάσης του οξυγόνου, εκτός από την κρίσιμη τιμή για την οποία αρχίζει η νέκρωση. Ο Burton θεώρησε γραμμική ανάπτυξη του όγκου, ξεπερνώντας τους περιορισμούς του Gompertz, ευθυγραμμίστηκε όμως πλήρως με τα πειραματικά δεδομένα της εποχής του που υποστήριζαν τη γραμμική ανάπτυξη.

Τα πειραματικά δεδομένα στη δεκαετία του 1970, δείχνουν ότι οι όγκοι που δεν αποκτούν δικό τους δίκτυο αιμοφόρων αγγείων, δε μεγαλώνουν πέρα από μία διάμετρο 3 – 4 mm, ακόμη και αν έχουν πλεόνασμα τροφής και χώρου (Folkman and Hochberg 1973). Το 1972 ο Greenspan επιχειρεί μία επέκταση στα μοντέλα του Burton του 1966 και των Thomlinson – Gray του 1955. Εισάγει επιφανειακή τάση ανάμεσα στα ζωντανά κύτταρα για να εξασφαλίσει τη διατήρηση της κυτταρικής αποικίας ως μία συμπαγή μάζα σταθερού όγκου (Greenspan, 1972). Υποθέτει ότι τα υπολείμματα της νέκρωσης διασπώνται σε πιο απλά χημικά συστατικά που μπορούν ελεύθερα να διαπερνούν τις κυτταρικές μεμβράνες. Με τον τρόπο αυτό οι απώλειες λόγω νέκρωσης αντισταθμίζονται με την εισροή κυττάρων από την επιφάνεια του όγκου, ως αποτέλεσμα των δυνάμεων προσκόλλησης ανάμεσα στα κύτταρα και της επιφανειακής τάσης. Με τον τρόπο αυτό, ο Greenspan εξήγησε το γεγονός ότι οι όγκοι φτάνουν σε σταθερό μέγεθος. Υπέθεσε επίσης ότι κάποια στιγμή, μέσα στον όγκο, παράγεται ένα χημικό συστατικό που όταν η συγκέντρωσή του φτάσει μια δεδομένη τιμή, εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων χωρίς όμως να τα νεκρώνει. Το πρότυπο του Greenspan περιλάμβανε μία ολοκληρωτικοδιαφορική εξίσωση που περίγραφε την εξέλιξη της ακτίνας του όγκου και μια εξίσωση διάχυσης για την περιγραφή της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού και του αναστολέα.

Ο Greenspan στη συνέχεια επέκτεινε το μοντέλο του 1972 προκειμένου να μελετήσει τη σταθερότητα ενός σφαιρικού όγκου που βρίσκεται σε κατάσταση αδράνειας όταν υποστεί ασύμμετρες διαταραχές. Η ανάγκη για κάτι τέτοιο γεννήθηκε στον Greenspan ύστερα από πειράματα του Sutherland, στα οποία ο οι κυτταρικοί όγκοι διαλύονταν σε κάποιο ενδιάμεσο στάδιο ανάπτυξης. Ο όγκος διατηρούσε το σχηματισμό που είχε και στο προηγούμενο μοντέλο, με το νεκρωτικό πυρήνα να καταλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος του ενώ τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα περιορίζονταν σε ένα μικρό στρώμα κοντά στην επιφάνεια. Όρισε ως « βασική κατάσταση κίνησης » τις λύσεις των εξισώσεων πίεσης, συγκέντρωσης θρεπτικού συστατικού και την ακτίνα του εξωτερικού συνόρου, στη συνέχεια μελέτησε διάφορες διαταραχές από τη βασική κατάσταση οπότε κατέληξε στο συμπέρασμα ότι όσο μεγαλύτερος γινόταν ένας όγκος τόσο πιο ασταθής ήταν. Για να ελέγξει αν ένας όγκος μπορούσε να φτάσει σε σταθερή κατάσταση μετά την εφαρμογή των διαταραχών, χρησιμοποίησε μια συνάρτηση δύο παραμέτρων του μοντέλου. Ως παράμετροι του μοντέλου λογίζονταν η συγκέντρωση του εξωτερικού θρεπτικού, ο ρυθμός πολλαπλασιασμού, ο ρυθμός κατανάλωσης του θρεπτικού, ο ρυθμός απώλειας νεκρωτικού όγκου και μια παράμετρος που σχετιζόταν με την επιφανειακή τάση.

Ο Deakin το 1975 επέκτεινε τα μοντέλα των Burton και Greenspan ώστε να περιλαμβάνουν μη σταθερή κατανάλωση οξυγόνου στον όγκο. Στο μοντέλο του η κατανάλωση του οξυγόνου ήταν ανάλογη της συγκέντρωσής του. Πάνω από κάποια κρίσιμη τιμή η συγκέντρωση του οξυγόνου θεωρούνταν σταθερή και κάτω από έτερη

κρίσιμη τιμή δεν υπήρχε κατανάλωση οξυγόνου. Η επέκταση αυτή θεωρήθηκε αναγκαία προκειμένου τα μοντέλα των Burton και Greenspan να εναρμονιστούν με τα πειραματικά αποτελέσματα των Sutherland – Durand στα οποία αποδεικνυόταν ότι μετά από την έναρξη της νέκρωσης η πυκνότητα του εξωτερικού στρώματος των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων μειωνόταν σχετικά αργά. Συμπληρωματικό του μοντέλου του Deakin μπορεί να θεωρηθεί αυτό των McElwain – Ponzo του 1977 που διερευνά την επίδραση της ανόμοιας κατανομής του οξυγόνου στη συνολική ανάπτυξη του όγκου και όχι μόνο στο εξωτερικό στρώμα των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων.

Στην προτυποποίηση την μη αγγειακής καρκινικής ανάπτυξης της δεκαετίας του 1980 κυριαρχεί το όνομα του Adam. Στην εργασία του 1986, ο Adam αφού έλαβε υπόψη του όλα τα πειραματικά ευρήματα των προηγούμενων ετών, τα συσχετιζόμενα με τους αναστολείς και την επίδρασή τους στην ανάπτυξη των όγκων, θεώρησε μία χωρική συνάρτηση ελέγχου για τη μίτωση, κρίνοντας ότι αυτή ανταποκρίνεται καλύτερα στα πειραματικά δεδομένα. Ο Adam ήθελε να ελέγξει πόσο ευαίσθητο ήταν το μοντέλο του Glass σε παραγωγή αναστολέα που ήταν χωρικά μη ομοιόμορφη. Για το λόγο αυτό θεώρησε μία φθίνουσα γραμμική συνάρτηση για την απόσταση από το κέντρο του ιστού. Προκειμένου να συγκρίνει άμεσα το μοντέλο του με το αντίστοιχο του Glass του 1973, ο Adam έκανε τις ίδιες παραδοχές με το Glass με στόχο να χαρακτηρίσει τις συνθήκες της μη σταθερής καρκινικής ανάπτυξης. Έτσι το μοντέλο του Adam πρόσφερε κάτι από τη μοντελοποίηση του Glass και από την αντίστοιχη του Greenspan στο μονοδιάστατό του μοντέλο. Σε αντιδιαστολή όμως με το μοντέλο του Glass το μοντέλο του Adam σε μια δεδομένη τιμή της αδιάστατης μεταβλητής, έστω n_o, αντιστοίχιζε ένα συγκεκριμένο εύρος από μεγέθη όγκων σε σταθερή κατάσταση, εύρος που αυξανόταν μονότονα με την τιμή της n. Έτσι αποδεικνυόταν ότι η ανάπτυξη του όγκου εξαρτιόταν από τη χωρική ανομοιομορφία του αναστολέα.

Στη συνέχεια ο Adam επέκτεινε το μοντέλο του για να εξετάσει πέρα από το ρόλο του ανομοιόμορφου χωρικά αναστολέα και το ρόλο της γεωμετρίας στην ευστάθεια της καρκινικής ανάπτυξης. Για να μπορέσει να κάνει συγκρίσεις με το μοντέλο των Shymko – Glass του 1976 χρησιμοποίησε τρία διαφορετικά ως προς τη γεωμετρία μοντέλα. Το ένα μοντέλο αποτελούνταν από ένα λεπτό κυλινδρικό σωλήνα όπου η συγκέντρωση του αναστολέα ήταν συνάρτηση της αξονικής απόστασης από το κέντρο του σωλήνα, το δεύτερο από ένα λεπτό κυλινδρικό δίσκο όπου η συγκέντρωση του αναστολέα εκφραζόταν συναρτήσει της ακτινικής απόστασης από το κέντρο του δίσκου, το τρίτο μοντέλο αποτελούσε μία σφαίρα στην οποία η συγκέντρωση του αναστολέα εξαρτώταν από την ακτινική απόσταση από το κέντρο της σφαίρας. Αν και τα τρία μοντέλα έδιναν σε ορισμένα χαρακτηριστικά κοινά αποτελέσματα, κάθε γεωμετρικός σχηματισμός έδινε διαφορετική σχέση ανάμεσα στην αδιάστατη μεταβλητή n και το μέγεθος του όγκου στη σταθερή κατάσταση, πράγμα που σημαίνει ότι σχετίζεται η γεωμετρία του όγκου με τη σταθερότητά του.

Μία πολύ ενδιαφέρουσα περίπτωση μοντέλου τα πρόσφατα χρόνια, είναι αυτή του Franks κ.α. του 2003. Αφορά ένα καρκίνωμα του επιθηλίου του πόρου του στήθους. Το μοντέλο εφαρμόζει πολλές από τις μεθόδους των Ward – King σε κυλινδρική γεωμετρία. Ο όγκος αναπτύσσεται κάτω από τον πόρο, εκεί που θεωρητικά βρίσκει μικρότερη αντίσταση, ενώ το πόσο θα αναπτυχθεί εξαρτάται κυρίως από τη διαθέσιμη ποσότητα του θρεπτικού. Η κίνηση των κυττάρων περιγράφεται από τον τύπο του Stokes για τη ροή. Για την περιγραφή της συγκέντρωσης των ζωντανών και νεκρών κυττάρων, της συγκέντρωσης του υγρού μέσα στον πόρο, της συγκέντρωσης του θρεπτικού, για της τοπικής ταχύτητας και πίεσης χρησιμοποιούνται μη γραμμικές

μερικές διαφορικές εξισώσεις. Με το μοντέλο αυτό μελετήθηκε η επίδραση που μπορεί να έχει το ιξώδες του ιστού στο σχήμα του εξωτερικού συνόρου του όγκου όπως επίσης η έκταση μέχρι την οποία τα κύτταρα προσκολλώνται στο τοίχωμα του πόρου.

Στη συνέχεια θα μελετήσουμε ένα αναλυτικό μαθηματικό μοντέλο μη συμμετρικής ανάπτυξης ενός καρκινικού όγκου, στη μη αγγειακή φάση, σε πεπλατυσμένη σφαιροειδή γεωμετρία (Γραικού, 2011).

4. Διατύπωση του προβλήματος

Θεωρούμε πέντε διαδοχικά ομοεστιακά πεπλατυσμένα σφαιροειδή τα οποία προτυποποιούν τις περιοχές του καρκινικού όγκου με τον τρόπο που ακολούθως περιγράφεται:

Ο εσωτερικός σφαιροειδής πυρήνας

$$\Omega_n = \{\lambda,\zeta,\phi \in \mathbb{R}^3 : 0 \le \lambda < \lambda_n,\ -1 \le \zeta \le 1,\ 0 \le \phi < 2\pi\}$$

προτυποποιεί το νεκρωτικό πυρήνα όπου η συγκέντρωση των θρεπτικών συστατικών $\sigma(\mathbf{r})$ είναι μικρότερη της κρίσιμης τιμής σ_2, $\sigma(\mathbf{r}) < \sigma_2$, που εξασφαλίζει την επιβίωση των κυττάρων.

Ο σφαιροειδής φλοιός

$$\Omega_q = \{\lambda,\zeta,\phi \in \mathbb{R}^3 : \lambda_n < \lambda < \lambda_q,\ -1 \le \zeta \le 1,\ 0 \le \phi < 2\pi\}$$

προτυποποιεί το φλοιό των ζωντανών αλλά αδρανών κυττάρων, όπου η συγκέντρωση των θρεπτικών συστατικών $\sigma(\mathbf{r})$ είναι μεγαλύτερη της κρίσιμης τιμής σ_2 αλλά μικρότερη της κρίσιμης τιμής σ_1, $\sigma_2 < \sigma(\mathbf{r}) < \sigma_1$ η οποία εξασφαλίζει τη δυνατότητα πολλαπλασιασμού των κυττάρων.

Ο σφαιροειδής φλοιός

$$\Omega_{p_-} = \{\lambda,\zeta,\phi \in \mathbb{R}^3 : \lambda_q < \lambda < \lambda_{p_-},\ -1 \le \zeta \le 1,\ 0 \le \phi < 2\pi\}$$

προτυποποιεί το φλοιό των ζωντανών αλλά ακόμα αδρανών κυττάρων, όπου η συγκέντρωση των θρεπτικών συστατικών $\sigma(\mathbf{r})$ είναι μεγαλύτερη της κρίσιμης τιμής σ_1, $\sigma(\mathbf{r}) > \sigma_1$ και επιτρέπει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, αλλά η παρουσία συγκέντρωσης ανασταλτικού παράγοντα $\beta(\mathbf{r})$ με τιμή μεγαλύτερη από την κρίσιμη τιμή β_1, $\beta(\mathbf{r}) > \beta_1$, αποτρέπει τελικά τη δυνατότητα πολλαπλασιασμού των κυττάρων.

Ο σφαιροειδής φλοιός

$$\Omega_{p_+} = \{\lambda,\zeta,\phi \in \mathbb{R}^3 : \lambda_{p_-} < \lambda < \lambda_{p_+},\ -1 \le \zeta \le 1,\ 0 \le \phi < 2\pi\}$$

προτυποποιεί το φλοιό των ζωντανών και πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων, όπου η συγκέντρωση των θρεπτικών συστατικών $\sigma(\mathbf{r})$ είναι μεγαλύτερη της κρίσιμης τιμής σ_1, $\sigma(\mathbf{r}) > \sigma_1$, και η συγκέντρωση του ανασταλτικού παράγοντα $\beta(\mathbf{r})$ είναι μικρότερη από την κρίσιμη τιμή β_1, $\beta(\mathbf{r}) < \beta_1$ και ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων καθίσταται δυνατός.

Τέλος, ο σφαιροειδής φλοιός

$$\Omega_e = \{\lambda,\zeta,\phi \in \mathbb{R}^3 : \lambda_{p_+} < \lambda < R,\ -1 \le \zeta \le 1,\ 0 \le \phi < 2\pi\}$$

προτυποποιεί το εξωτερικό περιβάλλον του καρκινικού όγκου, που περιορίζεται από τη σφαιροειδή επιφάνεια $S_e : \lambda = R$

Το ζητούμενο για τον όγκο αυτό είναι να υπολογιστούν η συνάρτηση τροφής σ, η συνάρτηση του αναστολέα ανάπτυξης β, η συνάρτηση πίεσης P σε καθένα από τα Ω_i

και στη συνέχεια να παραχθεί η εξίσωση εξέλιξης του εξωτερικού συνόρου του όγκου. Στην παρούσα εργασία γίνεται η ενδεικτική παραγωγή κάποιων ΜΔΕ και συνοριακών συνθηκών σε επιλεγμένα τμήματα του όγκου και δίνεται η τελική εξίσωση εξέλιξης του εξωτερικού συνόρου του όγκου, ενώ για τη συνολική επίλυση του προβλήματος κάποιος μπορεί να αποταθεί στη διπλωματική εργασία (Γραικού, ΕΑΠ, 2011).

5. Ενδεικτική Παραγωγή Μερικών Διαφορικών Εξισώσεων και συνοριακών συνθηκών στον όγκο

Η παραγωγή των μερικών διαφορικών εξισώσεων σε κάθε όγκο και για κάθε μία από τις ποσότητες *σ*, *β*, *P* βασίζεται στο νόμο διατήρησης της μάζας, στο νόμο διάχυσης του Fick και για την πίεση ειδικά σε μια επέκταση του νόμου του Darcy. Ενδεικτικά περιγράφονται κάποιες περιπτώσεις.

Α(α). Παραγωγή μερικής διαφορικής εξίσωσης της συγκέντρωσης τροφής στον όγκο Ω_{p_+}

Από το νόμο διατήρησης της μάζας της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού προκύπτει ότι η μάζα που στη μονάδα του χρόνου ρέει έξω από το Ω_{p_+}, $J_{\varepsilon\xi}\ \mathbf{r}$, ισούται με τη μάζα που στην ίδια μονάδα χρόνου εισέρχεται στο Ω_{p_+}, $J_{\varepsilon\iota\sigma}\ \mathbf{r}$ ελαττωμένη κατά το ποσό της μάζας που καταναλώνεται μέσα στο Ω_{p_+}, δηλαδή

$$\int_{\partial\Omega_{p_+}} -\hat{\mathbf{n}}\ \cdot J_{\varepsilon\iota\sigma}\ \mathbf{r}\ ds = \int_{\Omega_{p_+}} -\hat{\mathbf{n}}\ \cdot J_{\varepsilon\xi}\ \mathbf{r}\ dv + \int_{\Omega_{p_+}} f\,\frac{\sigma_1}{\sigma_\infty}\,dv \qquad (1)$$

όπου $\partial\Omega_{p_+}$ είναι το σύνορο του Ω_{p_+}, $\hat{\mathbf{n}}$ το εξωτερικό κάθετο μοναδιαίο διάνυσμα στο σύνορο, $f\,\frac{\sigma_1}{\sigma_\infty}$ ο ρυθμός κατανάλωσης του θρεπτικού και *f* σταθερά αναλογίας. Με δεδομένο ότι η ροή του θρεπτικού κατευθύνεται μονότονα προς το εσωτερικό του όγκου, το θρεπτικό εισέρχεται από την επιφάνεια S_{p_+} και εξέρχεται από την S_{p_-}. Η ροή του θρεπτικού περιγράφεται από το νόμο του Fick, κατευθύνεται συνεπώς προς τις περιοχές της μικρότερης συγκέντρωσης $J\ \mathbf{r} = -k\nabla\sigma\ \mathbf{r}$, όπου k η θετική σταθερά διάχυσης του θρεπτικού συστατικού. Η αντικατάσταση στην (1) δίνει

$$\int_{S_{p_+}} \hat{\mathbf{n}}\cdot k\nabla\sigma\ \mathbf{r}\ ds = \int_{S_{p_-}} \hat{\mathbf{n}}\cdot k\nabla\sigma\ \mathbf{r}\ dv + \int_{\Omega_{p_+}} f\,\frac{\sigma_1}{\sigma_\infty}\,dv$$

Από το θεώρημα του Gauss έχουμε

$$\int_{S_{p_+}} \hat{\mathbf{n}}\cdot k\nabla\sigma\ \mathbf{r}\ ds - \int_{S_{p_-}} \hat{\mathbf{n}}\cdot k\nabla\sigma\ \mathbf{r}\ dv = \int_{\Omega_{p_+}} k\Delta\sigma\ \mathbf{r}\ dv \Rightarrow$$

$$\int_{\Omega_{p_+}} k\Delta\sigma\ \mathbf{r}\ dv = \int_{\Omega_{p_+}} f\,\frac{\sigma_1}{\sigma_\infty}\,dv \Rightarrow \int_{\Omega_{p_+}} \left[k\Delta\sigma\ \mathbf{r} - f\,\frac{\sigma_1}{\sigma_\infty} \right] dv = 0 \Rightarrow$$

$$k\Delta\sigma\ \mathbf{r} - f\,\frac{\sigma_1}{\sigma_\infty} = 0 \Rightarrow \Delta\sigma\ \mathbf{r} = \frac{f}{k}\,\frac{\sigma_1}{\sigma_\infty}$$

Θεωρώ μία σταθερά αναλογίας *F* η οποία να ενσωματώνει τα f, k οπότε η Μερική Διαφορική Εξίσωση για $\mathbf{r} \in \Omega_{p_+}$ είναι $\Delta\sigma\ \mathbf{r} = \frac{F\,\sigma_1}{\sigma_\infty}$

Α(β). Παραγωγή συνοριακής συνθήκης της συγκέντρωσης τροφής στην επιφάνεια S_{p_+} .

Θεωρούμε στοιχειώδη κύλινδρο όγκου dv, με βάσεις S^+ , S^- , εμβαδού βάσης ds η οποία διαπερνά τη συνοριακή επιφάνεια S_{p_+} έτσι ώστε ύψος $\frac{h}{2}$ του κυλίνδρου να βρίσκεται ένθεν και ένθεν της επιφάνειας. Από το νόμο διατήρησης της μάζας μέσα στον κύλινδρο προκύπτει ότι η μάζα του θρεπτικού που εισέρχεται στον κύλινδρο μείον τη μάζα που καταναλώνεται μέσα στον κύλινδρο μείον τη μάζα που εξέρχεται, όλο αυτό μας δίνει τη μεταβολή της μάζας του θρεπτικού εντός του κυλίνδρου.
Συμβολικά

$$\int_{S_-} \hat{\mathbf{n}} \cdot k \nabla \sigma_{\varepsilon\iota\sigma} \ \mathbf{r} \ ds - \int_V \Gamma dv - \int_{S_+} \hat{\mathbf{n}} \cdot k \nabla \sigma_{\varepsilon\xi} \ \mathbf{r} \ ds = \int_V \frac{\partial \sigma}{\partial t} dv$$

Για $h \to 0$ ο στοιχειώδης όγκος μηδενίζεται, οι δύο βάσεις συμπίπτουν οπότε

$$\int_{S_{p_+}} \left[\hat{\mathbf{n}} \cdot k \nabla \sigma_{\varepsilon\iota\sigma} \ \mathbf{r} \ - \hat{\mathbf{n}} \cdot k \nabla \sigma_{\varepsilon\xi} \ \mathbf{r} \ - \Gamma_{s_{p_+}} \right] ds = 0$$

και από το θεώρημα μέσης τιμής του ολοκληρωτικού λογισμού προκύπτει

$$\hat{\mathbf{n}} \cdot k \nabla \sigma_{\varepsilon\iota\sigma} \ \mathbf{r} \ - \hat{\mathbf{n}} \cdot k \nabla \sigma_{\varepsilon\xi} \ \mathbf{r} \ - \Gamma_{s_{p_+}} = 0 \Rightarrow \hat{\mathbf{n}} \cdot k \nabla \sigma_{\varepsilon\iota\sigma} \ \mathbf{r} \ - \hat{\mathbf{n}} \cdot k \nabla \sigma_{\varepsilon\xi} \ \mathbf{r} \ = \Gamma_{s_{p_+}}$$

$$\Rightarrow \hat{\mathbf{n}} \cdot k \nabla \sigma_{p_+} \ \mathbf{r} \ - \hat{\mathbf{n}} \cdot k \nabla \sigma_e \ \mathbf{r} \ = \Gamma_{s_{p_+}}$$

όπου με Γ_{sp+} συμβολίζεται ο επιφανειακός ρυθμός κατανάλωσης του θρεπτικού.

Αν επιλέξουμε τη μορφή του ρυθμού κατανάλωσης κατάλληλα,

$$\Gamma_{s_{p_+}} = \frac{-\gamma s_p \sqrt{\lambda_{p_+}^2 + \zeta^2}}{\sqrt{1 + \lambda_{p_+}^2}}$$

η τελευταία σχέση μετατρέπεται στην

$$\hat{\mathbf{n}} \cdot k \nabla \sigma_e \ \mathbf{r} \ - \hat{\mathbf{n}} \cdot k \nabla \sigma_{p_+} \ \mathbf{r} \ = \frac{\gamma s_p \sqrt{\lambda_{p_+}^2 + \zeta^2}}{k \sqrt{1 + \lambda_{p_+}^2}}$$

Με ανάλογο τρόπο διαμορφώνονται οι ΜΔΕ για τη συγκέντρωση της θρεπτικής ουσίας στα χωρία Ω_i, $i = n, q, p_-, e$ και οι συνοριακές συνθήκες στα αντίστοιχα σύνορα.

Β(α). Παραγωγή μερικής διαφορικής εξίσωσης συγκέντρωσης αναστολέα στον όγκο Ω_n

Ο νόμος διατήρησης μάζας της ανασταλτικής ουσίας μέσα σε όγκο Ω_n υπαγορεύει ότι η μάζα που στη μονάδα του χρόνου ρέει έξω από τον Ω_n ισούται με τη μάζα στην ίδια μονάδα χρόνου που παρήχθη μέσα σε αυτόν, δηλαδή $\int_{\partial\Omega_n} \hat{\mathbf{n}} \cdot \mathbf{F} \ \mathbf{r} \ ds = \int_{\Omega_n} P_n dv$

Στη συνέχεια, ο νόμος διάχυσης του Fick και το θεώρημα του Gauss υπαγορεύουν την εξίσωση

$$\int_{\partial\Omega_n} \hat{\mathbf{n}}\cdot D\nabla\beta\ \mathbf{r}\ ds = \int_{\Omega_n} \nabla\cdot D\nabla\beta\ \mathbf{r}\ dv = -\int_{\Omega_n} P_n dv \Leftrightarrow$$

$$\int_{\Omega_n} D\Delta\beta\ \mathbf{r}\ + P_n\ dv = 0 \Leftrightarrow \Delta\beta\ \mathbf{r}\ = -\frac{P_n}{D} \quad \mathbf{r}\in\Omega_n$$

Θεωρούμε ότι ο ρυθμός παραγωγής ανασταλτικής ουσίας P_n, εξαρτάται γραμμικά από το ρυθμό αύξησης των νεκρών κυττάρων, δηλαδή ότι $\Delta\beta\ \mathbf{r}\ = -\frac{P_n}{D} = -\frac{Ps_n}{D}$, $P_n = P\,s_n$ όπου με P συμβολίζουμε τη σταθερά αναλογίας και με D τη θετική σταθερά διάχυσης της ανασταλτικής ουσίας.

Β(β). Παραγωγή της συνοριακής συνθήκης στην S_n

Με τρόπο ανάλογο με το Α(β) αποδεικνύεται ότι σε κάθε σημείο επί της επιφάνειας S_n ισχύει

$$\hat{\mathbf{n}}\cdot\ D\nabla\beta_{\varepsilon\xi}\ -\hat{\mathbf{n}}\cdot\ D\nabla\beta_{\varepsilon\iota\sigma}\ + P_{s_n} - \Gamma_{s_n} = 0 \Leftrightarrow \hat{\mathbf{n}}\cdot\ \nabla\beta_{\varepsilon\xi}\ -\hat{\mathbf{n}}\cdot\ \nabla\beta_{\varepsilon\iota\sigma}\ = \frac{-P_{s_n} + \Gamma_{s_n}}{D}$$

όπου P_{s_n}, Γ_{s_n} οι επιφανειακοί ρυθμοί παραγωγής και κατανάλωσης της ανασταλτικής ουσίας και έχουμε υποθέσει ότι στην επιφάνεια S_n υπάρχουν και νεκρωτικά κύτταρα και αδρανή κύτταρα

Τέλος, στην S_n, $\beta_{\varepsilon\xi} = \beta_q$ και $\beta_{\varepsilon\iota\sigma} = \beta_n$. Τότε η συνοριακή συνθήκη είναι $\hat{\mathbf{n}}\cdot\ \nabla\beta_q\ -\hat{\mathbf{n}}\cdot\ \nabla\beta_n\ = \frac{-P_{s_n} + \Gamma_{s_n}}{D}$.

Θεωρούμε επιπλέον, για το σφαιροειδές μοντέλο ότι $-P_{s_n} + \Gamma_{s_n} = \Gamma_s - P_s\ c\frac{\sqrt{\lambda_n^{\ 2} + \zeta^2}}{\sqrt{1+\lambda_n^{\ 2}}}$ οπότε

$$\hat{\mathbf{n}}\cdot\ \nabla\beta_q\ -\hat{\mathbf{n}}\cdot\ \nabla\beta_n\ = \frac{\Gamma_s - P_s}{D} c\frac{\sqrt{\lambda_n^{\ 2} + \zeta^2}}{\sqrt{1+\lambda_n^{\ 2}}} \quad \mathbf{r}\in S_n$$

Γ(α). Παραγωγή της Μερικής Διαφορικής Εξίσωσης της πίεσης στον όγκο Ω_q

Θεωρούμε ότι η ταχύτητα των κυττάρων δίνεται από τη σχέση

$\mathbf{v}_i\ \mathbf{r}\ = -\mu\nabla P_i\ \mathbf{r}\ + \kappa\nabla\sigma_i\ \mathbf{r}\ - \nu\nabla\beta_i\ \mathbf{r}$ και

όπου μ, κ, ν θετικές σταθερές αναλογίας που χαρακτηρίζουν την κινητικότητα του κυττάρου και τις θεωρούμε ίδιες σε ολόκληρο τον όγκο και στο περιβάλλον του. Η παραπάνω θεώρηση υιοθετεί την παθητική κίνηση των κυττάρων υπό την επίδραση της βαθμίδας πίεσης, όπως υπαγορεύεται από το νόμο του Darcy, αλλά και την ενεργητική χημειοτακτική κίνηση των κυττάρων προς περιοχές μεγαλύτερης συγκέντρωσης τροφής και λιγότερης συγκέντρωσης ανασταλτικής ουσίας.

Η απόκλιση της σχέσης (1), δηλαδή η σχέση

$\nabla\cdot\mathbf{v}_i\ \mathbf{r}\ = -\mu\Delta P_i\ \mathbf{r}\ + \kappa\Delta\sigma_i\ \mathbf{r}\ - \nu\Delta\beta_i\ \mathbf{r}$

υπολογίζει το ρυθμό μείωσης ή αύξησης του όγκου του χωρίου Ω_i, και το συμβολίζουμε $\nabla\cdot\mathbf{v}_i\ \mathbf{r}\ = G_i\ \mathbf{r}$.

Για τον όγκο Ω_q ισχύει:

$\nabla \cdot \mathbf{v}_q \ \mathbf{r} = G_q \ \mathbf{r} \Rightarrow G_q \ \mathbf{r} = -\mu \Delta P_q \ \mathbf{r} + \kappa \Delta \sigma_q \ \mathbf{r} - \nu \Delta \beta_q \ \mathbf{r}$ και με δεδομένο ότι το G_q είναι σταθερό, η παραπάνω σχέση μετατρέπεται στην ισοδύναμη

$$G_q = -\mu \Delta P_q \ \mathbf{r} + \kappa \Delta \sigma_q \ \mathbf{r} - \nu \Delta \beta_q \ \mathbf{r}$$

Αντικαθιστώντας τα $\Delta \sigma_q \ \mathbf{r} = F \frac{\sigma_2}{\sigma_\infty}$ και $\Delta \beta_q \ \mathbf{r} = \frac{\Gamma}{D}$ στην προηγούμενη σχέση προκύπτει:

$$G_q = -\mu \Delta P_q \ \mathbf{r} + \kappa F \frac{\sigma_2}{\sigma_\infty} - \nu \frac{\Gamma}{D} \Rightarrow \Delta P_q \ \mathbf{r} = -\frac{G_q}{\mu} + \frac{\kappa}{\mu} F \frac{\sigma_2}{\sigma_\infty} - \frac{\nu}{\mu} \frac{\Gamma}{D}$$

Ενσωματώνουμε το μ στη σταθερά G_q οπότε η εξίσωση παίρνει τελικά τη μορφή

$$\Delta P_q \ \mathbf{r} = -\frac{G_q}{\mu} + \frac{\kappa}{\mu} F \frac{\sigma_2}{\sigma_\infty} - \frac{\nu}{\mu} \frac{\Gamma}{D}$$

Γ(β). Παραγωγή της συνοριακής συνθήκης στην S_q

Ο καρκινικός όγκος και ο περιβάλλοντας ιστός θεωρούμε ότι συμπεριφέρονται ως ασυμπίεστα υγρά. Στις εσωτερικές διεπιφάνειες θεωρούμε συνεχείς συνοριακές συνθήκες και συνεχείς συνθήκες κάθετης ροής, καθώς οι διαφορετικές περιοχές στον όγκο αντιστοιχούν σε κύτταρα του ίδιου υγρού, ή υγρών με τις ίδιες φυσικές παραμέτρους που βρίσκονται σε διαφορετικές φάσεις του μιτωτικού κύκλου. Ωστόσο, η εξωτερική συνοριακή επιφάνεια διαχωρίζει ρευστά διαφορετικής φάσης, και κατά συνέπεια χαρακτηρίζεται από την εξίσωση Young-Laplace.

Έτσι τα προβλήματα συνοριακών τιμών που περιγράφουν την ανάπτυξη του όγκου στην περίπτωση που αναφερόμαστε είναι τα εξής:

Για τη συγκέντρωση θρεπτικής ουσίας

$\Delta \sigma_i \ \mathbf{r} = F_i$, $i = n, q, p_-, p_+, e$, όπου $F_n = F_e = 0$, $F_q = F \frac{\sigma_2}{\sigma_\infty}$ και $F_{p_-} = F_{p_+} = F \frac{\sigma_1}{\sigma_\infty}$

με συνοριακές συνθήκες συνέχειας για τη συγκέντρωση και ασυνέχειας για τις κάθετες παραγώγους, της μορφής $\hat{\mathbf{n}} \cdot k \nabla \sigma_{ex_i} \ \mathbf{r} - \hat{\mathbf{n}} \cdot k \nabla \sigma_{in_i} \ \mathbf{r} = \Gamma_{s_i}$ όπου $\Gamma_{s_i} = \frac{\gamma s_i \sqrt{\lambda_i^2 + \zeta^2}}{k \sqrt{1 + \lambda_i^2}}$, $i = n, q, p_-, p_+, e$ και $\sigma_e \ R, \zeta, \phi = \sigma_\infty \ 1 + a - a\zeta^2$, με $0 \le a \le 1$, για $\mathbf{r}_R = R, \zeta, \phi \in S_e$.

Για τη συγκέντρωση ανασταλτικής ουσίας

$\Delta \beta_i \ \mathbf{r} = \mathrm{P}_i$, $i = n, q, p_-, p_+, e$, όπου $\mathrm{P}_e = 0$, $\mathrm{P}_n = \frac{P}{D}$ και $\mathrm{P}_q = \mathrm{P}_{p_-} = \mathrm{P}_{p_+} = \frac{\Gamma}{D}$

με συνοριακές συνθήκες συνέχειας για τη συγκέντρωση και ασυνέχειας για τις κάθετες παραγώγους, της μορφής $\hat{\mathbf{n}} \cdot k \nabla \beta_{ex_i} \ \mathbf{r} - \hat{\mathbf{n}} \cdot k \nabla \beta_{in_i} \ \mathbf{r} = C_{s_i}$ όπου $C_{s_n} = \frac{\Gamma_s - P_s}{D} \frac{\sqrt{\lambda_n^2 + \zeta^2}}{\sqrt{1 + \lambda_n^2}}$ $C_{s_i} = \frac{\Gamma_s}{D} \frac{\sqrt{\lambda_i^2 + \zeta^2}}{\sqrt{1 + \lambda_i^2}}$, $i = q, p_-$, $C_{s_{p_-}} = C_{s_{p_+}}$ και τέλος $\lim_{R \to \infty} \beta_e \ R, \zeta, \phi = 0$.

Για τη συνάρτηση της πίεσης έχουμε $\Delta P_i \ \mathbf{r} \ = \Pi_i$,όπου $\Pi_i = -\frac{G_i}{\mu} + \frac{\kappa}{\mu} F_i - \frac{\nu}{\mu} C_i$, $i = n, q, p_-, p_+$ και $\Pi_e = 0$, με συνοριακές συνθήκες συνέχειας τόσο για την πίεση όσο και για τις κάθετες παραγώγους της, ενώ $P_e \ R,\zeta,\phi \ = P_\infty \ R,\zeta \ - aJ \ R,\zeta,\phi$,για $\mathbf{r}_R \in S_e$, όπου $P_\infty \ R,\zeta$ η πίεση η οποία καταγράφεται στο σύνορο S_e από τον εξωτερικό του Ω_e χώρο, $J \ R,\zeta,\phi$ η μέση καμπυλότητα στο σημείο $\mathbf{r}_R = \ R,\zeta,\phi$ της σφαιροειδούς επιφάνειας S_e, και a θετική σταθερά αναλογίας.

Δ. Η εξίσωση της κίνησης των κυττάρων στο εξωτερικό σύνορο του όγκου

Η επίλυση των παραπάνω προβλημάτων και η αντικατάσταση των αντιστοίχων λύσεων στην εξίσωση $\hat{\mathbf{n}} \cdot \frac{d\mathbf{r}_{p_+}}{dt} = -\mu \hat{\mathbf{n}} \cdot \nabla P_{p_+} \ \mathbf{r}_{p_+} \ + \kappa \hat{\mathbf{n}} \cdot \nabla \sigma_{p_+} \ \mathbf{r}_{p_+} \ - \nu \hat{\mathbf{n}} \cdot \nabla \beta_{p_+} \ \mathbf{r}_{p_+}$ που καθορίζει την κίνηση των κυττάρων στο εξωτερικό σύνορο του όγκου, οδηγεί στην μη γραμμική συνήθη διαφορική εξίσωση ως προς το χρόνο

$$\frac{d\lambda_{p_+}}{dt} = \Bigg[-\frac{\mu}{3} \frac{P_2' \ i\lambda_{p_-}}{Q_o' \ i\lambda_{p_-}} \ G_p - G_q \ + \frac{\kappa F \ \sigma_1 - \sigma_2}{3\sigma_\infty} \frac{P_2' \ i\lambda_q}{Q_o' \ i\lambda_q} +$$

$$+ \frac{P_2' \ i\lambda_n}{3Q_o' \ i\lambda_n} \left(\mu G_n - \mu G_q + \kappa F \frac{\sigma_2}{\sigma_\infty} - \nu \frac{\Gamma + Ps_n}{D} \right) + \kappa \frac{2\gamma}{k} \frac{s_n}{1+\lambda_n^{\ 2} \ c} \frac{P_2 \ i\lambda_n}{Q_0' \ i\lambda_n} +$$

$$- \frac{\kappa F \sigma_2 P_2' \ i\lambda_n}{3\sigma_\infty Q_0' \ i\lambda_n} - \frac{\kappa F \ \sigma_1 - \sigma_2 \ P_2' \ i\lambda_q}{3\sigma_\infty Q_0' \ i\lambda_q} + \kappa \frac{2\gamma}{k} \frac{s_q}{1+\lambda_q^{\ 2} \ c} \frac{P_2 \ i\lambda_q}{Q_0' \ i\lambda_q} +$$

$$+ \frac{2\nu c \Gamma_s \left[P_2 \ i\lambda_{p_-} \ +1 \right]}{3D \ 1+\lambda_{p_-}^2 \ Q_o' \ i\lambda_{p_-}} + \frac{2\nu c \Gamma_s \left[P_2 \ i\lambda_q \ +1 \right]}{3D \ 1+\lambda_q^2 \ Q_o' \ i\lambda_q} + \frac{2\nu c \ \Gamma_s - P_s \ \left[P_2 \ i\lambda_n \ +1 \right]}{3D \ 1+\lambda_n^2 \ Q_o' \ i\lambda_n} +$$

$$+ \frac{\nu \ \Gamma + Ps_n \ P_2' \ i\lambda_n}{DQ_o' \ i\lambda_n} \Bigg] \frac{1+\lambda_{p_+}^2}{2} \frac{Q_o' \ i\lambda_{p_+}}{P_2 \ i\lambda_{p_+}} + \left(\mu G_p - \kappa F \frac{\sigma_1}{\sigma_\infty} \right) \frac{1+\lambda_{p_+}^2}{6} \frac{P_2' \ i\lambda_{p_+}}{P_2 \ i\lambda_{p_+}}$$

όπου η σύνδεση των εσωτερικών συνόρων δίνεται μέσω των φυσικών απαιτήσεων οι συναρτήσεις συγκέντρωσης και αναστολέα να αποκτούν τις κρίσιμες τιμές $\sigma_1, \sigma_2, \beta^*$ στα αντίστοιχα σύνορα.

6. Βιβλιογραφικές παραπομπές

- Watson, Myers, Caudy, Witkowski, (2007). Ανασυνδυασμένο DNA, Γονίδια και γονιδιώματα – Μία συνοπτική παρουσίαση, *Ακαδημαϊκές Εκδόσεις Μπάσδρα και ΣΙΑ Ο.Ε.*, Αλεξανδρούπολη
- Roose, Chapman, Maini, (2007), Mathematical models of avascular tumor growth, Society for Industrial and Applied Mathematics, Volume 49,No2, pp. 179 – 208
- N. Bellomo, N.K. Li and P.K.MAINI,(2008), On the Foundations of cancer modeling: Selected topics, speculations and perspectives, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, Vol.18, No4, pp. 593 – 646
- R.P. Araujo and L. S. McElwain, (2004), A History of the study of solid tumor growth: The Contribution of mathematical modeling, Bulletin of Mathematical Biology, 66, pp. 1039 - 1091
- H.P. Greenspan, (1972), Models for the growth of a solid tumor, Stud.Appl.Math. 52,317 – 340

Γραικού Χ Αικατερίνη, (2011), Η επίδραση της πεπλατυσμένης σφαιροειδούς γεωμετρίας στη μαθηματική προτυποποίηση της μη αγγειακής καρκινικής ανάπτυξης, Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα

Σημείωση

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Μεταπτυχιακές Σπουδές στα Μαθηματικά» της Σχολής Θετικών Επιστημών και Τεχνολογίας του Ελληνικού Ανοικτού Πανεπιστημίου και αποτελεί μέρος της διπλωματικής εργασίας της συγγραφέως, η οποία εκπονήθηκε υπό την επίβλεψη της Δρ. Καριώτου Φωτεινής, Επίκ. Καθηγήτριας του Ελληνικού Ανοικτού Πανεπιστημίου, Σχολή Θετικών Επιστημών και Τεχνολογίας (kariotou@eap.gr).