



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

**ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Μαθηματική προτυποποίηση ανάπτυξης
καρκινικών όγκων.**

ΚΟΚΚΙΝΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ

A.M.:09104217

Επιβλέπων:

ΓΚΙΝΤΙΔΗΣ ΔΡΟΣΟΣ

(ΑΘΗΝΑ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ, 2010)

Επιτροπή: Γκιντίδης Δ.

Χρυσafίνος Κ.

Μακροπούλου Μ.

Για την εκπόνηση αυτής της εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου Δ. Γκιντίδη για το ενδιαφέρον θέμα που μου εμπιστεύθηκε και την πολύτιμη συνεργασία του.

Copyright © Β.Θ.Κόκκινος, Οκτώβριος 2010, Αθήνα

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξολοκλήρου ή τμήματος αυτής για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν στη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται στο συγγραφέα. Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν το συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευτεί ότι εκφράζουν τι επίσημες θέσεις του Ε.Μ.Π.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο καρκίνος είναι μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου στον κόσμο. Συγκεκριμένα στις ΗΠΑ ο καρκίνος είναι η δεύτερη αιτία θανάτου μετά τις ασθένειες καρδιάς. Για τον λόγο αυτό, οι ανεπτυγμένες χώρες επενδύουν τεράστια ποσά χρημάτων στην έρευνα κατά του καρκίνου με στόχο την εύρεση θεραπειών και την εξέλιξη των ήδη υπάρχουσων. Σε σύγκριση με την μοριακή βιολογία, την κυτταρική βιολογία και τις έρευνες για την χορήγηση φαρμάκων, τα μαθηματικά έχουν έως τώρα συνεισφέρει σχετικά λίγα στον τομέα αυτό. Ωστόσο, είναι ξεκάθαρο ότι τα μαθηματικά μπορούν να συμβάλουν σημαντικά σε πολλά πεδία της πειραματικής διερεύνησης του καρκίνου αφού υπάρχει πληθώρα πειραματικών δεδομένων που χρειάζεται συστηματική ανάλυση.

Υπάρχουν ορισμένα διαφορετικά στάδια στην ανάπτυξη ενός όγκου πριν αναπτυχθεί τόσο που να προκαλέσει τον θάνατο ενός ασθενή ή να περιορίσει μόνιμα την ποιότητα ζωής του. Ο τρόπος με τον οποίο αναπτύσσεται ο καρκίνος είναι ακόμα υπό συζήτηση, αλλά είναι γενικά αποδεκτή η άποψη ότι χρειάζονται διάφορες γονιδιακές μεταλλάξεις για την μετατροπή ενός κανονικού κυττάρου σε ένα καρκινικό κύτταρο. Οι παράγοντες που πυροδοτούν αυτές τις μεταλλάξεις είναι γενικά άγνωστοι αλλά πιστεύεται ότι εμπεριέχουν περιβαλλοντολογικά και κληρονομικά αίτια. Ένα από τα αποτελέσματα αυτής της σειράς των μεταλλάξεων είναι η αύξηση του ρυθμού πολλαπλασιασμού και η μείωση του ρυθμού θνησιμότητας των κυττάρων, γεγονός που προκαλεί έναν όγκο καρκινικών κυττάρων να αναπτύσσεται με ταχύτερο ρυθμό από τα κύτταρα ξενιστές. Όμως, ακόμα και ένας όγκος καρκινικών κυττάρων που αναπτύσσεται γρήγορα δεν μπορεί να μεγαλώσει περισσότερο από ένα ορισμένο μέγεθος, επειδή υπάρχει ισορροπία μεταξύ των κυττάρων μέσα στον όγκο που καταναλώνουν θρεπτικά συστατικά και των θρεπτικών συστατικών που διαχέονται στον όγκο. Ένα από τα σημαντικότερα βήματα στην ανάπτυξη ενός κακοήθους όγκου είναι η αγγειογένεση, η οποία είναι η διαδικασία με την οποία οι όγκοι αναπτύσσουν την δικιά τους παροχή αίματος δημιουργώντας δικιά τους αιμοφόρα αγγεία. Για τον λόγο αυτό οι ερευνητές σχεδιάζουν καινούργια φάρμακα με στόχο τα αιμοφόρα αγγεία του όγκου. Όταν οι όγκοι έχουν αποκτήσει την δικιά τους παροχή αίματος, τα καρκινικά κύτταρα φεύγουν από τον αρχικό όγκο μέσω του κυκλοφορικού συστήματος και δημιουργούν δευτερεύοντες όγκους σε άλλα σημεία του

σώματος. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται μετάσταση και αν επιτευχθεί, ο ασθενής αποκτά πολλαπλούς όγκους σε διάφορα σημεία του σώματος του που είναι πολύ δύσκολο να εντοπιστούν και ακόμα πιο δύσκολο να θεραπευτούν.

Επειδή υπάρχουν τρία ευδιάκριτα στάδια στην ανάπτυξη ενός καρκινικού όγκου, μη αγγειακός, αγγειακός, μετάσταση, οι ερευνητές συνήθως επικεντρώνουν τις προσπάθειές τους στο να απαντήσουν συγκεκριμένες ερωτήσεις για κάθε ένα από τα στάδια αυτά. Στόχος της εργασίας μου αυτής είναι η περιγραφή της τρέχουσας κατάστασης στην μαθηματική μοντελοποίηση της μη αγγειακής ανάπτυξης των όγκων, δηλαδή αυτών που δεν έχουν αναπτύξει ακόμα αιμοφόρα αγγεία. Αυτό δεν σημαίνει ότι η μη αγγειακή είναι η πιο σημαντική διάσταση στην ανάπτυξη ενός όγκου. Αντιθέτως, από κλινικής απόψεως, η αγγειογένεση και η αγγειακή ανάπτυξη μαζί με την μετάσταση είναι που προκαλούν τον θάνατο του ασθενή και η μοντελοποίηση και η κατανόηση αυτών είναι καίρια για την θεραπεία του καρκίνου.

Abstract

There are three distinct stages to cancer development, avascular, vascular and metastatic. This review aims to describe the current state of mathematical modeling of avascular tumor growth, i.e. tumors without blood vessels. We start our review in section 2, by considering models in which details of the tumor's spatial structure are neglected and attention focused on, for example, the tumor's overall volume or the total number of cell present within the tumor. In section 3, we investigate the role of a single, rate-limiting, diffusible growth factor on the tumor's development. In section 4, we turn our attention to tumor invasion. We show how the spatially-structured models of section 3 can be adapted to study the impact of symmetry-breaking perturbations on tumors undergoing one-dimensional, usually radially-symmetric, growth. We explain how linear stability analysis may be used to identify those asymmetric perturbations to which the tumor is unstable and how the range of instability varies with parameters such as the concentration of oxygen outside the tumor and the strength of surface tension effects. The review concludes in section 5 with a summary of the earliest sections and a brief discussion of directions for future mathematical research in modeling solid tumor growth.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κεφάλαιο 1 : Εισαγωγή

Κεφάλαιο 2: Χωρικά ομοιόμορφα μοντέλα ανάπτυξης μή αγγειακών όγκων

- 2.1 : Εισαγωγή
- 2.2 : Ανάπτυξη ομογενών συμπαγών όγκων
- 2.3 : Θεραπεία ομογενών συμπαγών όγκων
- 2.4 : Μη ομογενής ανάπτυξη συμπαγών όγκων
- 2.5 : Συζήτηση

Κεφάλαιο 3 : Μονοδιάστατα χωρικά μοντέλα ανάπτυξης μη αγγειακών όγκων

- 3.1 : Εισαγωγή
- 3.2 : Μαθηματικό μοντέλο
- 3.3 : Απλοποίηση μοντέλου
- 3.4 : Προβλέψεις μοντέλου
- 3.5 : Συζήτηση

Κεφάλαιο 4 : Ασύμμετρη ανάπτυξη μή αγγειακών όγκων

- 4.1 : Εισαγωγή
- 4.2 : Εξισώσεις του μοντέλου
- 4.3 : Ακτινωτά συμμετρικές λύσεις του μοντέλου
- 4.4 : Γραμμική ανάλυση ευστάθειας
- 4.5 : Συζήτηση

Κεφάλαιο 5 : Συμπεράσματα

Κεφάλαιο 6 : Βιβλιογραφία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζουμε συνοπτικά τα θέματα που θα αναλύσουμε στα επόμενα κεφάλαια. Στο δεύτερο κεφάλαιο της εργασίας, χρησιμοποιούμε μοντέλα στα οποία έχουμε παραβλέψει τις λεπτομέρειες της χωρικής δομής του καρκίνου και έχουμε επικεντρώσει την προσοχή μας στον συνολικό όγκο, για παράδειγμα, ή στον συνολικό αριθμό των κυττάρων που βρίσκονται μέσα στον όγκο. Τα μοντέλα που προκύπτουν διατυπώνονται σαν συστήματα διαφορικών εξισώσεων και έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως από κλινικούς για να εκτιμήσουν τις παραμέτρους της κίνησης που είναι συναφείς με την ανάπτυξη του όγκου *in vivo* (σε ζωντανούς οργανισμούς) και *in vitro* (σε συνθήκες εργαστηρίου) και για να εκτιμήσουν την αποτελεσματικότητα διάφορων στρατηγικών θεραπειών. Στο τρίτο κεφάλαιο μελετάμε τον ρόλο ενός ενιαίου, με περιορισμένο ποσοστό, διάχυτου παράγοντα ανάπτυξης. Αφού η συγκέντρωση, και ως εκ τούτου η δραστηριότητα, του χημικού θα διαφέρει όσο διαχέεται στον όγκο, στα μοντέλα αυτά θα παρατηρήσουμε ανομοιόμορφη ανάπτυξη. Το χημικό που μας ενδιαφέρει μπορεί να προκαλέσει κυτταρική διαίρεση, αν είναι για παράδειγμα οξυγόνο ή γλυκόζη, ή να προκαλέσει κυτταρικό θάνατο, αν το χημικό είναι χημειοθεραπευτικό φάρμακο, παράγοντας νέκρωση του όγκου ή άλλο προϊόν της κυτταρικής κατάρρευσης. Το χημικό μπορεί να παρέχεται εξωτερικά, όπως το οξυγόνο και τα φάρμακα, ή να παράγεται από τα ίδια τα κύτταρα όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων. Εξειδικεύοντας το μοντέλο κατάλληλα και υποθέτοντας μονοδιάστατη ανάπτυξη, κάθε μια από τις περιπτώσεις αυτές μπορεί να ερευνηθεί. Τα μοντέλα που προκύπτουν περιέχουν μια εξίσωση αντίδρασης – διάχυσης για τον παράγοντα ανάπτυξης, η οποία είναι ένα μαθηματικό μοντέλο που εξηγεί τον τρόπο με τον οποίο μεταβάλλεται η συγκέντρωση μιας ή περισσότερων ουσιών λόγω των χημικών αντιδράσεων και της διάχυσης, και περιγράφει το σύστημα με παραβολικές μερικές διαφορικές εξισώσεις. Επίσης τα μοντέλα περιέχουν και μια ολοκληρωτική – διαφορική εξίσωση, η οποία περιλαμβάνει ολοκληρώματα και παραγώγους, για την ακτίνα του όγκου. Επιπλέον εξισώσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό της χωρικής δομής των όγκων. Για παράδειγμα, αν το χημικό που μας ενδιαφέρει είναι το οξυγόνο, η μετάβαση από τον ταχύ πολλαπλασιασμό στην αδράνεια και από την αδράνεια στην

νέκρωση των κυττάρων, μπορεί να θεωρηθεί ότι συμπίπτει με την συγκέντρωση του οξυγόνου που εξάγεται από πειραματικά προσδιορισμένες οριακές τιμές κάτω από τις οποίες δεν υπάρχουν ανεπιθύμητα αποτελέσματα. Τα μοντέλα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό των συνθηκών κάτω από τις οποίες μπορεί ένας όγκος να εξελιχθεί σε μια ισορροπημένη σύνθεση και για την μελέτη του τρόπου με τον οποίο το μέγεθος, η δομή και η σταθερότητα σε χρονοεξαρτώμενες διαταραχές εξαρτώνται από φυσικές σταθερές παραμέτρους, όπως η συγκέντρωση του οξυγόνου που παρέχεται στον όγκο. Στην τέταρτη παράγραφο εστιάζουμε την προσοχή μας στην εισβολή των όγκων. Δείχνουμε τον τρόπο με τον οποίο τα χωρικά δομημένα μοντέλα του τρίτου κεφαλαίου μπορούν να προσαρμοστούν για την μελέτη της επίδρασης των διαταραχών που σπάνε την συμμετρία των όγκων που έχουν μονοδιάστατη, ακτινωτά συμμετρική συνήθως, ανάπτυξη. Εξηγούμε πως η ανάλυση γραμμικής ευστάθειας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό αυτών των μη συμμετρικών διαταραχών στις οποίες ο όγκος είναι ασταθής και το πως ο βαθμός της αστάθειας μεταβάλλεται ανάλογα με την συγκέντρωση οξυγόνου έξω από τον όγκο και την δύναμη των επιδράσεων των επιφανειακών τάσεων.

Με τον τρόπο αυτό είναι δυνατόν να προβλέψουμε τις συνθήκες κάτω από τις οποίες ένας μη αγγειακός όγκος θα διατηρήσει μια ακτινωτά συμμετρική δομή και αυτές στις οποίες το εξωτερικό του σύνορο θα γίνει ιδιαίτερα ανώμαλο. Η τελευταία περίπτωση αντιστοιχεί σε έναν αρκετά επιθετικό όγκο που έχει μεγάλη δυνατότητα εισβολής. Στο τελευταίο κεφάλαιο παρουσιάζουμε μια περίληψη των προηγούμενων ενοτήτων και μια σύντομη αναφορά σε τομείς που χρήζουν μελλοντικής μαθηματικής έρευνας στην μοντελοποίηση της ανάπτυξης συμπαγών όγκων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : ΧΩΡΙΚΑ ΟΜΟΙΟΜΟΡΦΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΜΗ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΟΓΚΩΝ

2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην ενότητα αυτή παρουσιάζουμε μαθηματικά μοντέλα που έχουν χρησιμοποιηθεί για την περιγραφή της ανάπτυξης των συμπαγών όγκων όταν οι χωρικές επιδράσεις έχουν αμεληθεί. Τα μοντέλα αυτά είναι από τα παλαιότερα μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή της ανάπτυξης των όγκων και διατυπώνονται ως συστήματα διαφορικών εξισώσεων. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την περιγραφή του τρόπου με τον οποίο μεταβάλλεται ο αριθμός των πολλαπλασιαζόμενων, των αδρανών και των νεκρών κυττάρων, μέσα στον όγκο, με την πάροδο του χρόνου. Επίσης, μοντέλα διαφορικών εξισώσεων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την σύγκριση της απόκρισης του όγκου σε διαφορετικά χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα, όπως αυτά της συνεχούς και περιοδικής χορήγησης φαρμάκων.

Η ενότητα είναι δομημένη ως εξής. Στην παράγραφο 2.2 παρουσιάζουμε μοντέλα στα οποία υποθέτουμε ότι ο όγκος είναι ομογενής, έχοντας μόνο ένα τύπο κυττάρων. Στην 2.3 παράγραφο εξετάζουμε την απόκριση σε διαφορετικές χημειοθεραπευτικές στρατηγικές των ομογενών όγκων. Στην επόμενη, 2.4, γενικεύουμε τα προηγούμενα μοντέλα ώστε να μελετήσουμε ετερογενείς όγκους που περιέχουν διαφορετικούς τύπους κυττάρων. Στην τελευταία παράγραφο γίνεται αναφορά στα χωρικά ομοιόμορφα μοντέλα.

2.2 ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΟΜΟΓΕΝΩΝ ΣΥΜΑΓΩΝ ΟΓΚΩΝ

Ένα από τα πιο απλά μοντέλα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να περιγράψουμε τον τρόπο με τον οποίο ο αριθμός των κυττάρων $N(t)$ μέσα σε έναν συμπαγή όγκο μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου είναι ο εκθετικός νόμος ανάπτυξης.

$$\frac{dN}{dt} = kN, \text{ όπου } N(t=0) = N_0 \quad (2.1)$$

$$\Rightarrow N(t) = N_0 e^{kt}$$

Στην εξίσωση αυτή το $k > 0$ αντιπροσωπεύει την αναλογία με την οποία πολλαπλασιάζονται τα κύτταρα, και το N_0 δηλώνει τον αρχικό αριθμό των κυττάρων μέσα στον όγκο. Στο μοντέλο αυτό δεν υπάρχουν περιορισμοί στην ανάπτυξη του όγκου. Θεωρούμε ότι οι θρεπτικές ουσίες και άλλοι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη παράγοντες υπάρχουν σε πληθώρα, και συνεπώς ο πληθυσμός των κυττάρων θα αυξάνεται χωρίς όριο.

Παρόλο που ο εκθετικός αυτός νόμος παρέχει μια ακριβή περιγραφή των πρώτων σταδίων της ανάπτυξης του όγκου, δεν μπορεί να εκφράσει τις περιόδους που υπάρχει μειωμένη ανάπτυξη του όγκου και κορεσμός, που παρατηρούνται όταν μη αγγειακοί όγκοι αναπτύσσονται σε συνθήκες εργαστηρίου ή όταν αγγειακοί όγκοι αναπτύσσονται σε ζωντανό οργανισμό. Αυτό συμβαίνει λόγω του ότι καθώς ο όγκος αυξάνεται σε μέγεθος, ο αγώνας για θρεπτικά συστατικά και άλλες ζωτικές πηγές, όπως ο χώρος, δεν μπορούν πλέον να αμελούνται. Μια απλή τροποποίηση του εκθετικού νόμου ώστε να μπορεί να λάβει υπόψιν του τον αγώνα για θρεπτικές ουσίες είναι ο λογιστικός νόμος ανάπτυξης.

$$\frac{dN}{dt} = kN \left(1 - \frac{N}{\theta} \right), \quad \text{με } N(t=0) = N_0 > 0 \quad (2.2)$$

$$\Rightarrow N(t) = \frac{\theta N_0}{N_0 + (\theta - N_0)e^{-kt}} \rightarrow \theta \text{ όταν } t \rightarrow \infty$$

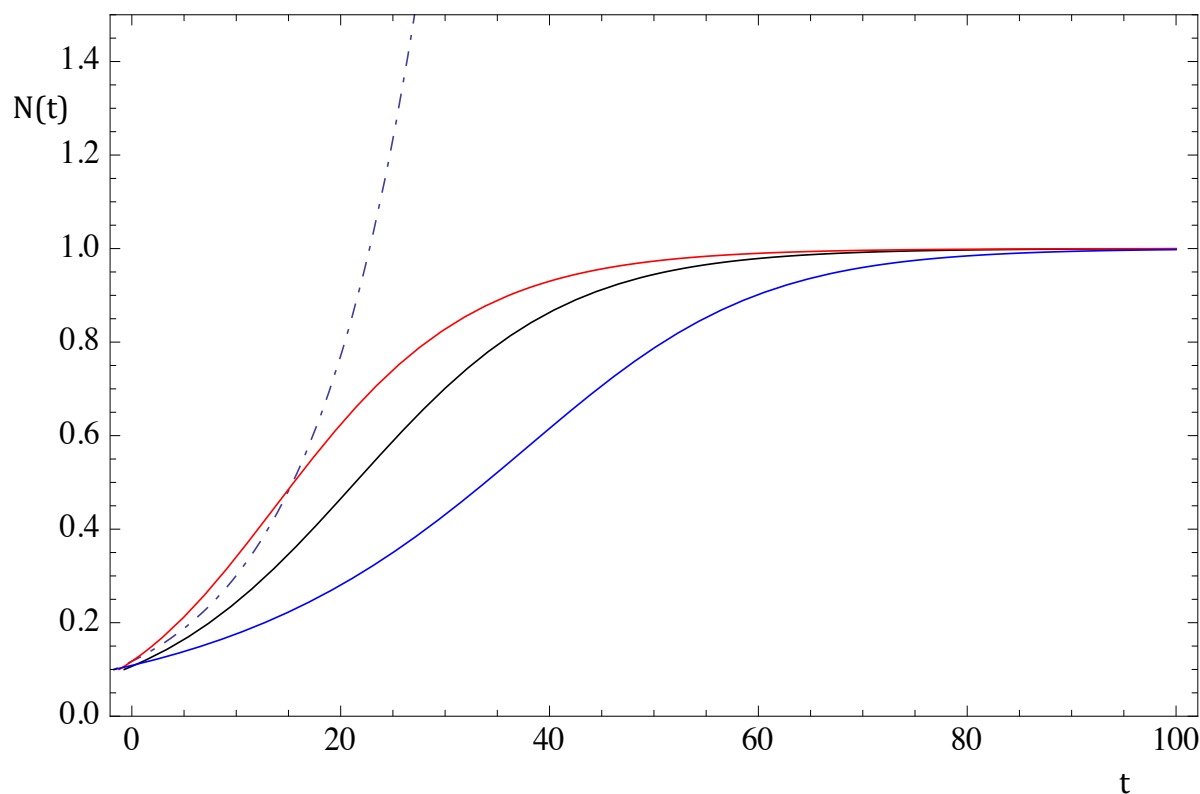
Στην εξίσωση αυτή το $\theta > 0$ αντιπροσωπεύει την υπάρχουσα χωρητικότητα του πληθυσμού.

Ενώ ο λογιστικός νόμος ανάπτυξης προβλέπει σχεδόν εκθετική ανάπτυξη των μικρών όγκων και κορεσμό στην ανάπτυξη όταν ο όγκος φτάσει στην μέγιστη χωρητικότητά του ($N = \theta$), η συμμετρία του $N(t)$ σχετικά με το σημείο καμπής (όπου $\frac{d^2N}{dt^2}$ και $N = \frac{\theta}{2}$) σημαίνει ότι δεν είναι ιδιαίτερα ευέλικτος όταν χρησιμοποιείται για να περιγράψει πειραματικά δεδομένα. Μια γενικότερη οικογένεια καμπυλών, η οποία, ανάλογα με την επιλογή του a , μπορεί να φτάσει σε κορεσμό περισσότερο ή λιγότερο ραγδαία από την 2.2, δίνεται από τον γενικό νόμο ανάπτυξης :

$$\frac{dN}{dt} = \frac{k}{a} N \left[1 - \left(\frac{N}{\theta} \right)^a \right], \text{ όπου } N(t=0) = N_0, \quad (2.3)$$

$$\Rightarrow N(t) = \theta \left(\frac{N_0^a}{N_0^a + (\theta^a - N_0^a)e^{-kt}} \right)^{1/a}$$

Σημειώνουμε ότι ο λογιστικός νόμος είναι μια ειδική περίπτωση της προηγούμενης εξίσωσης εάν θέσουμε $a=1$, και στο όριο για $a \rightarrow 0^+$ βρίσκουμε τον Γκομπερτζιανό νόμο ανάπτυξης. Για να συγκρίνουμε τα τρία αυτά μοντέλα που παρουσιάσαμε, δημιουργούμε το παρακάτω διάγραμμα με τις καμπύλες ανάπτυξης για το κάθε μοντέλο για σταθερές τιμές του ρυθμού πολλαπλασιασμού k και της χωρητικότητας θ .



Το διάγραμμα 1 δείχνει το πώς εξαρτάται η ανάπτυξη του όγκου από την επιλογή του εκάστοτε νόμου ανάπτυξης. Εκθετικός νόμος (διακεκομμένη γραμμή), λογιστικός νόμος (μαύρη γραμμή), γενικός νόμος (κόκκινη γραμμή για $\alpha=0.5$, μπλέ γραμμή για $\alpha=2.0$.)

Αρκετοί άλλοι αναπτυξιακοί νόμοι μπορούν να περιγράψουν την ανάπτυξη συμπαγών όγκων. Τα διαφορετικά αυτά μοντέλα πετυχαίνουν διαφορετικό βαθμό επιτυχίας όταν εφαρμοστούν σε πειραματικά δεδομένα. Μια κοινή αδυναμία των μοντέλων αυτών, στα οποία μια διαφορική εξίσωση περιγράφει τον ρυθμό ανάπτυξης του όγκου και έχουν αμεληθεί οι επιδράσεις από εξωτερικούς παράγοντες όπως η ύπαρξη θρεπτικών ουσιών και η ετερογένεια των κυττάρων, είναι η δυσκολία στον συσχετισμό των παραμέτρων (για τον λογιστικό νόμο k, θ) με την συμπεριφορά μεμονωμένων κυττάρων. Την αδυναμία αυτή θα την εξετάσουμε στην ενότητα 3, όπου παρουσιάζουμε χωρικά δομημένα μοντέλα μη αγγειακών όγκων. Πριν από την μελέτη αυτή, εξετάζουμε δύο πιθανές τροποποιήσεις των εξισώσεων (2.1) έως (2.3) που οδηγούν σε μοντέλα που μπορούν να μας παρέχουν μία πρώτη επαφή με τις συνέπειες που μπορεί να έχουν στην ανάπτυξη ενός συμπαγούς όγκου η ετερογένεια των κυττάρων και η χημειοθεραπεία. Η χημειοθεραπεία, ειδικότερα, είναι η χρησιμοποίηση

φαρμάκων ,για την καταπολέμηση του καρκίνου, που στόχο έχουν την διακοπή της εξάπλωσης των κυττάρων είτε καταστρέφοντας το DNA είτε εμποδίζοντας την λήψη θρεπτικών ουσιών . Τα φάρμακα αυτά ονομάζονται κυτταροτοξικά και σκοτώνουν τα κύτταρα ή σταματούν τον πολλαπλασιασμό τους. Ένα από τα πιο κοινά κυτταροτοξικά φάρμακα είναι η κυκλοφωσφαμίδη η οποία επικεντρώνεται στον κυτταρικό κύκλο και προκαλεί απόπτωση, φυσιολογικό θάνατο, σε ταχέως διαιρούμενα κύτταρα.

Στην πρώτη περίπτωση μελετούμε την αντίδραση του όγκου σε ένα κυτταροτοξικό χημειοθεραπευτικό φάρμακο, που σκοτώνει τα καρκινικά κύτταρα όταν έρθει σε επαφή με αυτά , και χορηγείται με συνεχή και στην συνέχεια με περιοδική έγχυση. Στην δεύτερη περίπτωση υποθέτουμε ότι ο όγκος περιέχει διαφορετικούς τύπους κυττάρων και εξετάζουμε τον τρόπο με τον οποίο αλλάζει η αναλογία κάθε τύπου κυττάρου με την πάροδο του χρόνου.

2.3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΜΟΓΕΝΩΝ ΣΥΜΠΑΓΩΝ ΟΓΚΩΝ

Εξετάζουμε έναν όγκο ο οποίος αναπτύσσεται στον ανθρώπινο οργανισμό, χωρίς κάποια θεραπευτική παρέμβαση, και ακολουθεί τον λογιστικό νόμο ανάπτυξης. Χορηγούμε στον ασθενή ένα χημειοθεραπευτικό φάρμακο το οποίο σκοτώνει τα κύτταρα του όγκου όταν έρθει σε επαφή με αυτά. Δηλώνουμε με $N(t)$ τον αριθμό των κυττάρων του όγκου την στιγμή t , με $A(t)$ την μέση συγκέντρωση του φαρμάκου μέσα στον όγκο και διαπιστώνουμε ότι:

$$\frac{dN}{dt} = kN \left(1 - \frac{N}{\theta} \right) - \mu AN \equiv f(N, A) \quad (2.4)$$

$$\frac{dA}{dt} = \alpha(t) - \lambda A - \gamma AN \equiv g(N, A) \quad (2.5)$$

όπου,

$$N(t=0) = N_0 \quad \text{και} \quad A(t=0) = A_0 \quad (2.6)$$

Στις δύο πρώτες εξισώσεις δηλώνουμε με μ τον ρυθμό με τον οποίο το φάρμακο σκοτώνει κύτταρα του όγκου, με λ τον χρόνο ημιζωής του φαρμάκου, με γ τον ρυθμό με τον οποίο το φάρμακο σταματά να επιδρά συναρτήσει των κυττάρων που σκοτώνει και με $a(t)$ τον ρυθμό με τον οποίο το φάρμακο εισχωρεί στον όγκο. Θα μελετήσουμε δύο εναλλακτικούς τρόπους χορήγησης φαρμάκων, την συνεχή χορήγηση και την περιοδική.

$$\text{Συνεχής χορήγηση :} \quad \alpha(t) = \alpha_\infty \quad \forall t \geq 0$$

$$\text{Περιοδική χορήγηση :} \quad \alpha(t) = \begin{cases} \alpha_\infty & n < t < n + \tau \\ 0 & n + \tau < t < n + 1 \end{cases}$$

2.3.1 Συνεχής Χορήγηση

Όταν $\alpha_\infty = 0$, δεν χορηγείται φάρμακο στο οργανισμό, η εξίσωση 2.4 μετατρέπεται στην εξίσωση 2.2, δηλαδή στον λογιστικό νόμο ανάπτυξης, και $N(t) \rightarrow \theta$ όσο $t \rightarrow \infty$. Είναι λογικό να περιμένουμε ότι όταν ο όγκος είναι συνεχώς εκτεθειμένος σε ένα κυτταροτοξικό φάρμακο, τόσο ο όγκος όσο και η συγκέντρωση φαρμάκου θα διαμορφωθούν σε τιμές ισορροπίας. Για να μελετήσουμε τις επιπτώσεις της συνεχούς χορήγησης φαρμάκου, προσδιορίζουμε και κατατάσσουμε τις λύσεις ισορροπίας των εξισώσεων (2.4) και (2.5), προσέχοντας το πώς εξαρτώνται από το α_∞ , και ως εκ τούτου από την ποσότητα του φαρμάκου που διαχειρίζεται.

Όταν $\frac{d}{dt} = 0$, οι εξισώσεις (2.4) και (2.5) γίνονται

$$0 = kN \left(1 - \frac{N}{\theta} - \frac{\mu}{k} A \right) \quad \text{και} \quad 0 = a_{\infty} - \lambda A - \gamma NA$$

Έτσι ώστε ή $N = 0$ και $A = \frac{a_{\infty}}{\lambda}$,

$$\text{ή} \quad 0 = N^2 + \frac{\lambda}{\gamma} \left(1 - \frac{\gamma\theta}{\lambda} \right) N + \frac{\lambda\theta}{\gamma} \left(\frac{a_{\infty}\mu}{\lambda k} - 1 \right) \quad \text{και} \quad A = \frac{k}{\mu} \left(1 - \frac{N}{\theta} \right) \quad (2.7)$$

Για συγκεκριμένο όγκο και για ένα ειδικό φάρμακο, οι παράμετροι k, θ, μ, λ και γ θα καθορίζονται. Η μόνη παράμετρος στην οποία θα υπάρξει κάποιος βαθμός ελέγχου είναι το a_{∞} , το οποίο παίρνουμε ως παράμετρο διαχωρισμού.

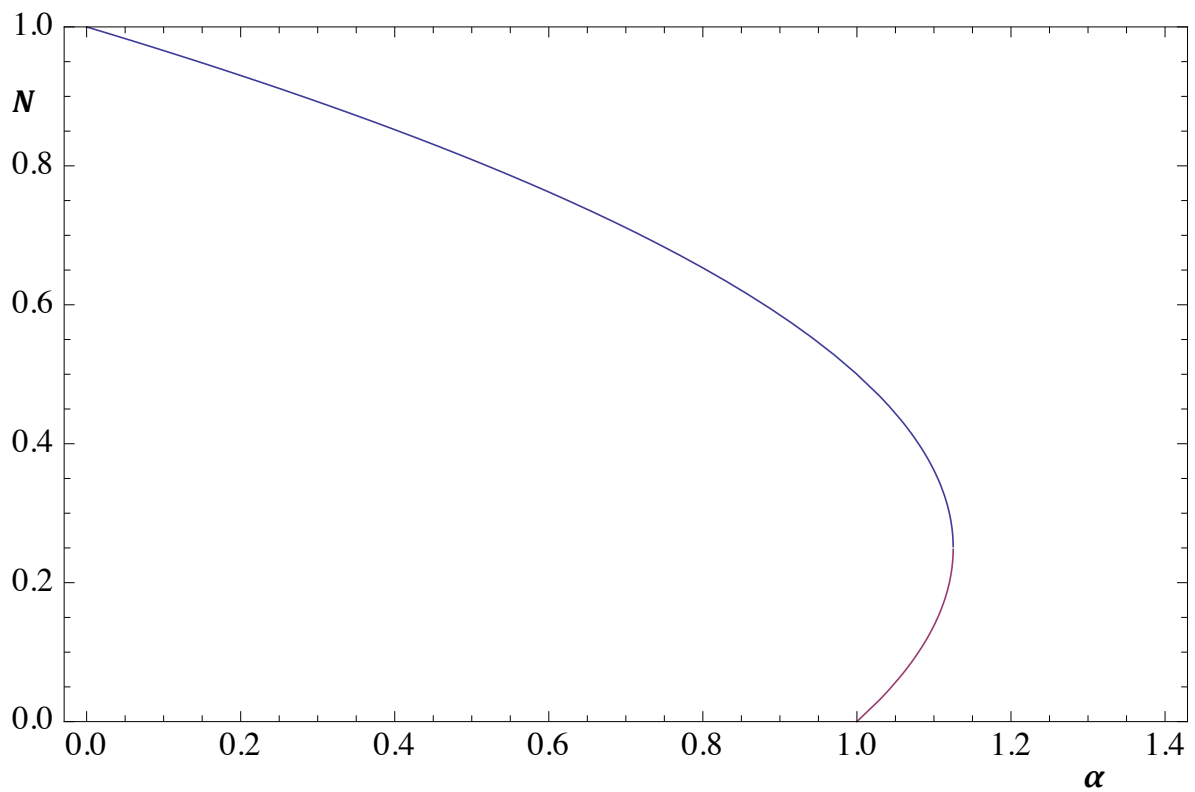
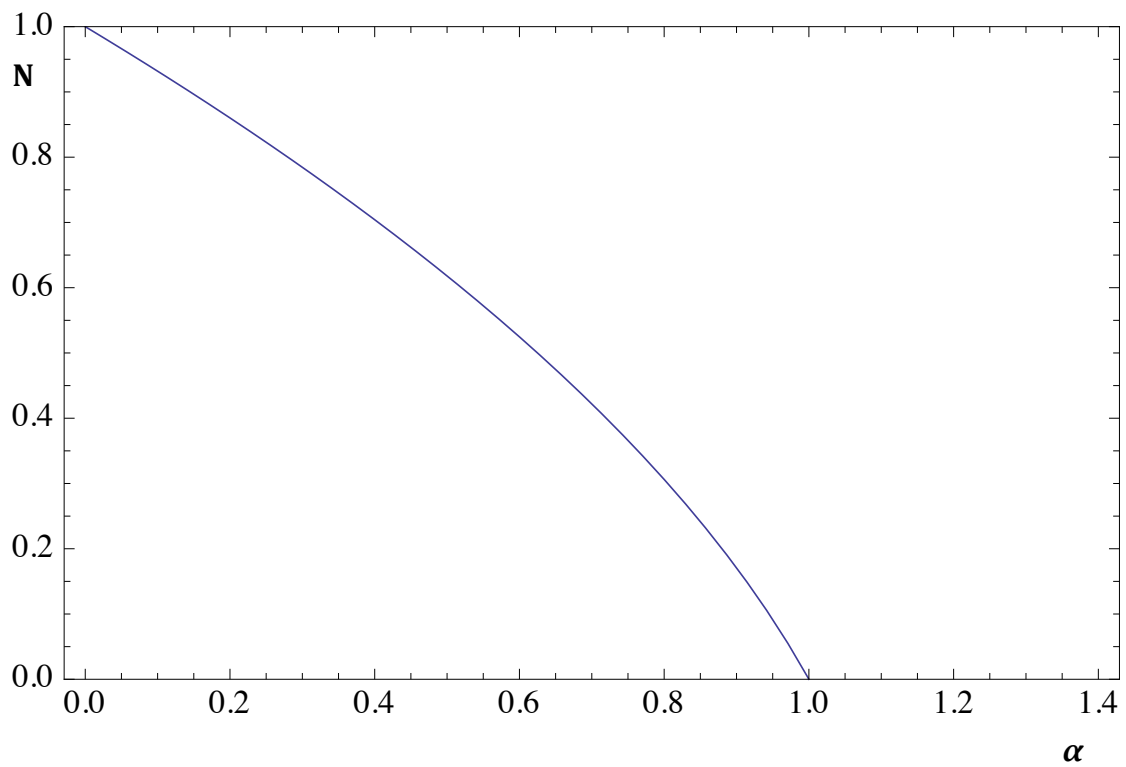
Στοιχειώδης ανάλυση δείχνει ότι η εξίσωση (2.7) δεν έχει πραγματικές ρίζες αν

$$a_{\infty} > a_{\infty}^{\max} \equiv \frac{\lambda k}{\mu} \left[1 + \frac{\lambda}{4\gamma\theta} \left(1 - \frac{\gamma\theta}{\lambda} \right)^2 \right]$$

Έτσι, αν η διαχειριζόμενη δόση είναι τόση ώστε $a_{\infty} > a_{\infty}^{\max}$, τότε η μόνη σταθερή ρεαλιστική λύση είναι η τετριμμένη λύση, ανεξάρτητη του όγκου, όπου $N = 0$.

Περαιτέρω ανάλυση της εξίσωσης (2.7) δείχνει ότι για ενδιάμεσες τιμές του a_{∞} , ($0 < a_{\infty} \leq a_{\infty}^{\max}$), η μη τετριμμένη λύση της σταθερής κατάστασης εξαρτάται από την ομαδοποιημένη παράμετρο $\gamma\theta/\lambda$. Στην γραφική παράσταση που ακολουθεί βλέπουμε ότι αν $\gamma\theta/\lambda > 1$, τότε υπάρχει ένα πεπερασμένο εύρος τιμών του a_{∞} , ($\lambda k/\mu < a_{\infty} < a_{\infty}^{\max}$) για το οποίο η εξίσωση 2.7 παρέχει δύο φυσικές πραγματικές λύσεις. Για μικρότερες τιμές του a_{∞} , ($0 \leq a_{\infty} < \lambda k/\mu$) υπάρχει μια μη τετριμμένη λύση. Προσέχουμε επίσης ότι αν $\gamma\theta/\lambda < 1$ τότε για μέσες τιμές του a_{∞} , ($0 \leq a_{\infty} < \lambda k/\mu$) υπάρχει μία μη τετριμμένη λύση.

Για μεγαλύτερες τιμές του a_∞ , ($\lambda k / \mu < a_\infty < a_\infty^{\max}$) δεν υπάρχουν, φυσικές πραγματικές, μη τετριμμένες λύσεις ισορροπίας.



Διάγραμμα 2 : Δείχνει το πώς το μέγεθος του όγκου μεταβάλλεται με την δόση του φαρμάκου. Πρώτη περίπτωση: $\gamma\theta / \lambda < 1$, $\theta = \lambda = \mu = k = 1$, $\gamma = 0.5$

Δεύτερη περίπτωση: $\gamma\theta / \lambda > 1$, $\theta = \lambda = \mu = k = 1$, $\gamma = 2$

Ενώ η παραπάνω ανάλυση και τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στην γραφική παράσταση 2 δείχνουν το πώς οι λύσεις ισορροπίας εξαρτώνται από τις παραμέτρους του συστήματος, δεν μας επιτρέπουν να καθορίσουμε ποιά λύση θα προέκυπτε σε περιοχές του χώρου των παραμέτρων όπου υπάρχουν περισσότερες της μίας ισορροπίες. Μία μέθοδος, που μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε για να απαντήσουμε σε τέτοια ζητήματα, περιέχει την χρήση γραμμικής ανάλυσης ευστάθειας για τον προσδιορισμό της τοπικής ευστάθειας των λύσεων ισορροπίας σε χρονοεξαρτώμενες διαταραχές. Περιγράφουμε την μέθοδο αυτή και την χρησιμοποιούμε για να αξιολογήσουμε την ευστάθεια της τετριμμένης ανεξάρτητης του όγκου λύσης $(N, A) = (0, a_\infty / \lambda)$, που υπάρχει για όλες τις τιμές των παραμέτρων.

Γραμμικοποιούμε για $(N, A) = (0, a_\infty / \lambda)$ εισάγοντας την μικρή παράμετρο $\varepsilon \ll 1$ και γράφουμε

$$N(t) = \varepsilon \bar{N}(t) \quad \text{και} \quad A(t) = \frac{a_\infty}{\lambda} + \varepsilon \bar{A}(t) \quad (2.8)$$

Αντικαθιστούμε την εξίσωση 2.8 στις εξισώσεις (2.4) και (2.5), και εξισώνουμε τους συντελεστές του $O(\varepsilon)$ και προκύπτουν οι εξισώσεις:

$$\frac{d\bar{N}}{dt} = \left(k - \frac{\mu a_\infty}{\lambda} \right) \bar{N}$$

$$\frac{d\bar{A}}{dt} = \lambda \bar{A} - \frac{\gamma a_\infty}{\lambda} \bar{N}$$

άρα,

$$\bar{N}(t) = \bar{N}(0) e^{(k - \mu a_\infty / \lambda)t}$$

και

$$\bar{A}(t) = \left(\bar{A}(0) + \frac{\gamma a_{\infty} \bar{N}(0)}{\lambda^2 + k\lambda - \mu a_{\infty}} \right) e^{-\lambda t} - \frac{\gamma a_{\infty} \bar{N}(0)}{\lambda^2 + k\lambda - \mu a_{\infty}} e^{(k - \mu a_{\infty} / \lambda)t}$$

Συμπεραίνουμε ότι αν $a_{\infty} > \lambda k / \mu$ τότε $\bar{N}(t), \bar{A}(t) \rightarrow 0$ όσο $t \rightarrow \infty$, δηλαδή, ο όγκος εξελίσσεται στην τετριμμένη ανεξάρτητη του όγκου λύση. Συνεπώς, αν $a_{\infty} > \lambda k / \mu$, τότε η τετριμμένη λύση (με $(N, A) = (0, a_{\infty})$) είναι γραμμικά ευσταθής, ενώ αν $a_{\infty} < \lambda k / \mu$, τότε είναι γραμμικά ασταθής. Δεδομένου ότι το a_{∞} δηλώνει την συγκέντρωση του φαρμάκου που χορηγείτε στον όγκο, συμπεραίνουμε από την ανάλυση που προηγήθηκε ότι αν η συγκέντρωση του φαρμάκου υπερβεί την οριακή τιμή $\lambda k / \mu$ τότε ο όγκος θα εξαλειφθεί.

Την ίδια τεχνική μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε για να εκτιμήσουμε την γραμμική ευστάθεια των μη τετριμμένων λύσεων ισορροπίας των (2.4) και (2.5). Για να προσδιορίσουμε την ευστάθεια μιας μη τετριμμένης λύσης $(N, A) = (N_{\infty}, A_{\infty})$, όπου το N_{∞} και το A_{∞} επιλύουν την (2.7), ψάχνουμε λύσεις της μορφής:

$$N(t) = N_{\infty} + \varepsilon \bar{N}(t) \quad \text{και} \quad A(t) = A_{\infty} + \varepsilon \bar{A}(t) \quad \text{όπου} \quad \varepsilon \ll 1$$

Αντικαθιστώντας τις λύσεις αυτές στις εξισώσεις (2.4) και (2.5) και εξισώνοντας στους μηδενικούς συντελεστές του $O(\varepsilon)$ συμπεραίνουμε ότι

$$\frac{d\bar{N}}{dt} = \frac{\partial f}{\partial N} \bar{N} + \frac{\partial f}{\partial A} \bar{A} \equiv k \left(1 - \frac{2N_{\infty}}{\theta} - \frac{\mu a_{\infty}}{k} \right) \bar{N} - \mu N_{\infty} \bar{A},$$

$$\frac{d\bar{A}}{dt} = \frac{\partial g}{\partial N} \bar{N} + \frac{\partial g}{\partial A} \bar{A} \equiv -\gamma A_{\infty} \bar{N} - (\lambda + \gamma N_{\infty}) \bar{A},$$

$$\text{όπου} \quad \frac{\partial f}{\partial N} \equiv \frac{\partial f}{\partial N}(N_{\infty}, A_{\infty}) \text{ κ.τ.λ.}$$

Το ζευγάρι αυτό των γραμμικών διαφορικών εξισώσεων παρέχει λύσεις της μορφής

$$(\bar{N}, \bar{A}) = (\tilde{N}, \tilde{A}) e^{\sigma t}$$

όπου, για μη τετριμμένες λύσεις (δηλαδή $(\tilde{N}, \tilde{A}) \neq 0$), το σ ικανοποιεί την σχέση

διασποράς :

$$0 = \sigma^2 - \left(\frac{\partial f}{\partial N} + \frac{\partial g}{\partial A} \right) \sigma + \left(\frac{\partial f}{\partial N} \frac{\partial g}{\partial A} - \frac{\partial f}{\partial A} \frac{\partial g}{\partial N} \right)$$

και έχουμε γραμμική ευστάθεια αν $\Re(\sigma) < 0$.

Με βάση την σχέση διασποράς βλέπουμε ότι θα έχουμε ευστάθεια σε μη τετριμμένες λύσεις αυτό ισορροπίας αν :

$$\left(\frac{\partial f}{\partial N} + \frac{\partial g}{\partial A} \right) < 0 < \left(\frac{\partial f}{\partial N} \frac{\partial g}{\partial A} - \frac{\partial f}{\partial A} \frac{\partial g}{\partial N} \right).$$

Για καλύτερη κατανόηση εφαρμόζουμε την παραπάνω τεχνική στον μοντέλο της συνεχούς χορήγησης φαρμάκου που μελετάμε, με τις ακόλουθες παραμέτρους $\theta = \lambda = \mu = k = 1$, $\gamma = 1/2$, και $a_\infty \in (0, 1)$.

Οι μη τετριμμένες λύσεις ισορροπίας (N_∞, A_∞) ικανοποιούν τις

$$0 = N_\infty^2 + N_\infty - 2(a_\infty - 1) \quad \text{ή} \quad 2N_\infty = -1 \pm \sqrt{9 - 8a_\infty}$$

$$A_\infty = 1 - N_\infty$$

και υπάρχει μια φυσική πραγματική (δηλαδή θετική) λύση για $a_\infty \in (0, 1)$.

Χρησιμοποιώντας στοιχειώδη υπολογισμούς δείχνουμε ότι

$$\begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial N} & \frac{\partial f}{\partial A} \\ \frac{\partial g}{\partial N} & \frac{\partial g}{\partial A} \end{pmatrix}_{(N_\infty, A_\infty)} = \begin{pmatrix} 1 - 2N_\infty - A_\infty & -N_\infty \\ -\frac{A_\infty}{2} & -1 - \frac{N_\infty}{2} \end{pmatrix}$$

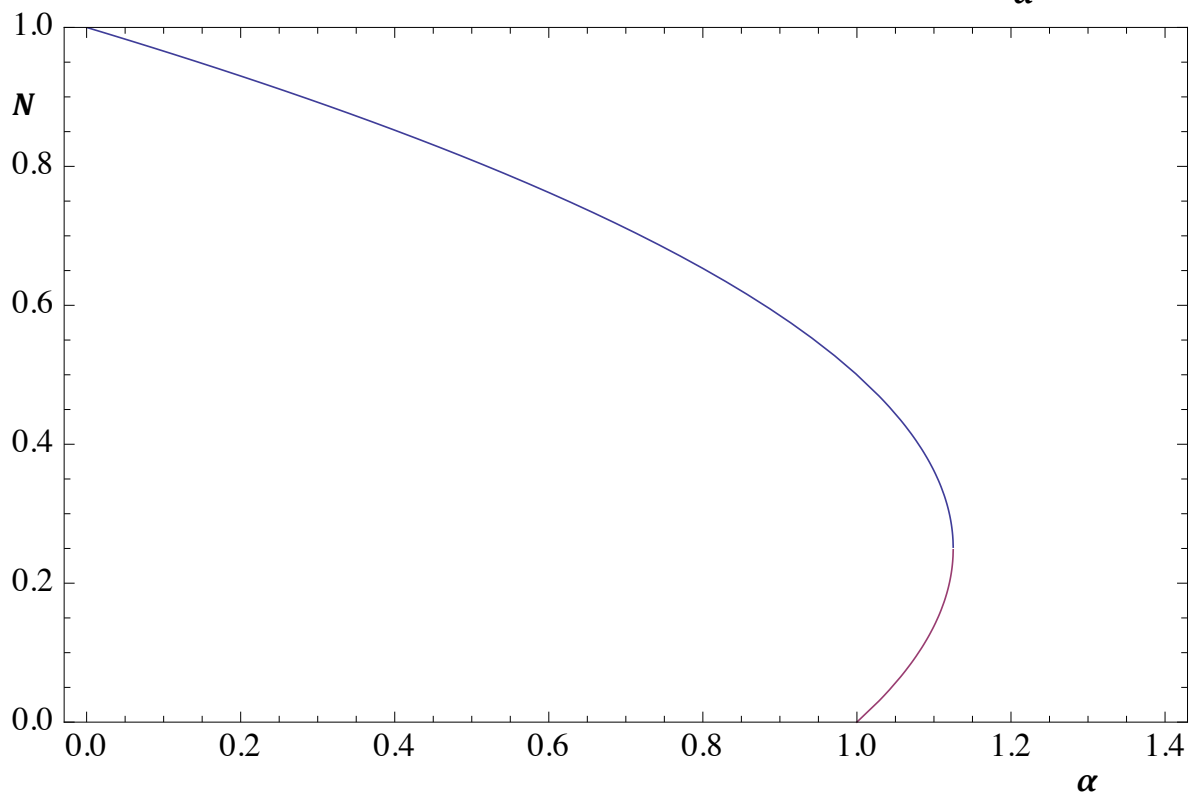
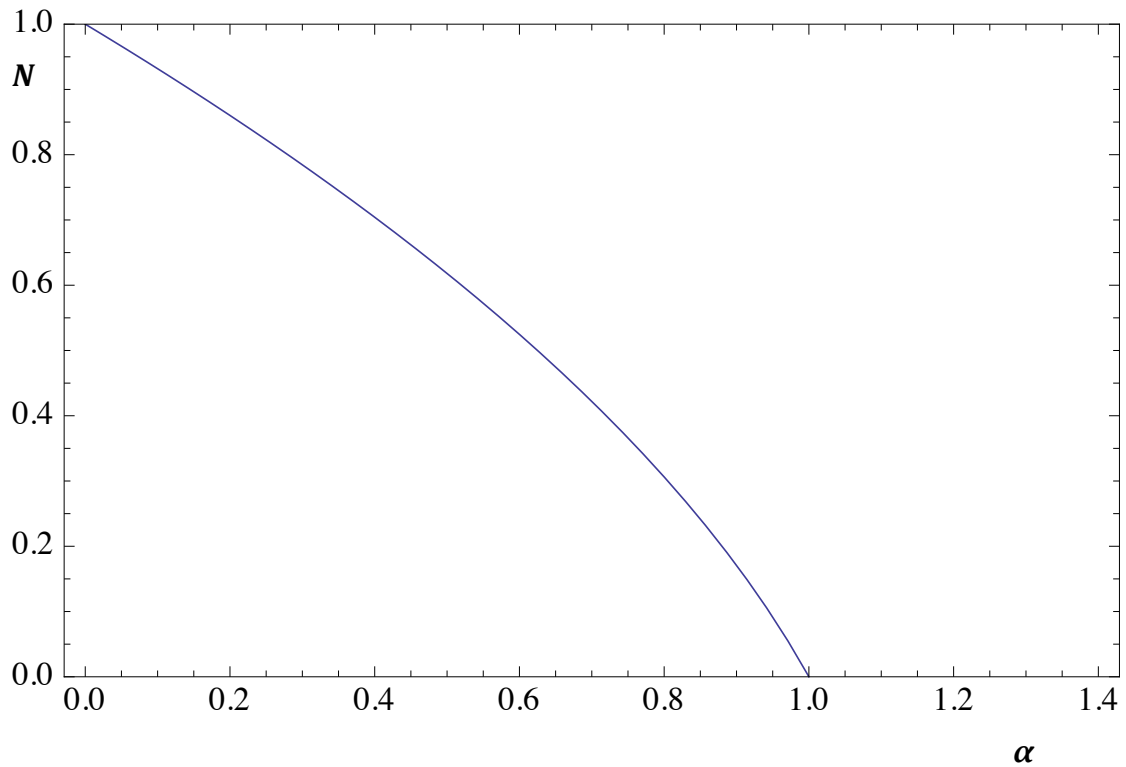
$$\Rightarrow \frac{\partial f}{\partial N} + \frac{\partial g}{\partial A} = -\left(\frac{3N_\infty}{2} + A_\infty\right) < 0$$

και

$$\frac{\partial f}{\partial N} \frac{\partial g}{\partial A} - \frac{\partial f}{\partial A} \frac{\partial g}{\partial N} = N_\infty^2 + \frac{N_\infty}{2} > 0.$$

Άρα, όπου υπάρχει, η φυσική πραγματική λύση ισορροπίας, είναι ευσταθής σε χρονοεξαρτώμενες διαταραχές.

Στην τρίτη γραφική παράσταση που ακολουθεί, χρησιμοποιούμε την προηγούμενη προσέγγιση για να δείξουμε το πώς η τοπική ευστάθεια των λύσεων που παρουσιάσαμε στην γραφική παράσταση 2, μεταβάλλεται όσο αλλάζει η συγκέντρωση a_∞ του φαρμάκου. Όταν $\gamma\theta/\lambda < 1$ η μη τετριμμένη λύση είναι ευσταθής όπου υπάρχει, ενώ η τετριμμένη δεν είναι. Για τιμές του a_∞ , στις οποίες δεν υπάρχουν μη τετριμμένες σταθερές περιοχές, η σταθερή κατάσταση που είναι ανεξάρτητη του όγκου είναι ευσταθής. Στην περίπτωση $\gamma\theta/\lambda > 1$ υπάρχουν διαφοροποιήσεις. Όταν υπάρχουν πολλαπλές λύσεις της μη τετριμμένης κατάστασης, η μικρότερη σταθερή κατάσταση δεν είναι ευσταθής όταν τόσο η μεγαλύτερη λύση όσο και η τετριμμένη λύση ανεξάρτητη του όγκου είναι και οι δύο ευσταθείς. Πράγματι, η μικρότερη σταθερή κατάσταση διαδραματίζει τον ρόλο ενός συνόρου που χωρίζει το σύνολο των περιοχών γύρω από τις δύο ευσταθείς λύσεις.



Διάγραμμα 3 : Δείχνει τον τρόπο με τον οποίο η σταθερότητα των λύσεων ισορροπίας του διαγράμματος 2 μεταβάλλεται όσο μεταβάλλεται η δόση του φαρμάκου. Οι παράμετροι είναι οι ίδιοι με το διάγραμμα 2. Με την μπλε γραμμή είναι οι σταθερές λύσεις. Με την κόκκινη οι ασταθείς λύσεις.

2.3.2 Περιοδική Χορήγηση

Η ανάλυση του μοντέλου συνεχούς χορήγησης υποδεικνύει ότι αν η δοσολογία του φαρμάκου είναι αρκετά μεγάλη ($a_\infty > k/\mu$) τότε ο όγκος θα εξαληφθεί. Σε πραγματικές συνθήκες, οι παρενέργειες μας δείχνουν ότι η συνεχής χορήγηση δεν είναι συνήθως ένα πραγματοποιήσιμο πρωτόκολλο χορήγησης φαρμάκου. Αν χορηγηθεί συστηματικά, τότε το φάρμακο μπορεί να έχει δυσάρεστες επιπτώσεις σε ζωτικής σημασίας όργανα όπως το συκώτι, όπου υπάρχει ταχύς κυτταρικός κύκλος. Για τον λόγο αυτό τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα χορηγούνται συχνά σαν μια σειρά από συνεχείς εγχύσεις, έτσι ώστε τα υγιή όργανα του ασθενούς, και δυστυχώς και ο όγκος, να μπορούν να αναρρώσουν ανάμεσα στις διαδοχικές θεραπείες.

Θα ερευνήσουμε την επίδραση της περιοδικής χορήγησης στο μοντέλο της ανάπτυξης του συμπαγούς όγκου. Για ευκολία εξετάζουμε το ακόλουθο μοντέλο:

$$\frac{dN}{dt} = kN \left(1 - \frac{N}{\theta} - \mu A \right), \text{ όπου } N(0) = N_0 \quad (2.9)$$

$$\text{και } A(t) = \begin{cases} a_\infty & n < t < n + \tau \\ 0 & n + \tau < t < n + 1 \end{cases} \quad (2.10)$$

Το μοντέλο αυτό προκύπτει από τις εξισώσεις (2.4) και (2.5) υποθέτοντας ότι $a_\infty = \lambda \hat{a}_\infty$ και $\hat{a}_\infty \sim O(1) \ll \lambda$.

Όσο η $A(t)$ είναι κατά τμήματα σταθερή σταθερά, η εξίσωση 2.9 είναι μία λογιστική εξίσωση της οποίας η φέρουσα ικανότητα εναλλάσσεται μεταξύ $\theta(1 - \mu a_\infty / k)$ και θ όσο το $A(t)$ εναλλάσσεται μεταξύ a_∞ και 0 σε χρόνους $t = n, n + \tau (n = 0, 1, 2, \dots)$. Υποθέτοντας την συνέχεια του $N(t)$ σε αυτούς τους εναλλασσόμενους χρόνους, είναι δυνατόν να κατασκευάσουμε την ακόλουθη αναλυτική λύση για το $N(t)$:

$$N(t) = \begin{cases} \frac{\theta \Lambda N_n}{N_n + [\theta \Lambda - N_n] \exp[-k \Lambda (t - n)]} & n < t < n + \tau \\ \frac{\theta N_{n+\tau}}{N_{n+\tau} + (\theta - N_{n+\tau}) \exp[-k(t - n - \tau)]} & n + \tau < t < n + 1 \end{cases} \quad (2.11)$$

$$\text{όπου } \Lambda = 1 - \frac{\mu a_\infty}{k}, \quad N(0) = N_0, \quad N_n = N(t = n) \quad (n \geq 1)$$

$$N_{n+\tau} = N(t = n + \tau) = \frac{\theta \Lambda N_n}{N_n + [\theta \Lambda - N_n] \exp[-k \Lambda \tau]}$$

και λόγω της συνέχειας του $N(t)$ στον χρόνο $t = n + 1$, οι συντελεστές του N_n ικανοποιούν τον ακόλουθο επαναληπτικό τύπο:

$$N_{n+1} = \frac{\theta \Lambda N_n}{\Lambda N_n + [(1 - \Lambda) N_n + (\theta \Lambda - N_n) \exp[-k \Lambda \tau]] \exp[-k(1 - \tau)]} \quad (2.12)$$

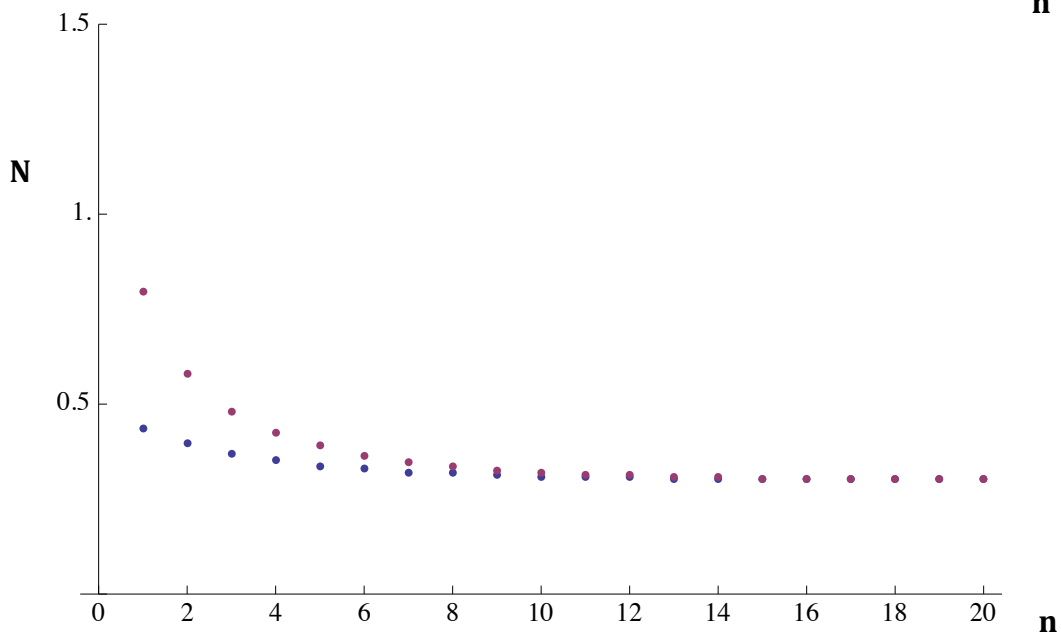
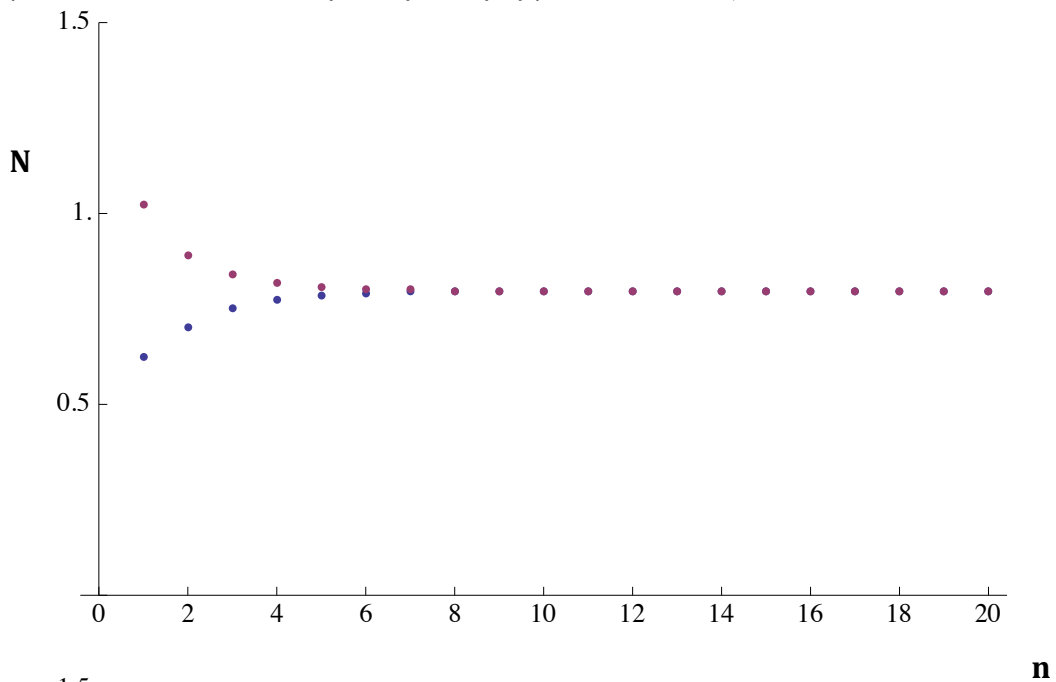
Στην γραφική παράσταση 4 που ακολουθεί δείχνουμε πως η ακολουθία $\{N_n\}_{n=0}^{\infty}$ εξελίσσεται και πως η οριακή συμπεριφορά εξαρτάται από την δόση του φαρμάκου που εφαρμόσαμε. Σε κάθε περίπτωση η ακολουθία τελικά φτάνει σε μια ισορροπία η οποία μειώνεται σε μέγεθος όσο το a_∞ αυξάνεται. Πράγματι, εάν η δόση του φαρμάκου είναι αρκετά μεγάλη, τότε προκύπτει εξάλειψη του όγκου. Προφανώς, με την περιοδική χορήγηση, η δόση που απαιτείται για να πετύχουμε την καταστροφή του όγκου είναι μεγαλύτερη από αυτή που απαιτείται στην συνεχή χορήγηση, και αυτό διότι στην περιοδική χορήγηση τα κύτταρα του όγκου εκτίθενται στο φάρμακο για μικρότερο χρονικό διάστημα.

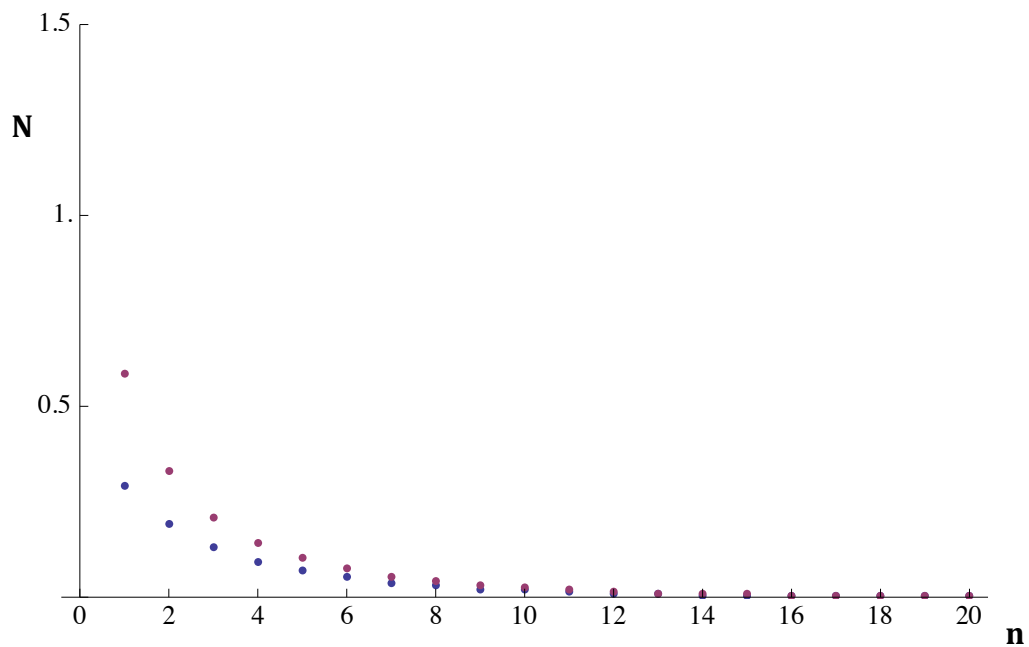
Στην μελέτη της αντίδρασης του όγκου κατά την συνεχή χορήγηση φαρμάκου, ο όγκος τελικά παγιώθηκε σε μια χρονοανεξάρτητη λύση ισορροπίας. Όπως δείχνουν τα αποτελέσματα της γραφικής παράστασης 4, στην περιοδική χορήγηση το σύστημα μπορεί επίσης να εξελιχθεί σε μια μη τετριμμένη περιοδική λύση για την οποία

$N(t) = N(1+t)$ και ως εκ τούτου $N_n = N_{n+1} \equiv N_\infty > 0$. Χρησιμοποιώντας την εξίσωση 2.12 μπορούμε να δείξουμε ότι οι μη τετριμμένες περιοδικές λύσεις θα προκύψουν αν

$$N_\infty = \frac{\theta\Lambda(1 - e^{-k(1-\tau)}e^{-k\Lambda\tau})}{\Lambda + (1-\Lambda)e^{-k(1-\tau)} - e^{-k(1-\tau)}e^{-k\Lambda\tau}}$$

Στην γραφική παράσταση 5 που ακολουθεί δείχνουμε τον τρόπο με τον οποίο μειώνεται το N_∞ όσο η δόση του φαρμάκου a_∞ αυξάνεται.





Διάγραμμα 4 : Δείχνει την αντίδραση του όγκου κατά την περιοδική χορήγηση σε διαφορετικές δόσεις φαρμάκου για διαφορετικές αρχικές συνθήκες.

Πάνω διάγραμμα (A) : $\alpha=0.5$

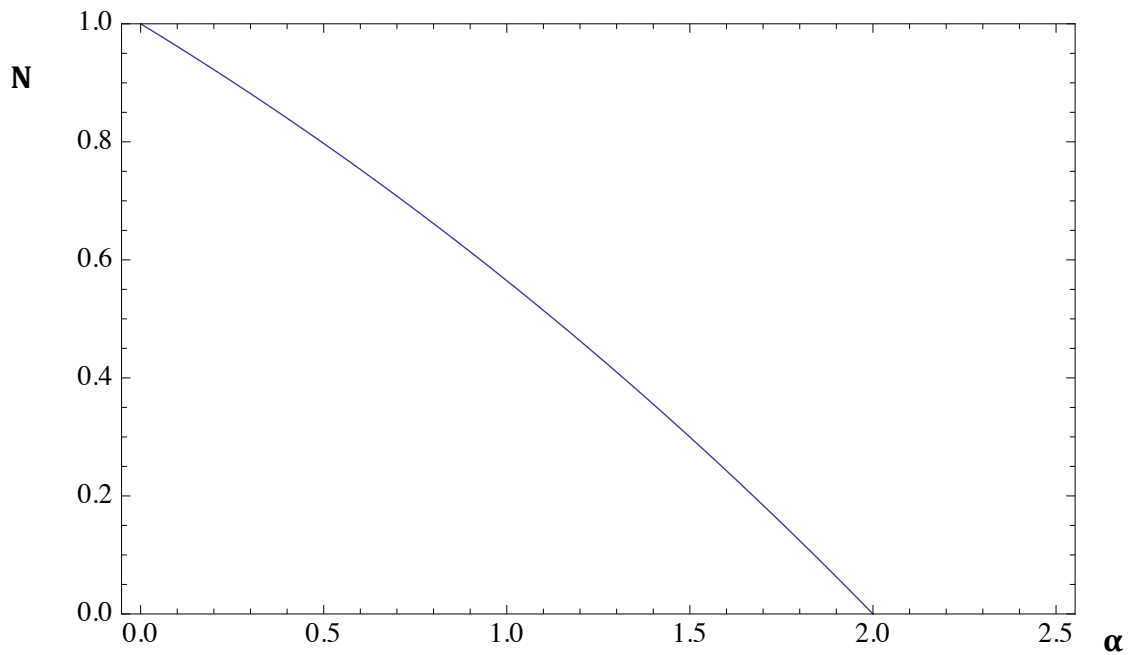
Μεσαίο διάγραμμα (B) : $\alpha=1.5$

Κάτω διάγραμμα (Γ) : $\alpha=2.5$

Παράμετροι : $\theta = \mu = k = 1$, $\tau = 0.5$

Κόκκινες τελείες : $N(0) = N_0 = 1.5$

Μπλε τελείες : $N(0) = N_0 = 0.5$



Διάγραμμα 5 : Δείχνει πως μεταβάλλεται το N_{∞} ως προς την μεταβολή του a_{∞} όταν προκύπτουν περιοδικές λύσεις. Παράμετροι : $\theta = \mu = k = 1$, $\tau = 0.5$

2.4 ΕΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΣΥΜΠΑΓΩΝ ΟΓΚΩΝ

Στα μοντέλα που έχουμε εξετάσει μέχρι τώρα υποθέσαμε ότι όλα τα καρκινικά κύτταρα είναι πανομοιότυπα. Στην πράξη, οι συμπαγείς όγκοι αποτελούνται από πολλά διαφορετικά είδη κυττάρων. Για παράδειγμα, οι αγγειακοί όγκοι, που αναπτύσσονται σε ζωντανούς οργανισμούς, μπορεί να περιέχουν αιμοφόρα αγγεία , που παρέχουν θρεπτικές ουσίες στον όγκο, εξωκυττάρια ,που υποστηρίζουν την δομή των κυττάρων, και ανοσοποιητικά κύτταρα όπως τα μακροφάγα , τα οποία είναι λευκά αιμοσφαίρια που συνήθως σχετίζονται με την επούλωση πληγών και πιστεύεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη συμπαγών όγκων.

Επιπλέον, ο πληθυσμός των καρκινικών κυττάρων μπορεί να περιέχει ξεχωριστούς λειτουργικούς υποπληθυσμούς. Αυτοί οι υποπληθυσμοί, που προκαλούνται συχνά από γενετικές μεταλλάξεις, μπορούν να χαρακτηριστούν από διαφορετικούς ρυθμούς

κυτταρικού πολλαπλασιασμού και θανάτου και διαφορετικές αντιδράσεις στις περιβαλλοντολογικές συνθήκες. Για παράδειγμα, κύτταρα με μεταλλαγμένη p53 (πρωτεΐνη 53) πιστεύεται ότι είναι ικανά να επιβιώσουν σε μεγαλύτερες χρονικές περιόδους έλλειψης οξυγόνου σε σχέση με τα κύτταρα που έχουν κανονική p53. Αυτές οι λειτουργικές διαφοροποιήσεις μπορούν επίσης να σημαίνουν ότι ορισμένοι υποπληθυσμοί ανταποκρίνονται λιγότερο σε χημειοθεραπευτική παρέμβαση.

Λαμβάνοντας υπόψιν τον ρυθμό πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων, σε αυξανόμενες αποστάσεις από το αιμοφόρο αγγείο, μπορούμε να εκτιμήσουμε ένα διαφορετικό τύπο ετερογένειας, σε ένα συμπαγή όγκο, που βασίζεται σε τοπικές περιβαλλοντολογικές συνθήκες. Κύτταρα γειτονικά με το αιμοφόρο αγγείο έχουν άφθονες προμήθειες από θρεπτικές ουσίες και συνεπώς πολλαπλασιάζονται ελεύθερα. Όσο η απόσταση από το αγγείο αυξάνει, η τοπική συγκέντρωση θρεπτικών συστατικών μειώνεται αφού καταναλώνεται προοδευτικά ενώ διαχέεται μακριά από το αιμοφόρο αγγείο. Τελικά, φθάνουμε σε ένα σημείο όπου η συγκέντρωση θρεπτικών ουσιών γίνεται τόσο χαμηλή, που τα καρκινικά κύτταρα δεν μπορούν να πολλαπλασιαστούν, παρόλο που έχουν επαρκή θρεπτικά συστατικά για να παραμείνουν ζωντανά. Τα κύτταρα αυτά ονομάζονται αδρανή. Σε μεγαλύτερες αποστάσεις από το αγγείο, η συγκέντρωση θρεπτικών ουσιών μπορεί να γίνει τόσο χαμηλή που τα αδρανή κύτταρα δεν μπορούν να παραμείνουν ζωντανά με αποτέλεσμα να πεθαίνουν, σχηματίζοντας μια περιοχή νεκρωτικών κυττάρων.

Έτσι, μπορούμε να χαρακτηρίσουμε τα καρκινικά κύτταρα ως:

A) Πολλαπλασιαζόμενα

B) Αδρανή

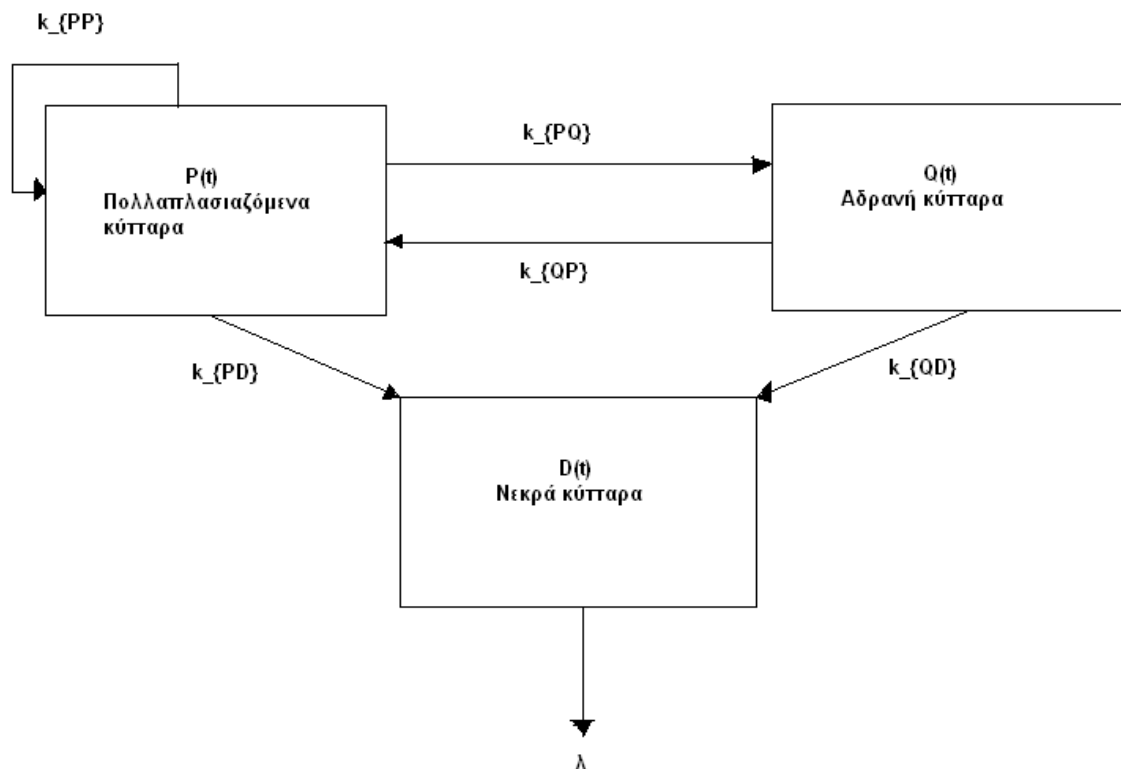
Γ) Νεκρωτικά

Τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα, βρίσκονται στην 3^η έως την 5^η κυτταρική στοιβάδα. Τα αδρανή βρίσκονται ανάμεσα στα πολλαπλασιαζόμενα και τα νεκρωτικά και μπορεί ένα μέρος τους να υπάρχει στην εξωτερική στοιβάδα των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων. Και τα τρία αυτά είδη καρκινικών κυττάρων υπάρχουν σε έναν αγγειακό όγκο και επίσης σε έναν καλά αναπτυγμένο μη αγγειακό όγκο.

Στο 3^ο κεφάλαιο, τα χωρικά δομημένα μοντέλα που εξετάζουμε μας δίνουν την δυνατότητα να διακρίνουμε αυτούς τους τρεις διαφορετικούς τύπους κυττάρων με βάση την τοπική συγκέντρωση θρεπτικών ουσιών. Ωστόσο, για να μπορέσουμε να

βρούμε την αναλογία κάθε τύπου κυττάρου σε έναν όγκο, και πως αυτή αλλάζει όσο ο όγκος αναπτύσσεται, παρουσιάζουμε ένα μαθηματικό μοντέλο στο οποίο θεωρούμε χωριστούς τους τρεις αυτούς τύπους κυττάρων.

Δηλώνουμε με $P(t)$ τον αριθμό των κυττάρων που πολλαπλασιάζονται σε χρόνο t , με $Q(t)$ τον αριθμό των αδρανών κυττάρων, με $D(t)$ τον αριθμό των νεκρών ή νεκρωτικών κυττάρων και με $N(t) = P(t) + Q(t) + D(t)$ τον συνολικό αριθμό κυττάρων στον όγκο. Το σχηματικό διάγραμμα που ακολουθεί, στο οποίο βασίζεται το μοντέλο μας, απεικονίζει τον τρόπο με τον οποίο τα κύτταρα μπορούν να μεταβούν από την μια κατάσταση σε μια άλλη, πως δημιουργούνται νέα κύτταρα μέσω της διαδικασίας του πολλαπλασιασμού, καθώς και το πως διασπώνται τα νεκρά κύτταρα.



Σχηματικό διάγραμμα του μοντέλου της ετερογενούς ανάπτυξης του όγκου.

Με βάση το διάγραμμα συμπεραίνουμε ότι μπορούμε να γράψουμε το μαθηματικό μας μοντέλο ως εξής :

$$\frac{dP}{dt} = (k_{PP} - k_{PQ} - k_{PD})P + k_{QP}Q \quad (2.13)$$

$$\frac{dQ}{dt} = k_{PQ}P - (k_{QP} + k_{QD})Q \quad (2.14)$$

$$\frac{dD}{dt} = k_{PD}P + k_{QD}Q - \lambda D \quad (2.15)$$

$$\text{όπου} \quad P(0) = P_0, \quad Q(0) = Q_0, \quad D(0) = D_0 \quad (2.16)$$

Στις εξισώσεις 2.13 έως 2.15, οι συναρτήσεις k_{PP} και k_{PQ} αναπαριστούν αντίστοιχα τον ρυθμό με τον οποίο τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα παράγουν νέα κύτταρα, τα οποία μπορούν και αυτά να πολλαπλασιαστούν, και τον ρυθμό με τον οποίο τα κύτταρα σταματούν να πολλαπλασιάζονται και γίνονται αδρανή. Με τον ίδιο τρόπο δηλώνουμε, με k_{PD} τον ρυθμό με τον οποίο τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα γίνονται νεκρωτικά, με k_{QP} τον ρυθμό με τον οποίο τα αδρανή κύτταρα μεταβαίνουν στην πολλαπλασιαζόμενη φάση, και με k_{QD} τον ρυθμό με τον οποίο νεκρώνονται τα αδρανή κύτταρα. Με τον όρο λ δηλώνουμε τον ρυθμό αποσύνθεσης των υλικών των νεκρών κυττάρων και τον θεωρούμε σταθερό. Για να εξηγήσουμε πλήρως το μοντέλο μένει να επιλέξουμε τις συναρτήσεις $k_{IJ}(I, J = P, Q, D)$. Στην πράξη οι ρυθμοί εξαρτώνται από το τοπικό επίπεδο θρεπτικών συστατικών μέσα στον όγκο. Προκειμένου να παρουσιάσουμε τα θρεπτικά συστατικά σαν μια επιπλέον μεταβλητή, για απλότητα, και σε αναλογία με τον όρο συναγωνισμού που εμφανίζεται στον λογιστικό νόμο ανάπτυξης, υποθέτουμε ότι οι ρυθμοί μετάβασης μεταξύ των πολλαπλασιαζόμενων, των αδρανών και των νεκρών καταστάσεων των κυττάρων, εξαρτώνται από το συνολικό αριθμό των κυττάρων στην καρκινική μάζα και από τον αριθμό των κυττάρων σε κάθε κατάσταση. Μία πιθανή επιλογή των ρυθμών μετάβασης είναι η ακόλουθη:

$$k_{PP} = \frac{\hat{k}_{PP}}{\hat{N} + N}, \quad k_{PQ} = \frac{\hat{k}_{PQ}P}{\hat{N} + N}, \quad k_{QP} = \frac{\hat{k}_{QP}Q}{\hat{N} + N}, \quad k_{QD} = \frac{\hat{k}_{QD}(P + Q)}{\hat{N} + N},$$

$$k_{PD} = \hat{k}_{PD} \quad (2.17)$$

Όταν οι όροι αυτοί αντικατασταθούν στις εξισώσεις (2.13) έως (2.15) , παρατηρούμε ότι το μαθηματικό μας μοντέλο περιλαμβάνει ένα σύστημα από αλληλοεξαρτώμενες διαφορικές εξισώσεις. Το σύστημα αυτό μπορεί να μελετηθεί χρησιμοποιώντας τις ίδιες αναλυτικές τεχνικές που χρησιμοποιήσαμε για να ερευνήσουμε τα μοντέλα των ενοτήτων 2.2 και 2.3 . Για παράδειγμα , μπορούμε να δείξουμε ότι αν $k_{PD} = 0$, δηλαδή αν αμεληθεί ο φυσικός θάνατος των κυττάρων, τότε από τις εξισώσεις 2.13 έως 2.15 προκύπτουν οι ακόλουθες λύσεις ισορροπίας:

$$P = Q = D = 0$$

ή

$$0 = \left(\frac{\hat{k}_{PQ}}{\hat{k}_{QP}} - 1 \right) P^2 + \left(\frac{\hat{k}_{QD}^2}{\hat{k}_{PP} \hat{k}_{QP}} \right) \left(1 - \frac{\hat{k}_{PQ}}{\hat{k}_{QP}} - \frac{\hat{k}_{PQ}}{\hat{k}_{QD}} \right) P + \left(1 + \frac{\hat{k}_{QD}}{\hat{k}_{QP}} \right)^2$$

όπου ,
$$Q^2 = \frac{(\hat{k}_{PQ}P - \hat{k}_{PP})P}{\hat{k}_{QP}}$$

και

$$0 = D^2 + \left(\hat{N} + P + Q \right) D - \frac{\hat{k}_{QD}}{\lambda} (P + Q) Q$$

Παρατηρούμε ότι υπάρχουν το πολύ δύο μη τετριμμένες λύσεις ισορροπίας. Στην πράξη, είναι απαραίτητο να προσδιορίσουμε εάν οι λύσεις είναι φυσικά ρεαλιστικές, δηλαδή αν τα P, Q, D είναι μη αρνητικά. Για παράδειγμα, η σχέση μεταξύ των Q και P δείχνει ότι οι φυσικές ρεαλιστικές λύσεις ισορροπίας πρέπει να ικανοποιούν την

σχέση
$$P > \frac{\hat{k}_{PP}}{\hat{k}_{PQ}} .$$

2.5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτή την ενότητα παρουσιάσαμε μια σειρά από μαθηματικά μοντέλα αυξανόμενης πολυπλοκότητας που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να μας δώσουν μια επίγνωση στην δυναμική ανάπτυξη συμπαγών όγκων. Παρόλο που τα μοντέλα αυτά αγνοούν οποιεσδήποτε χωρικές επιδράσεις που μπορεί να υπάρχουν σε έναν όγκο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να εκτιμήσουμε τις παραμέτρους κίνησης από πειραματικά δεδομένα και να προβλέψουμε ή να εκτιμήσουμε την απόκριση στην θεραπεία.

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι με τους οποίους μπορούν να επεκταθούν τα μοντέλα που μελετήσαμε. Για παράδειγμα, στην ενότητα 4.3 παρουσιάζουμε μια κατηγορία από χωροχρονικά μοντέλα που αναπαράγουν την επίπεδη χωρική δομή που χαρακτηρίζει τους μη αγγειακούς όγκους και την πολυκυτταρική σφαιροειδή ανάπτυξη σε εργαστηριακές συνθήκες. Μια άλλη πιθανή επέκταση που ενεργοποιεί την λειτουργία των φαρμάκων που επιδρούν στον κυτταρικό κύκλο, όπως το doxorubicin, περιλαμβάνει για την εξέταση της την θέσπιση μιας ανεξάρτητης μεταβλητής $0 < a < T$. Τότε το $n(t,a)$ που δηλώνει τον αριθμό των κυττάρων σε χρόνο t που βρίσκονται στην θέση a του κύκλου τους και το $N(t)$ που δηλώνει τον συνολικό αριθμό των κυττάρων στον χρόνο t συσχετίζονται με τον ακόλουθο τύπο:

$$N(t) = \int_0^T n(t,a) da$$

Όπου, όταν δεν υπάρχει θεραπεία το $n(t,a)$ ικανοποιεί την ακόλουθη μερική διαφορική εξίσωση:

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial n}{\partial a} = -\mu_o n - \mu_1 n N$$

Με

$$n(0,a) = n_0(a)$$

Και

$$n(t,0) = \int_0^T \beta(a)n(t,a) da$$

Στις εξισώσεις αυτές οι σταθερές μ_0 και μ_1 αντιπροσωπεύουν τους ρυθμούς φυσιολογικού θανάτου των κυττάρων και του θανάτου λόγω του υπερπληθυσμού αντίστοιχα. Με $\beta(a)$ δηλώνουμε τον ρυθμό πολλαπλασιασμού των κυττάρων στην θέση a του κυτταρικού κύκλου. Τα μοντέλα αυτού του τύπου ονομάζονται ηλικιακά δομημένα μοντέλα και η ανάλυσή τους είναι αρκετά περίπλοκη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : ΜΟΝΟΔΙΑΣΤΑΤΑ ΧΩΡΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΜΗ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΟΓΚΩΝ

3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα πρώτα χωρικά δομημένα μοντέλα ανάπτυξης μη αγγειακών όγκων οφείλονται στους Burton και Greenspan. Τότε οι βιολόγοι επικεντρώνονταν στις επιδράσεις που αλλάζουν λόγω της σύνθεσης του μέσου, που περιβάλλει τους όγκους, που είχαν κατά την ανάπτυξή τους. Κατέγραψαν την ακτίνα των ,περίπου ακτινωτά συμμετρικών , όγκων με την πάροδο του χρόνου ,προσθέτοντας στις μετρήσεις τους , όπου ήταν δυνατόν, πληροφορίες για την έλλειψη οξυγόνου μέσα στους όγκους και την αναλογία των όγκων που ήταν νεκρωτικοί και υποξικοί. Οι υποξικοί όγκοι είναι αυτοί οι οποίοι στερούνται επαρκούς οξυγόνωσης και νεκρωτικοί οι όγκοι που αποτελούνται από νεκρά κύτταρα. Λόγω αυτών των δεδομένων, οι μεταβλητές στα αντίστοιχα μαθηματικά μοντέλα είναι: $R(t)$ η θέση της εξωτερικής ακτίνας του όγκου με την υπόθεση ότι αυτός είναι ακτινωτά συμμετρικός, $c(r,t)$ η συγκέντρωση μέσα στον όγκο ενός ξεχωριστού διαχυτικού χημικού που μπορεί να είναι ένας παράγοντας ανάπτυξης όπως το οξυγόνο, η γλυκόζη ή ένα νέο αντικαρκινικό φάρμακο που εξετάζεται πριν από τις κλινικές δοκιμές, $R_H(t)$ ο γεωμετρικός τύπος του συνόρου που χωρίζει τα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται και τα αδρανή κύτταρα, και τέλος, $R_N(t)$ ο γεωμετρικός τύπος του συνόρου που χωρίζει τα αδρανή και τα νεκρωτικά κύτταρα.

Λόγω του ότι οι όγκοι αλλάζουν σε μέγεθος με την πάροδο του χρόνου, οι τομείς στους οποίους διατυπώνουμε τα μοντέλα που καταλήξαμε επίσης αλλάζουν και θα πρέπει να εξεταστούν σαν ένα μέρος της διαδικασίας επίλυσης. Επομένως, τα μοντέλα που μελετούμε τώρα εμπίπτουν στην ευρύτερη κλάση των προβλημάτων κινούμενων συνόρων.

Στην ενότητα 3.2 παρουσιάζουμε μια γενική μορφή της ομάδας των προβλημάτων κινούμενων συνόρων που χρησιμοποιούμε για την μελέτη της ανάπτυξης των μη αγγειακών όγκων. Στην ενότητα 3.3 δείχνουμε τον τρόπο με τον οποίο, υπό ορισμένες

συνθήκες, τα μοντέλα μπορούν να μετασχηματιστούν σε συστήματα διαφορικών εξισώσεων όμοια σε μορφή με εκείνα της δεύτερης παραγράφου. Στην ενότητα 3.4 , παρουσιάζουμε μερικά αναλυτικά αποτελέσματα για να δείξουμε τι αποκομίσαμε από τα χωρικά δομημένα αυτά μοντέλα, και τέλος ακολουθεί μια συζήτηση των πλεονεκτημάτων και των αδυναμιών των μοντέλων αυτών.

3.2 ΤΟ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ

Τα πιο απλά μοντέλα που περιγράφουν την ανάπτυξη των ακτινωτά συμμετρικών μη αγγειακών όγκων , περιλαμβάνουν εξισώσεις που διέπουν την εξέλιξη ενός διάχυτου, περιορισμένου ρυθμού ανάπτυξης, χημικού $c(r,t)$, την εξωτερική ακτίνα του όγκου $R(t)$, την υποξική ακτίνα $R_H(t)$ και την νεκρωτική ακτίνα $R_N(t)$. Η αρχή της ισορροπίας της μάζας χρησιμοποιείται για να παραχθούν οι εξισώσεις για τα $c(r,t)$ και $R(t)$, ενώ τα $R_H(t)$ και $R_N(t)$ εμφανίζονται όταν η συγκέντρωση του χημικού περνάει γνωστές κατώτατες τιμές.

Συγκέντρωση χημικού $c(r,t)$:

(ρυθμός μεταβολής (ροή λόγω (ρυθμός κατανάλωσης
 συγκέντρωσης χημικού) = διάχυσης) - χημικού)

$$\boxed{\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right) - \Gamma(c, R, R_H, R_N)} \quad (3.18)$$

Ο όρος D υποδηλώνει τον σταθερό συντελεστή διάχυσης του χημικού και ο όρος $\Gamma(c, R, R_H, R_N)$ τον ρυθμό με τον οποίο αυτό καταναλώνεται. Στην πράξη, το $\Gamma(c, R, R_H, R_N)$ θα είναι μια μη γραμμική συνάρτηση που εξαρτάται από την γραμμή των κυττάρων που εξετάζουμε στον όγκο και από το χημικό που μας ενδιαφέρει. Για να δείξουμε την ποιοτική συμπεριφορά του μοντέλου υποθέτουμε ότι το χημικό είναι ένα ζωτικής σημασίας θρεπτικό συστατικό, όπως το οξυγόνο ή η γλυκόζη, και ότι καταναλώνεται με σταθερό ρυθμό Γ από τα πολλαπλασιαζόμενα και τα αδρανή κύτταρα.

Άρα,

$$\Gamma(c, R, R_H, R_N) = \Gamma H(r - R_N)$$

όπου με H δηλώνουμε την βηματική συνάρτηση Heaviside. Η συνάρτηση αυτή

$$\text{ορίζεται ως εξής : } H(x) = \begin{cases} 0, & x < 0 \\ 1, & x \geq 0 \end{cases}$$

Εξωτερική ακτίνα του όγκου $R(t)$:

(ρυθμός μεταβολής όγκου του όγκου) (συνολικός ρυθμός κυτταρικού πολ/σμού) (συνολικός ρυθμός κυτταρικού θανάτου)

=

$$\frac{1}{3} \frac{d}{dt}(R^3) = R^2 \frac{dR}{dt} = \int_0^R S(c, R, R_H, R_N) r^2 dr - \int_0^R N(c, R, R_H, R_N) r^2 dr \quad (3.19)$$

Στην εξίσωση αυτή τα $S(c, R, R_H, R_N)$ και $N(c, R, R_H, R_N)$ δηλώνουν αντίστοιχα τους ρυθμούς κυτταρικού πολλαπλασιασμού και κυτταρικού θανάτου μέσα στον όγκο. Ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων εμφανίζεται στις πλούσιες απο θρεπτικές ουσίες περιοχές, όπου $c_H < c$ ή $R_H < r < R$, στις οποίες εμφανίζεται με ένα ποσοστό ανάλογο της τοπικής συγκέντρωσης c θρεπτικών ουσιών. Στο γενικό ποσοστό κυτταρικού θανάτου συμβάλλουν τόσο η απόπτωση όσο και η νέκρωση, που είναι δύο διαφορετικές διαδικασίες κυτταρικού θανάτου. Η απόπτωση αποτελεί ένα ενδογενές πρόγραμμα κυτταρικής αυτοκτονίας απαραίτητο για την εξάλειψη ανεπιθύμητων κυττάρων και για την διατήρηση της ομοιόστασης των ιστών, και

παίζει ρόλο αντίθετο της μίτωσης στην ρύθμιση του μεγέθους των ιστών. Σχηματίζει όργανα κατά την διάρκεια της μορφογένεσης των θηλαστικών και απομακρύνει τα κύτταρα που είναι ανοσολογικά αντιδρώντα εναντίων του εαυτού τους, καθώς και τα μολυσμένα ή γενετικά αλλοιωμένα των οποίων η ύπαρξη θέτει σε κίνδυνο τον άνθρωπο. Πρόκειται για έναν προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Αντίθετα, η νέκρωση, είναι μια τυχαία παθητική διαδικασία που έχει ως αποτέλεσμα την προοδευτική διάλυση των κυτταρικών δομών. Προκαλείται από παράγοντες εξωτερικούς προς τα κύτταρα και τους ιστούς, όπως μόλυνση, τραύμα κ.τ.λ. Ενώ η απόπτωση συχνά παρέχει οφέλη στον οργανισμό, η νέκρωση είναι σχεδόν πάντα επιζήμια και μπορεί να είναι μοιραία.

Και αυτό γιατί τα κύτταρα που πεθαίνουν λόγω της νέκρωσης δεν στέλνουν χημικά σήματα στο ανοσοποιητικό σύστημα, γεγονός που συμβαίνει στην απόπτωση. Αυτό, αποτρέπει τα κοντινά φαγοκύτταρα να εντοπίσουν και να καταστρέψουν τα νεκρά κύτταρα, προκαλώντας συσσώρευση νεκρών ιστών και κυτταρικών υπολειμμάτων στην περιοχή του κυτταρικού θανάτου που πρέπει να αφαιρεθούν χειρουργικά. Η απόπτωση εμφανίζεται σε ένα σταθερό ποσοστό σε όλο τον όγκο και η νέκρωση ξεκινά στις περιοχές που είναι φτωχές σε θρεπτικές ουσίες, όπου $c < c_N$ ή $r < R_N$.

Έτσι, γράφουμε:

$$S(c, R, R_H, R_N) = s c H(r - R_H) \quad \text{και} \quad N(c, R, R_H, R_N) = s \lambda_A + s \lambda_N H(R_N - r)$$

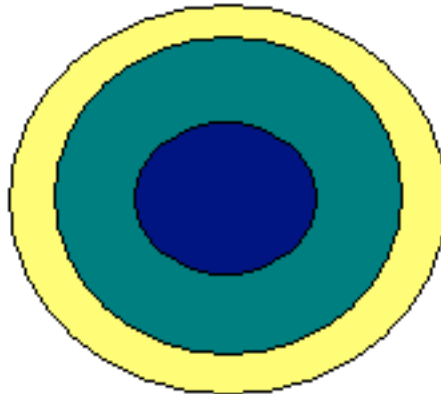
όπου οι s , λ_A και λ_N είναι θετικές σταθερές. Αντικαθιστώντας στην εξίσωση 3.19 το S και το N , προκύπτει :

$$\frac{1}{s} R^2 \frac{dR}{dt} = \int_{R_H}^R c r^2 dr - \frac{1}{3} (\lambda_A R^3 + \lambda_N R_N^3) \quad (3.20)$$

Υποξικά και νεκρωτικά σύνορα $R_H(t)$ και $R_N(t)$:

$$\left. \begin{array}{l} c(r,t) > c_H \quad \forall r \in (0,R) \Rightarrow R_N = R_H = 0 \\ \exists r \in (0,R(t)) \quad \tau.\omega. \quad c_N < c(r,t) \leq c_H \Rightarrow R_N = 0 < R_H < R \\ \quad \mu\epsilon \quad c(R_H,t) = c_H \\ \exists r \in (0,R(t)) \quad \tau.\omega. \quad c(r,t) \leq c_N < c_H \Rightarrow 0 < R_N < R_H < R \\ \quad \mu\epsilon \quad c(R_N,t) = c_N \quad \text{και} \quad c(R_H,t) = c_H \end{array} \right\} (3.21)$$

Στην εξίσωση 3.21 τα εσωτερικά ελεύθερα σύνορα $R_H(t)$ και $R_N(t)$ καθορίζονται σε όρους των κατώτατων ορίων των συγκεντρώσεων των θρεπτικών ουσιών c_H και c_N . Οι σταθερές αυτές δηλώνουν αντίστοιχα την ελάχιστη συγκέντρωση θρεπτικών ουσιών, στην οποία ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός μπορεί να εμφανιστεί και την μέγιστη συγκέντρωση στην οποία εμφανίζεται η νέκρωση. Στο σχήμα που ακολουθεί παρουσιάζουμε ένα διάγραμμα για να απεικονίσουμε την δομή ενός καλά αναπτυγμένου μη αγγειακού όγκου που περιέχει ένα νεκρωτικό πυρήνα και μια υποξική περιοχή.



Σχηματικό διάγραμμα ενός πλήρους ανεπτυγμένου μη αγγειακού όγκου. Η μπλε κεντρική περιοχή αναπαριστά τον νεκρωτικό πυρήνα, ο μεσαίος δακτύλιος αναπαριστά την υποξική περιοχή και ο εξωτερικός δακτύλιος αναπαριστά την περιοχή του πολλαπλασιασμού των κυττάρων.

Τέλος, θέτουμε τις ακόλουθες συνοριακές και αρχικές συνθήκες για τις εξισώσεις του μοντέλου:

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial r} &= 0 && \text{για } r = 0 \\ c &= c_{\infty} && \text{για } r = R(t) \\ c, \frac{\partial c}{\partial r} &&& \text{συνεχρη στα } r = R_H(t) \text{ και } r = R_N(t) \\ c(r, 0) &= c_0(r), R(t = 0) = R_0 \end{aligned} \right\} \quad (3.22)$$

Στις εξισώσεις αυτές, το c_{∞} είναι η σταθερή συγκέντρωση θρεπτικών ουσιών εξωτερικά του όγκου, το $c_0(r)$ είναι η αρχική διανομή των θρεπτικών ουσιών μέσα στον όγκο όταν $R = R_0$. Κατά συνέπεια, απαιτούμε συμμετρία της κατανομής θρεπτικών ουσιών για $r = 0$, ορίζουμε την συγκέντρωση των θρεπτικών ουσιών στο εξωτερικό σύνορο του όγκου και περιγράφουμε την αρχική συγκέντρωση και την ακτίνα του όγκου.

Αδιαστατοποίηση

Πριν συνεχίσουμε την ανάλυση των εξισώσεων του μοντέλου, πρέπει να τις ανασχηματίσουμε με όρους αδιάστατων μεταβλητών. Δηλώνουμε με C , X και T τις τυπικές συγκεντρώσεις θρεπτικών ουσιών, την κλίμακα του μήκους και την κλίμακα του χρόνου αντίστοιχα και εισάγουμε τις ακόλουθες αδιάστατες μεταβλητές

$$c^* = \frac{c}{C}, \quad r^* = \frac{r}{X}, \quad t^* = \frac{t}{T}, \quad R^* = \frac{R}{X}, \quad R_H^* = \frac{R_H}{X}, \quad R_N^* = \frac{R_N}{X}$$

Γράφουμε το μοντέλο μας με βάση τις αδιάστατες μεταβλητές και προκύπτει:

$$\frac{\partial c^*}{\partial t^*} = \left(\frac{DT}{X^2} \right) \frac{1}{r^{*2}} \frac{\partial}{\partial r^*} \left(r^{*2} \frac{\partial c^*}{\partial r^*} \right) - \Gamma TH (r^* - R_N^*)$$

$$R^{*2} \frac{dR^*}{dt^*} = \int_0^{R^*} \left\{ sTCc^* H(r^* - R_N^*) - sT\lambda_A - sT\lambda_N H(R_N^* - r^*) \right\} r^{*2} dr^*$$

Έως τώρα η επιλογή της κλίμακας των (C, X, T) παραμένει απροσδιόριστη. Βασίζουμε την επιλογή των C και X σε τυπικές πειραματικές μετρήσεις. Για παράδειγμα, αν το οξυγόνο είναι η θρεπτική ουσία που μας ενδιαφέρει τότε $C \sim 10\%$ και για μη αγγειακό όγκο, $X \sim 1mm$. Σημειώνουμε ότι υπάρχουν πολλές κλίμακες χρόνου στις εξισώσεις του μοντέλου. Ειδικότερα,

- Η κλίμακα του χρόνου για την διάχυση θρεπτικών ουσιών, $\frac{X^2}{D}$
- Η κλίμακα του χρόνου για τον διπλασιασμό του όγκου, $\frac{1}{sC}$
- Η κλίμακα του χρόνου για την κατανάλωση θρεπτικών ουσιών, $\frac{1}{\Gamma}$

Στην πράξη, οι εκτιμώμενες πειραματικές παράμετροι δείχνουν ότι

$$\left(\frac{X^2}{D}, \text{ σε λεπτά ή ώρες} \right) \ll \left(\frac{1}{sC}, \text{ σε εβδομάδες} \right)$$

Επειδή θέλουμε να προσομοιώσουμε τις αλλαγές στην χωρική δομή του όγκου, εστιάζουμε την προσοχή μας στην μεγαλύτερη χρονική κλίμακα, επιλέγοντας:

$$T = \frac{1}{sC}$$

Στην συνέχεια, δημιουργούμε την ακόλουθη σχεδόν σταθερή υπόθεση στην εξίσωση των θρεπτικών ουσιών:

$$O(\Gamma) = O\left(\frac{D}{X^2}\right) \gg O(T^{-1})$$

Άρα,
$$0 = \frac{1}{r^{*2}} \frac{\partial}{\partial r^*} \left(r^{*2} \frac{\partial c^*}{\partial r^*} \right) - \Gamma^* H(r^* - R_N^*),$$

όπου
$$\Gamma^* = \frac{\Gamma X^2}{D} \sim O(1)$$

Δηλώνουμε τώρα πλήρως τις αδιαστατοποιημένες εξισώσεις:

$$0 = \frac{1}{r^{*2}} \frac{\partial}{\partial r^*} \left(r^{*2} \frac{\partial c^*}{\partial r^*} \right) - \Gamma^* H(r^* - R_N^*)$$

$$R^{*2} \frac{dR^*}{dt^*} = \int_0^{R^*} \left\{ c^* H(r^* - R_N^*) - \lambda_A^* - \lambda_N^* H(R_N^* - r^*) \right\} r^{*2} dr^*$$

$$R_H^* = 0 \text{ αν } c^* > c_H^* \forall r, \text{ διαφορετικά } c^*(R_H^*, t^*) = c_H^*$$

$$R_N^* = 0 \text{ αν } c^* > c_N^* \forall r, \text{ διαφορετικά } c^*(R_N^*, t^*) = c_N^*$$

$$\frac{\partial c^*}{\partial r^*} = 0 \text{ στο } r^* = 0$$

$$c^* = c_\infty^* \text{ στο } r^* = R^*$$

$$R^*(0) = R_0^*$$

όπου,

$$\Gamma^* = \frac{\Gamma X^2}{D}, \quad \lambda_A^* = \frac{\lambda_A}{C}, \quad \lambda_N^* = \frac{\lambda_N}{C}, \quad c_\infty^* = \frac{c_\infty}{C}, \quad c_H^* = \frac{c_H}{C}, \quad c_N^* = \frac{c_N}{C}$$

Εφεξής, παραλείπουμε το * για ευκολία. Προσέχουμε ότι, επιλέγοντας $C = c_\infty$, θα μπορούσαμε να έχουμε εξαλείψει τον όρο c_∞ από τις εξισώσεις του μοντέλου. Επειδή θέλουμε όμως να εξετάσουμε την επίδραση του c_∞ , επιλέγουμε να διατηρήσουμε το c_∞ ως μια ρητή παράμετρο του μοντέλου. Για παρόμοιους λόγους, επιλέγουμε να μην διαβαθμίσουμε τα μήκη με R_0 .

3.3 ΑΠΛΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ

Χρησιμοποιώντας τους τύπους που εμφανίζονται στις εξισώσεις του μοντέλου μας, μπορούμε να κατασκευάσουμε αναλυτικές εκφράσεις για το c συναρτήσεων των R, R_H και R_N , καθώς και αλγεβρικές εξισώσεις που ορίζουν τα ελεύθερα σύνορα R_H και R_N συναρτήσεων του R . Η εξέλιξη του $R(t)$ εξαρτάται από μια μη γραμμική διαφορική εξίσωση. Σε οποιοδήποτε δοσμένο χρόνο, η μορφή αυτών των συσχετισμών εξαρτάται από την τρέχουσα τιμή του $R(t)$, η οποία δείχνει εάν ο όγκος εμπεριέχει περιοχές όπου εμφανίζεται υποξία ή νέκρωση.

Όταν $0 < R^2(t) < 6(c_\infty - c_H) / \Gamma$, είναι δυνατόν να δείξουμε ότι

$$c(r,t) = c_\infty - \frac{\Gamma}{6}(R^2 - r^2)$$

$$\frac{dR}{dt} = \frac{R}{3} \left(c_\infty - \frac{\Gamma R^2}{15} - \lambda_A \right) \quad (3.23)$$

$$\text{με } R_N = 0 = R_H$$

Άρα, για αυτή την έκταση του R , ο όγκος περιέχει μόνο πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα.

$$\text{Όταν } 6(c_\infty - c_H)/\Gamma < R^2(t) < 6(c_\infty - c_N)/\Gamma$$

$$\text{έχουμε } c(r,t) = c_\infty - \frac{\Gamma}{6}(R^2 - r^2)$$

$$\frac{dR}{dt} = \frac{R}{3} \left[\left(c_\infty - \frac{\Gamma R^2}{6} \right) \left(1 - \frac{R_H^3}{R^3} \right) + \frac{\Gamma R^2}{10} \left(1 - \frac{R_H^5}{R^5} \right) - \lambda_A \right] \quad (3.24)$$

$$\text{με } R_N = 0 \text{ και } R_H^2 = R^2 - \frac{6}{\Gamma}(c_\infty - c_H) \quad (3.25)$$

Άρα, για αυτή την έκταση του R , ο όγκος περιέχει μια αδρανή ή υποξική περιοχή που περιβάλλεται από έναν εξωτερικό δακτύλιο πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων.

Όταν $6(c_\infty - c_N)/\Gamma < R^2$ είναι δυνατόν να δείξουμε ότι

$$c(r,t) = \begin{cases} c_N & 0 < r < R_N \\ c_N + \Gamma(r - R_N)^2(r + 2R_N)/6r & R_N < r < R \end{cases}$$

$$\frac{dR}{dt} = \frac{R}{3} \left[c_N \left(1 - \frac{R_H^3}{R^3} \right) - \left(\lambda_A + \lambda_N \frac{R_N^3}{R^3} \right) \right] \quad (3.26)$$

$$+ \frac{\Gamma R^3}{6} \left[\frac{1}{5} \left(1 - \frac{R_H^5}{R^5} \right) - \frac{R_N^2}{R^2} \left(1 - \frac{R_H^3}{R^3} \right) + \frac{R_N^3}{R^3} \left(1 - \frac{R_H^2}{R^2} \right) \right] \quad (3.27)$$

$$\text{με} \quad \left(1 - \frac{R_N}{R}\right)^2 \left(1 + \frac{2R_N}{R}\right) = \frac{6}{\Gamma R^2} (c_\infty - c_N) \quad (3.28)$$

$$\text{και} \quad \left(1 - \frac{R_N}{R_H}\right)^2 \left(1 + \frac{2R_N}{R_H}\right) = \frac{6}{\Gamma R_H^2} (c_H - c_N) \quad (3.29)$$

Στην περίπτωση αυτή, ο όγκος είναι πλήρως αναπτυγμένος και περιέχει ένα κεντρικό νεκρωτικό πυρήνα, μια υποξική στεφάνη στην μέση και έναν εξωτερικό δακτύλιο πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων.

Στην επόμενη ενότητα χρησιμοποιούμε τα προηγούμενα αποτελέσματα για να κάνουμε μερικές προβλέψεις για την ανάπτυξη του όγκου. Εξετάζουμε τον τρόπο με τον οποίο η χωρική δομή του όγκου επηρεάζεται από τις παραμέτρους του μοντέλου, όπως είναι ο ρυθμός κατανάλωσης θρεπτικών ουσιών από τα κύτταρα του όγκου και οι οριακές συγκεντρώσεις στις οποίες αρχίζει να εμφανίζεται η αδρανειακή κατάσταση των κυττάρων και η νέκρωση τους. Παρατηρούμε ότι παραγωγίζοντας ως προς τον χρόνο τις αλγεβρικές εκφράσεις για το R_H και το R_N , το μοντέλο μας μπορεί να μετατραπεί σε συστήματα ζευγών διαφορικών εξισώσεων, τα οποία είναι παρόμοια σε μορφή με εκείνα που μελετήσαμε στο κεφάλαιο 2. Για παράδειγμα, αν $6(c_\infty - c_H)/\Gamma < R^2 < 6(c_\infty - c_H)/\Gamma$ τότε παίρνουμε τις ακόλουθες διαφορικές εξισώσεις για το $R(t)$ και το $R_H(t)$:

$$\frac{dR}{dt} = \frac{R}{3} \left[\left(c_\infty - \frac{\Gamma R^2}{6} \right) \left(1 - \frac{R_H^3}{R^3} \right) + \frac{\Gamma R^2}{10} \left(1 - \frac{R_H^5}{R^5} \right) - \lambda_A \right]$$

$$\frac{dR_H}{dt} = \frac{R}{R_H} \frac{dR}{dt}$$

Επειδή $0 < R_H < R$, συμπεραίνουμε ότι $\left| \frac{dR_H}{dt} \right| > \left| \frac{dR}{dt} \right|$, δηλαδή, εάν ο όγκος περιέχει μια αδρανή περιοχή $R_H(t)$ εξελίσσεται ταχύτερα από το $R(t)$. Παρατηρούμε επίσης

ότι όταν η εξωτερική ακτίνα του όγκου διαστέλλεται , δηλαδή $\frac{dR}{dt} > 0$, το ίδιο συμβαίνει και στο σύνορο της περιοχής της αδράνειας.

3.4 ΠΡΟΒΛΕΨΕΙΣ ΤΩΝ ΜΟΝΤΕΛΩΝ

Θέτοντας $d/dt = 0$ στην εξίσωση 3.23, συμπεραίνουμε ότι ο όγκος θα εξελιχθεί σε μια σταθερή κατάσταση, όπου δεν θα υπάρχουν αδρανή και νεκρά κύτταρα, και έχει $R^2 = 15(c_\infty - \lambda_A)/\Gamma$ υπό την προϋπόθεση ότι αυτή είναι μια έγκυρη λύση, δηλαδή, δεν έχει αρχίσει η αδράνεια των κυττάρων. Σε αυτή την περίπτωση ισχύει $c > c_H \forall r \in (0, R)$. Χρησιμοποιώντας την έκφραση για την συγκέντρωση θρεπτικών ουσιών, μπορούμε να δείξουμε ότι αυτό θα συμβαίνει όταν

$$c_\infty - c_H > \frac{5}{2}(c_\infty - \lambda_A)$$

Η ανισότητα αυτή δείχνει τον τρόπο με τον οποίο οι ρυθμοί πολλαπλασιασμού και απόπτωσης των κυττάρων του όγκου πρέπει να είναι αλληλένδετοι στον όγκο, ο οποίος σε ισορροπία δεν εμφανίζει ούτε αδράνεια ούτε νέκρωση.

Μέσω της εξίσωσης 3.23 είναι δυνατόν να δείξουμε ότι ο όγκος του όγκου $V(t) = \frac{4\pi R^3(t)}{3}$ ικανοποιεί τον ακόλουθο νόμο ανάπτυξης:

$$\frac{dV}{dt} = V \left[c_\infty - \lambda_A - \frac{\Gamma}{15} \left(\frac{3V}{4\pi} \right)^{2/3} \right]$$

ή ισοδύναμα,

$$\frac{dV}{dt} = \frac{kV}{a} \left[1 - \left(\frac{V}{\theta} \right)^a \right]$$

$$\text{όπου, } a = \frac{2}{3}, \quad k = \frac{2}{3}(c_\infty - \lambda_A), \quad \theta = \frac{4\pi}{3} \left[\frac{15}{\Gamma} (c_\infty - \lambda_A) \right]^{3/2}$$

Το αποτέλεσμα αυτό δείχνει πως τα χωρικά δομημένα μοντέλα που εξετάζουμε, σχετίζονται με τα χωρικά κατά μέσο όρο μοντέλα του κεφαλαίου 2 και γενικά πως η ανάπτυξη ενός ομοιόμορφα πολλαπλασιαζόμενου όγκου μπορεί να περιγραφεί από το μοντέλο 3 του δευτέρου κεφαλαίου. Κάνοντας την σύγκριση αυτή μεταξύ των δύο μοντέλων, μπορούμε επίσης να δούμε τον τρόπο με τον οποίο οι τοπικές παράμετροι, που είναι συναφής με το χωρικά δομημένο μοντέλο, σχετίζονται με τις χωρικά κατά μέσο όρο παραμέτρους που εμφανίζονται στα χωρικά ομοιόμορφα μοντέλα.

Οι όροι της κίνησης που χρησιμοποιούμε είναι σχετικά απλοί και θα πρέπει να αντικατασταθούν από πειραματικά προσδιορισμένες συναρτήσεις. Γενικά, οι συναρτήσεις αυτές θα είναι μη γραμμικές και τα μοντέλα που θα προκύψουν δεν θα δέχονται αναλυτικές λύσεις, αλλά θα πρέπει να λυθούν αριθμητικά. Ενώ οι αριθμητικές λύσεις έχουν μεγάλη σημασία, μπορούν να αποκρύψουν τον τρόπο με τον οποίο αλληλεπιδρούν οι διάφοροι μηχανισμοί. Περισσότερα στοιχεία για την συμπεριφορά του συστήματος μπορούν να αποκτηθούν μελετώντας ειδικές περιπτώσεις στις οποίες οι εξισώσεις του μοντέλου απλοποιούνται σημαντικά. Οι τρεις ειδικές περιπτώσεις που θα επικεντρωθούμε είναι οι εξής:

1. Ανάλυση μικρού όγκου ($0 < R \ll 1$)
2. Συμπεριφορά του όγκου κοντά στην έναρξη της νέκρωσης ($0 < R_N \ll R \sim O(1)$)
3. Καλά αναπτυγμένοι όγκοι, με λεπτούς δακτυλίους πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων ($0 < R - R_N \ll 1$)

Για να απλοποιήσουμε την ανάλυση μας υποθέτουμε ότι η μετάβαση από την αδράνεια στην νέκρωση είναι πολύ γρήγορη και άρα $c_H = c_N$ και $R_H = R_N$.

1. Ανάλυση μικρού όγκου, ($0 < R \ll 1$)

Αν $R_N = 0$ και $0 < R \ll 1$ τότε $c \sim c_\infty \forall r \in (0, R)$ και λύνοντας την εξίσωση 3.23 ως προς R , συμπεραίνουμε ότι το $R(t)$ ικανοποιεί την εξίσωση

$$R(t) \sim R(0) \exp\left(\frac{(c_\infty - \lambda_A)^t}{3}\right)$$

Έτσι, όταν ο όγκος είναι μικρός, οι θρεπτικές ουσίες μοιράζονται ομοιόμορφα σε όλο τον όγκο του όγκου και ο ρυθμός ανάπτυξής του εξαρτάται από την αναλογία μεταξύ του ρυθμού απόπτωσης και του ρυθμού πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Ο ρυθμός πολλαπλασιασμού ρυθμίζεται από την συγκέντρωση c_∞ των θρεπτικών ουσιών εξωτερικά του όγκου. Αν $c_\infty < \lambda_A$ τότε δεν παρέχεται στον όγκο αρκετή ποσότητα θρεπτικών ουσιών για την ανάπτυξη του και θα υποτροπιάσει στην γραμμικά σταθερή λύση $R = 0$. Ομοίως, αν $c_\infty > \lambda_A$, τότε αρκετή ποσότητα θρεπτικών ουσιών παρέχεται στον όγκο για την ανάπτυξη του και η τετριμμένη λύση $R = 0$ είναι ασταθής.

2. Συμπεριφορά του όγκου κοντά στην έναρξη της νέκρωσης ($0 < R_N \ll R \sim O(1)$)

Για να μελετήσουμε την συμπεριφορά του όγκου υποθέτουμε ότι

$$R \sim R_0 + \varepsilon R_1 + \varepsilon^2 R_2 \quad \text{και} \quad R_N \sim \varepsilon R_{N1} \quad (\varepsilon \ll 1)$$

Αντικαθιστώντας τις προηγούμενες εκφράσεις στην εξίσωση 3.28 και εξισώνοντας τους συντελεστές του $O(\varepsilon)$ συμπεραίνουμε ότι

$$R_0^2 = \frac{6(c_\infty - c_N)}{\Gamma}, \quad R_1 = 0, \quad R_2 = \frac{3R_{N1}^2}{2R_0}$$

όπου $R = R_0$ όταν αρχίζει η νέκρωση. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι όταν ο νεκρωτικός πυρήνας είναι μικρός, οι χρονικές διακυμάνσεις του $R(t)$ είναι μικρότερες από αυτές του $R_N(t)$. Αντικαθιστώντας τα R_2 και R_N στην εξίσωση 3.26, προκύπτει μια διαφορική εξίσωση για το R_2 η οποία είναι ιδιάζουσα στο όριο όταν $\varepsilon \rightarrow 0$. Χρησιμοποιούμε μια μικρή χρονική κλίμακα $\tau = t / \varepsilon^2$ ώστε να κανονικοποιήσουμε την εξίσωση και έχουμε:

$$R_2(\tau) = R_2(\tau = 0) + R_0 \left(\frac{1}{5}(c_\infty - c_N) - \frac{1}{3}(\lambda_A - c_N) \right) \tau$$

Με την έκφραση αυτή για το $R_2(\tau)$ συμπεραίνουμε ότι ο νεκρωτικός πυρήνας θα συνεχίσει να υπάρχει αν $c_\infty > c_N + 5(\lambda_A - c_N)/3$, διαφορετικά θα εξαφανιστεί σε χρόνο $\tau = \tau^*$ όπου,

$$\tau^* = R_2(\tau = 0) / \left\{ R_0 \left[\frac{1}{5}(c_\infty - c_N) - \frac{1}{3}(\lambda_A - c_N) \right] \right\}$$

Για ένα συγκεκριμένο σύνολο πειραμάτων, και με την συμμετοχή συγκεκριμένης ομάδας κυττάρων του όγκου για την οποία το c_∞ είναι γνωστό, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τα παραπάνω αποτελέσματα για να συσχετίσουμε κάποιες από τις παραμέτρους που καθορίζουν τους ρυθμούς πολλαπλασιασμού και θανάτου των κυττάρων του όγκου. Για παράδειγμα, αν ένα σφαιροειδές περιέχει ένα νεκρωτικό πυρήνα τότε συμπεραίνουμε ότι $c_\infty > c_N + 5(\lambda_A - c_N)/3$. Η πιο πάνω ανάλυση παρέχει επίσης πληροφορίες για τον τρόπο με τον οποίο ο όγκος του όγκου και η χωρική δομή του μεταβάλλονται όταν ο νεκρωτικός πυρήνας είναι πολύ μικρός. Επειδή οι χρονικές διακυμάνσεις στο $R(t)$ είναι αρκετά μικρότερες από αυτές στο $R_N(t)$ ($O(\varepsilon^2)$ παρά $O(\varepsilon)$), συμπεραίνουμε ότι ο νεκρωτικός πυρήνας εξελίσσεται ραγδαία ενώ το ολικό μέγεθος του όγκου παραμένει κατά προσέγγιση σταθερό. Οι προβλέψεις αυτές είναι σύμφωνες με τις ανεξάρτητες πειραματικές παρατηρήσεις πολυκυτταρικών σφαιροειδών που αναπτύσσονται στο εργαστήριο.

3. Καλά αναπτυγμένοι όγκοι με λεπτούς δακτυλίους πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων ($R - R_N \ll 1$)

Υποθέτουμε την σχέση του R με το R_N :

$$R - R_N = \delta R_{N1} + O(\delta^2)$$

όπου η μικρή παράμετρος $0 < \delta \ll 1$ χαρακτηρίζει το πλάτος του δακτυλίου που περιέχει τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα. Αντικαθιστώντας την έκφραση αυτή στην εξίσωση 3.28 και εξισώνοντας στους μηδενικούς συντελεστές του $O(\delta)$ συμπεραίνουμε ότι:

$$c_\infty - c_N \sim \frac{\Gamma}{2} (\delta R_{N1})^2 = \frac{\Gamma}{2} (R - R_N)^2$$

και

$$\frac{dR}{dt} = -\frac{1}{3} (\lambda_A + \lambda_N) R + \delta (c_N + \lambda_N) R_{N1} + O(\delta)^2$$

Λύνοντας ως προς $R(t)$ συνεπάγεται ότι:

$$R(t) \rightarrow R_\infty \equiv \frac{3\delta (c_N + \lambda_N) R_{N1}}{(\lambda_A + \lambda_N)} \quad \text{όταν } t \rightarrow \infty$$

Θεωρώντας ότι $c_N, R_{N1} \sim O(1)$, βλέπουμε ότι $R_\infty \sim O(\delta / (\lambda_A + \lambda_N))$. Ειδικότερα, αν οι πειραματικές μετρήσεις της ακτίνας του όγκου σε ισορροπία δείχνουν ότι $R_\infty \sim O(1)$, τότε συμπεραίνουμε ότι $\lambda_A + \lambda_N \sim O(\delta)$.

Συνδυάζοντας τα παραπάνω αποτελέσματα καταλήγουμε στο γεγονός ότι υπάρχουν δύο απαραίτητες συνθήκες για την κατανόηση της πλήρους ανάπτυξης μη αγγειακών όγκων που χαρακτηρίζονται από λεπτούς δακτυλίους πολλαπλασιασμού και έχουν

$$R_\infty \sim O(1), \quad c_\infty = c_N + O(\delta), \quad \lambda_A + \lambda_N \sim O(\delta)$$

Οι περιορισμοί για τα λ_A και λ_N είναι ειδικοί για τα κύτταρα του όγκου, ενώ ο περιορισμός για το c_∞ μπορεί να κατανοηθεί επιλέγοντας κατάλληλη εξωτερική συγκέντρωση θρεπτικών ουσιών.

3.5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα μοντέλα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να προσδιορίσουμε τις συνθήκες κάτω από τις οποίες ένας όγκος θα αναπτυχθεί σε μια κατάσταση ισορροπίας και να δείξουμε τον τρόπο με τον οποίο το μέγεθος, η χωρική δομή και η σταθερότητα σε χρονοεξαρτώμενες διαταραχές εξαρτώνται από κάποιες φυσικές παραμέτρους όπως η συγκέντρωση των εξωτερικά παρεχόμενων θρεπτικών ουσιών c_∞ . Το μοντέλο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη των συνθηκών κάτω από τις οποίες κάποιες διαμορφώσεις ισορροπίας μπορούν να κατανοηθούν. Για παράδειγμα, μια απαραίτητη συνθήκη ώστε να υπάρξει στον όγκο ο λεπτός δακτύλιος των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων είναι ότι θα πρέπει η συγκέντρωση θρεπτικών ουσιών στο εξωτερικό του όγκου να είναι περίπου ίση με αυτήν στην οποία ξεκινάει η νέκρωση, δηλαδή $c_\infty \approx c_N$.

Υπάρχουν πολλοί τρόποι για περαιτέρω ανάλυση του μοντέλου που παρουσιάσαμε. Για παράδειγμα, θα μπορούσαμε να χρησιμοποιήσουμε πειραματικά καθορισμένες συναρτήσεις για τους ρυθμούς πολλαπλασιασμού, απόπτωσης και νέκρωσης των κυττάρων. Επίσης, θα μπορούσαμε να συμπεριλάβουμε πρόσθετες εξισώσεις διάχυσης για την περιγραφή της συμπεριφοράς άλλων παραγόντων ανάπτυξης που διαχέονται και μπορεί να υπάρχουν στο περιβάλλον του όγκου. Τα χημικά αυτά, που παρέχονται εξωτερικά ή από κάποια κύτταρα του όγκου, μπορούν να βοηθήσουν ή να εμποδίσουν την ανάπτυξη του όγκου. Για παράδειγμα, υποπροϊόντα της διαδικασίας αποσύνθεσης ενός κυττάρου που συνοδεύεται από την νέκρωση, πιστεύεται ότι εμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Μια επέκταση που παρέχει μια πιο απλοϊκή περιγραφή της ανάπτυξης του αγγειακού όγκου περιλαμβάνει μια κατανεμημένη πηγή θρεπτικών ουσιών στο εξωτερικό τμήμα του όγκου. Η κατανεμημένη πηγή σημαίνει ότι οι θρεπτικές ουσίες μπορεί να παρέχονται στον όγκο είτε από ανταλλαγή με το αγγειακό του σύστημα είτε από διάχυση κατά μήκους του εξωτερικού συνόρου του όγκου. Δεδομένου ότι οι μη αγγειακοί όγκοι είναι συνήθως ακτινωτά συμμετρικοί και οι αγγειακοί έχουν μη ομαλά (fractal), σύνορα,

είναι φυσικό να αναρωτηθούμε αν η αλλαγή της μορφολογίας προέρχεται από την ανομοιόμορφη κατανομή των αιμοφόρων αγγείων που συνοδεύουν την διαδικασία δημιουργίας αγγείων ή αν οι ακτινωτά συμμετρικοί μη αγγειακοί όγκοι είναι από μόνοι τους ασταθείς σε ασύμμετρες διαταραχές. Παρόλο που τα χωρικά δομημένα μοντέλα που παρουσιάζονται στο κεφάλαιο αυτό δεν επιδέχονται τέτοια ανάλυση, στο επόμενο κεφάλαιο δείχνουμε τον τρόπο με τον οποίο μπορούν να επεκταθούν ώστε να απαντήσουν στο ερώτημα που θέσαμε.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : ΜΗ ΣΥΜΜΕΤΡΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΜΗ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΟΓΚΩΝ

4.1 Εισαγωγή

Στο κεφάλαιο αυτό δείχνουμε τον τρόπο με τον οποίο τα μονοδιάστατα μοντέλα της ανάπτυξης μη αγγειακών όγκων που περιγράψαμε νωρίτερα μπορούν να τροποποιηθούν ώστε να μελετήσουμε την ανάπτυξη του όγκου σε δύο και τρεις διαστάσεις. Η προσέγγιση που θα εφαρμόσουμε περιλαμβάνει νέες μεταβλητές που περιγράφουν την τοπική ταχύτητα και την πίεση των κυττάρων μέσα στον όγκο. Υποθέτουμε ότι ο όγκος είναι ασυμπίεστος και δεν περιέχει τρύπες ή κενά. Τότε, ο πολλαπλασιασμός και ο θάνατος των κυττάρων θα δημιουργήσουν χωρικές μεταβολές στην πίεση μέσα στον όγκο με αποτέλεσμα την κίνηση των κυττάρων. Τα κύτταρα μέσα στον όγκο κινούνται από τις περιοχές υψηλής πίεσης, όπου υπάρχει κυτταρικός πολλαπλασιασμός, σε περιοχές χαμηλότερης πίεσης, όπου υπάρχει κυτταρικός θάνατος. Στην ενότητα αυτή, θα παρουσιάσουμε επίσης τις επιδράσεις της επιφανειακής τάσης. Τέτοιες περιοριστικές δυνάμεις συγκρατούν την συμπίεση του όγκου και εξουδετερώνουν την δύναμη που προκαλείται από τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

Στην ενότητα 4.2 παρουσιάζουμε το μοντέλο που μελετάμε και στην ενότητα 4.3 , δείχνουμε τον τρόπο με τον οποίο το μοντέλο μας απλοποιείται στα μονοδιάστατα μοντέλα του προηγούμενου κεφαλαίου, όταν η ανάπτυξη θεωρείται μονοδιάστατη. Στην ενότητα 4.4, ερευνούμε χρησιμοποιώντας την γραμμική ανάλυση σταθερότητας, την σταθερότητα των ακτινωτά συμμετρικών αποτελεσμάτων στις διαταραχές που σπάνε την συμμετρία. Τέλος, στην τελευταία ενότητα παρουσιάζουμε μια σύντομη περιγραφή των αδυναμιών και των δυνατοτήτων των μοντέλων αυτών.

4.2 Εξισώσεις του μοντέλου

Παρουσιάζουμε το μαθηματικό μας μοντέλο σε αδιάστατη μορφή. Για απλότητα, υποθέτουμε ότι δεν υπάρχει νέκρωση των κυττάρων μέσα στον όγκο, δηλαδή, ο όγκος είναι τόσο μικρός που όλα τα κύτταρα του είναι πλούσια σε θρεπτικά συστατικά και πολλαπλασιάζονται. Οι φυσικές μεταβλητές που χρησιμοποιούμε είναι η συγκέντρωση θρεπτικών ουσιών $c(r,t)$, η ταχύτητα των κυττάρων $v(r,t)$ και η πίεση $p(r,t)$. Ο γεωμετρικός τόπος του συνόρου του όγκου είναι η επιφάνεια $\Gamma(r,t)=0$. Η σχέση μεταξύ των c , v και p παρουσιάζεται από το ακόλουθο σύστημα μερικών διαφορικών εξισώσεων:

$$\boxed{0 = \nabla^2 c - \Gamma} \quad (4.30)$$

$$\nabla \cdot v = -\mu \nabla^2 p = S(c) - N(c) \equiv c - \lambda_A \quad (4.31)$$

$$v = -\mu \nabla p \quad (4.32)$$

Η εξίσωση 4.30 είναι η επέκταση σε περισσότερες από μια διαστάσεις της εξίσωσης διάχυσης που χρησιμοποιήσαμε στο 3 κεφάλαιο και εκφράζει την ισορροπία μάζας μέσα στον όγκο όταν τον βλέπουμε σαν ασυμπίεστο υγρό. Για να ενισχύσουμε την ομοιότητα με τα μοντέλα της προηγούμενης μεθόδου, χρησιμοποιούμε τους ίδιους ρυθμούς πολλαπλασιασμού και θανάτου των κυττάρων. Αντιμετωπίζουμε τον όγκο ως ένα πορώδες μέσο και ως εκ τούτου χρησιμοποιούμε τον νόμο του Henry Darcy (4.32), ο οποίος περιγράφει την ροή ενός υγρού σε ένα πορώδες μέσο. Με τον τρόπο αυτό συσχετίζουμε την ταχύτητα των κυττάρων που κινούνται σε όλο τον όγκο με την πίεση. Η σταθερά της αναλογικότητας μ δηλώνει την ευαισθησία των κυττάρων στις κλίσεις της πίεσης.

Εξισώνω τις παραπάνω εκφράσεις (4.30) και (4.31) με σκοπό την απαλοιφή του v από τις εξισώσεις του μοντέλου.

Άρα,

$$\boxed{0 = \mu \nabla^2 p + (c - \lambda_A)} \quad (4.33)$$

Εφαρμόζουμε τις ακόλουθες οριακές και αρχικές συνθήκες στις προηγούμενες εξισώσεις:

$$\boxed{c = c_\infty, \quad p = \gamma \kappa \quad \text{στο} \quad \Gamma(r,t) = 0} \quad (4.34)$$

$$\boxed{\frac{\partial c}{\partial r} = \frac{\partial p}{\partial r} = 0 \quad \text{στο} \quad r = 0} \quad (4.35)$$

Στην εξίσωση 4.34, τα c_∞ και $p_\infty = 0$ είναι η σταθερή συγκέντρωση θρεπτικών ουσιών και πίεσης αντίστοιχα εκτός του όγκου, $\gamma \geq 0$ είναι ο συντελεστής επιφανειακής τάσης και κ είναι η μέση καμπυλότητα του συνόρου του όγκου.

Έτσι, οι εξισώσεις 4.34 δηλώνουν ότι η συγκέντρωση θρεπτικών ουσιών είναι συνεχής στο σύνορο του όγκου και ότι υπάρχει ένα άλμα ασυνέχειας στην πίεση. Αυτό το άλμα είναι ανάλογο με την καμπυλότητα το συνόρου και διαδραματίζει τον ρόλο μιας δύναμης επιφανειακής τάσης η οποία διατηρεί την συμπάγεια του όγκου. Οι συνθήκες στην έκφραση 4.35 εγγυώνται ότι το c και το p παρουσιάζουν ένα ομαλό μέγιστο στο 0, δηλαδή δεν υπάρχουν κορυφές στο σημείο αυτό.

Για την ολοκλήρωση του μοντέλου μένει να προσδιορίσουμε τον τρόπο με τον οποίο εξελίσσεται το σύνορο του όγκου $\Gamma(r,t) = 0$. Λόγω του ότι στην ενότητα αυτή έχουμε εστιάσει στην σφαιρική γεωμετρία γράφουμε $r = (r,\theta)$ και παραμετροποιούμε το σύνορο του όγκου με τον ακόλουθο τρόπο:

$$\Gamma(r,t) = 0 = r - R(\theta,t)$$

Έστω ότι το σύνορο κινείται με την τοπική ταχύτητα των κυττάρων, τότε:

$$\boxed{\frac{\partial R}{\partial t} = v \cdot n = -\mu \nabla p \cdot n} \quad \mu\epsilon \quad \boxed{R(\theta,0) = R_0(\theta)} \quad (4.36)$$

όπου το n αντιπροσωπεύει το κανονικό μοναδιαίο διάνυσμα με φορά προς τα έξω στο σύνορο του όγκου και το $\Gamma(r,0)=0$ είναι ο αρχικός γεωμετρικός τόπος του συνόρου του όγκου.

4.3 Ακτινωτά συμμετρικές λύσεις του μοντέλου

Σε ακτινωτή συμμετρία $c = c(r,t)$, $p = p(r,t)$ και $r = R(t)$ στο σύνορο του όγκου και οι εξισώσεις του μοντέλου γίνονται:

$$0 = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right) - \Gamma$$

$$0 = \frac{\mu}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial p}{\partial r} \right) + (c - \lambda_A)$$

$$\frac{dR}{dt} = -\mu \frac{\partial p}{\partial r} \Big|_{r=R(t)}$$

Ολοκληρώνοντας την εξίσωση για το p μια φορά ως προς r και λαμβάνοντας υπόψιν τις προηγούμενες συνοριακές συνθήκες συμπεραίνουμε ότι:

$$-\mu \frac{\partial p}{\partial r} = \frac{1}{r^2} \int_0^r (c - \lambda_A) p^2 dp$$

όπου για $r = R$ και με βάση την $\frac{dR}{dt} = -\mu \frac{\partial p}{\partial r} \Big|_{r=R(t)}$ συνεπάγεται ότι :

$$\boxed{R^2 \frac{dR}{dt} = \int_0^R (c - \lambda_A) r^2 dr}$$

Η έκφραση αυτή για το $R(t)$ είναι ισοδύναμη με την εξίσωση 3.19 της τρίτης παραγράφου για $R_N = 0$ και δείχνει ότι το παρόν μοντέλο μετατρέπεται στο κανονικό μοντέλο για ακτινωτή συμμετρία.

Όπως και στο κεφάλαιο 3, μπορούμε να ολοκληρώσουμε τις εξισώσεις για c και p και παίρνουμε τις ακόλουθες εκφράσεις για την συγκέντρωση θρεπτικών ουσιών και για την κατανομή της πίεσης σε σχέση με το $R(t)$.

$$c(r,t) = c_\infty - \frac{\Gamma}{6} (R^2 - r^2)$$

$$p(r,t) = \frac{\gamma}{R} - \frac{\Gamma}{120\mu} (R^2 - r^2)^2 + \frac{1}{6\mu} \left(c_\infty - \lambda_A - \frac{\Gamma R^2}{15} \right) (R^2 - r^2)$$

$$\frac{dR}{dt} = \frac{R}{3} \left(c_\infty - \lambda_A - \frac{\Gamma R^2}{15} \right)$$

Στην επόμενη ενότητα ερευνούμε τι θα συμβεί αν αυτές οι ακτινωτά συμμετρικές λύσεις υποβληθούν σε μικρές διαταραχές που σπάνε την συμμετρία έτσι ώστε για παράδειγμα

$$c \sim c_0(r,t) + \varepsilon c_1(r,\theta,t) \quad \text{όπου} \quad \varepsilon \ll 1$$

Όπως και στην γραμμική ανάλυση σταθερότητας του τρίτου κεφαλαίου, ο στόχος μας είναι να προσδιορίσουμε τις συνθήκες κάτω από τις οποίες οι διαταραχές αυτές

αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου και τις συνθήκες υπό τις οποίες οι διαταραχές υποτροπιάζουν.

4.4 Γραμμική ανάλυση σταθερότητας

Για να ελαχιστοποιήσουμε την πολυπλοκότητα της ανάλυσης, υποθέτουμε ότι η ακτινωτά συμμετρική λύση έχει διαμορφωθεί έτσι ώστε

$$(c_0, p_0, R_0) = (c_0(r), p_0(r), R_0)$$

όπου, από την προηγούμενη ενότητα έχουμε:

$$c_0 = c_\infty - \frac{\Gamma}{6}(R_0^2 - r^2)$$

$$p_0 = \frac{\gamma}{R_0} - \frac{s\Gamma}{120\mu}(R_0^2 - r^2)^2$$

και
$$R_0^2 = \frac{15}{\Gamma}(c_\infty - \lambda_A) \quad (4.37)$$

Καθορίζουμε την αντίδραση σε διαταραχές που σπάνε την συμμετρία θεσπίζοντας μια μικρή παράμετρο $\varepsilon \ll 1$ και ψάχνοντας λύσεις στις εξισώσεις 4.30, 4.33, 4.34, 4.35, 4.36 της μορφής:

$$c \sim c_0(r) + \varepsilon c_1(r, \theta, t)$$

$$p \sim p_0(r) + \varepsilon p_1(r, \theta, t)$$

$$R \sim R_0 + \varepsilon R_1(\theta, t)$$

Αντικαθιστώντας τις προηγούμενες λύσεις στις παραπάνω εξισώσεις και εξισώνοντας τους συντελεστές του $O(\varepsilon)$ συμπεραίνουμε για τα (c_1, p_1, R_1) ότι:

$$0 = \nabla^2 c_1 = \nabla^2 p_1 + c_1 \quad (4.38)$$

$$\frac{\partial R_1}{\partial t} = -\mu \left[\frac{\partial p_1}{\partial r} + R_1 \frac{d^2 p_0}{dr^2} \right]_{r=R_0} \quad (4.39)$$

$$\mu \varepsilon \quad \frac{\partial c_1}{\partial r} = \frac{\partial p_1}{\partial r} = 0 \quad \text{στο} \quad r = 0 \quad (4.40)$$

$$c_1 = -R_1 \frac{dc_0}{dr} \Big|_{r=R_0} \quad (4.41)$$

$$p_1 = -R_1 \frac{dp_0}{dr} \Big|_{r=R_0} - \frac{\gamma}{R_0^2} (2R_1 + L(R_1))_{r=R_0} \quad (4.42)$$

$$R_1(\theta, 0) = R_{10}(\theta) \quad (4.43)$$

Στην εξίσωση 4.42 δηλώνουμε με $L(\cdot)$ τον εξαρτώμενο από το θ παράγοντα του μετασχηματισμού Laplace:

$$\nabla^2 f(r, \theta) = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial f}{\partial r} \right) + \frac{L(f)}{r^2}$$

όπου,

$$L(f) = \frac{1}{\sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\sin \theta \frac{\partial f}{\partial \theta} \right)$$

Χρησιμοποιήσαμε τα αποτελέσματα που παρουσιάσαμε σε προηγούμενη ενότητα για να προσδιορίσουμε τις συνεισφορές του $O(\varepsilon)$ στην καμπυλότητα του συνόρου του όγκου και την κανονική παράγωγο της πίεσης στον ίδιο τόπο. Ψάχνουμε ξεχωριστές λύσεις στις εξισώσεις 4.38 έως 4.43 της μορφής:

$$c_1(r, \theta, t) = \chi_k(t) r^k P_k(\cos \theta)$$

$$p_1(r, \theta, t) = \left(\pi_k(t) - \frac{\chi_k r^2}{2\mu(2k+3)} \right) r^k P_k(\cos \theta) \quad (4.44)$$

$$R_1(\theta, t) = \rho_k(t) P_k(\cos \theta)$$

όπου τα πολυώνυμα Legendre $P_k(\cos \theta)$ ικανοποιούν τον τύπο $L(P_k) = -k(k+1)P_k$ έτσι ώστε $\nabla^2(r^k P_k) = 0$.

Η εξίσωση 4.40 ικανοποιείται αυτόματα από την επιλογή μας για το C_1 και το P_1 . Εκφράσεις που συσχετίζουν τους συντελεστές χ_k και π_k με το ρ_k εξάγονται εφαρμόζοντας τις συνθήκες της εξίσωσης 4.42 και αξιοποιώντας την ορθογωνιότητα των πολυωνύμων Legendre. Με τον τρόπο αυτό συμπεραίνουμε ότι:

$$\chi_k R_0^k = -\frac{\Gamma R_0}{3} \rho_k$$

και

$$\pi_k R_0^k = \frac{\gamma \rho_k}{2R_0^2} (k-1)(k+2) + \frac{\chi_k R_0^{k+2}}{2\mu(2k+3)}$$

Αντικαθιστώντας τα αποτελέσματα αυτά στην εξίσωση 4.39 παίρνουμε την σχέση:

$$\frac{1}{\rho_k} \frac{d\rho_k}{dt} = (k-1) \left(\frac{2\Gamma R_0^2}{15(2k+3)} - \frac{\gamma\mu}{2R_0^3} k(k+2) \right) \quad (4.45)$$

Από την τελευταία εξίσωση σημειώνουμε ότι όλα τα μοντέλα εξελίσσονται ανεξάρτητα ,δηλαδή ,δεν υπάρχει καμία σύζευξη μεταξύ τους. Επίσης, το σύστημα μένει αμετάβλητο στις διαταραχές που περιλαμβάνουν το $P_1(\cos\theta)$. Αυτό είναι αναμενόμενο αφού το πολυώνυμο Legendre $P_1(\cos\theta)$ αντιστοιχεί απλά σε μια μεταβολή των αξόνων συντεταγμένων. Επίσης, όταν οι επιδράσεις της επιφανειακής τάσης αμελούνται ($\gamma = 0$) , τότε η σταθερή κατάσταση ακτινωτής συμμετρίας γίνεται ασταθής για όλα τα μοντέλα για τα οποία $k \geq 2$.

Γενικότερα, αν $\gamma > 0$ τότε η σταθερή κατάσταση γίνεται ασταθής μόνο για ένα πεπερασμένο αριθμό μοντέλων, αυτών για τα οποία ισχύει:

$$k(k+2)(k+3) < \frac{4\Gamma R_0^5}{15\mu\gamma}$$

Επειδή η ακτίνα της σταθερής κατάστασης R_0 ορίζεται σε όρους των παραμέτρων του συστήματος, γεγονός που διαπιστώνουμε από την εξίσωση 4.37, το αποτέλεσμα αυτό δείχνει το πως η επιλογή της τιμής της παραμέτρου επηρεάζει τις μεθόδους στις οποίες η σταθερή κατάσταση είναι ασταθής. Προσέχουμε επίσης ότι όσο το γ αυξάνεται, ο αριθμός των μη σταθερών μεθόδων ελαττώνεται.

Ειδικότερα, αν $\frac{2\Gamma R_0^5}{15\mu\gamma} < 15$, δεν υπάρχουν ακέραιοι οι οποίοι να ικανοποιούν την ανισότητα αυτή και συνεπώς η ακτινωτά συμμετρική σταθερή κατάσταση είναι σταθερή σε διαταραχές που περιλαμβάνουν πολυώνυμα Legendre τυχαίας σειράς.

Από την εξίσωση $\Gamma R_0^2 = 15(c_\infty - \lambda_A)$ συμπεραίνουμε ότι αυτή θα είναι η περίπτωση όπου η συγκέντρωση των εξωτερικών θρεπτικών ουσιών ικανοποιεί την ακόλουθη εξίσωση:

$$c_\infty < \lambda + \frac{\Gamma}{15} \left(\frac{225\mu\gamma}{4\Gamma} \right)^{2/5}$$

Παραγωγίζοντας την εξίσωση 4.45 ως προς k μπορούμε να προσδιορίσουμε τον πιο γρήγορο τρόπο ανάπτυξης για δεδομένο σύνολο τιμών παραμέτρων, και άρα για δοσμένη τιμή της παραμέτρου R_0 .

Έτσι, μετά από υπολογισμούς συμπεραίνουμε ότι ο γρηγορότερος τρόπος ανάπτυξης ικανοποιεί την εξίσωση:

$$(2k + 3)^2 (3k^2 + 2k - 2) = \frac{4\Gamma R_0^5}{3\mu\gamma}$$

4.5 Συζήτηση

Η ανάλυση που παρουσιάσαμε παρέχει ένα τρόπο με τον οποίο μπορούμε να εξηγήσουμε το πως η μη ομαλή μορφολογία που χαρακτηρίζει ορισμένους συμπαγείς όγκους, μπορεί να αρχίσει να εμφανίζεται. Θεωρήστε μια ομοιόμορφη συστάδα κυττάρων του όγκου, για την οποία ο συντελεστής έντασης της επιφάνειας είναι αρκετά μεγάλος, ώστε η βασική ακτινωτά συμμετρική λύση είναι σταθερή σε όλα τα πολυώνυμα Legendre. Η ανάλυσή μας προβλέπει ότι μια τέτοια συστάδα θα παραμείνει ακτινωτά συμμετρική σε όλη την ανάπτυξη του όγκου. Υποθέστε ότι υπάρχει μια μεταβολή που οδηγεί σε μια μείωση του λ , δηλαδή, οι δυνάμεις επιφανειακής τάσης που συγκρατούν τα κύτταρα μαζί αποδυναμώνονται. Αν η μείωση του λ είναι αρκετά μεγάλη, τότε ο όγκος θα γίνει ασταθής σε μια πεπερασμένη σειρά ασύμμετρων μεθόδων και θα αναπτύξει μη συμμετρική μορφολογία.

Τονίζουμε ότι ο παραπάνω μηχανισμός είναι μόνο μια πιθανή εξήγηση στην ερώτηση γιατί οι συμπαγείς όγκοι αναπτύσσουν ανώμαλη, όμοια με φρακταλ, μορφολογία. Στην πράξη, η απόκτηση παροχής αίματος σαν αποτέλεσμα της διαδικασίας της αγγειογένεσης, μπορεί να καταστρέψει την ακτινωτή συμμετρία του όγκου, κάνοντας το ρυθμό παροχής θρεπτικών ουσιών χωρικά ετερογενή, και ως εκ τούτου παρακινείται η ανομοιόμορφη ανάπτυξη. Το μοντέλο που μελετήσαμε υποθέτει ότι υπάρχει ένα χημικό ή θρεπτικό συστατικό με περιορισμένη αναλογία στο περιβάλλον του όγκου. Στην πράξη, στο περιβάλλον του όγκου υπάρχει ποικιλία χημικών, μερικά από τα οποία βοηθούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, όπως το οξυγόνο και η γλυκόζη, και άλλα αναστέλλουν την διαδικασία της μίτωσης, όπως τα αντικαρκινικά φάρμακα και ο παράγοντας νέκρωσης των κυττάρων. Αυτοί οι παράγοντες ανάπτυξης μπορεί να παρέχονται στον όγκο ή να παράγονται σαν υποπροϊόντα της κυτταρικής κατάρρευσης. Επεκτείνοντας το μοντέλο μας για να συμπεριλάβουμε επιπλέον διάχυτα χημικά, θα ήταν δυνατόν να μελετήσουμε την επίδραση που έχει η παρουσία των πολλαπλών χημικών στην ανάπτυξη του όγκου.

Μια σημαντική υπόθεση του μοντέλου ανάπτυξης που μελετήσαμε στο κεφάλαιο αυτό έχει να κάνει με την εγκυρότητα του νόμου του Darcy για την κίνηση των κυττάρων μέσα στον όγκο. Για να αιτιολογήσουμε την εγκυρότητά του θα πρέπει να μοντελοποιήσουμε τον όγκο σε δύο φάσεις που αντιπροσωπεύουν τα κύτταρα και το εξωκυτταρικό υγρό στο οποίο βρίσκονται. Αυτή είναι μια ενδιαφέρουσα επέκταση του μοντέλου για μελλοντική μελέτη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 : ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην εργασία αυτή έχουμε παρουσιάσει τρεις προσεγγίσεις που έχουν χρησιμοποιηθεί για την μελέτη της ανάπτυξης των μη αγγειακών όγκων. Αυτές κυμαίνονται από χωρικά κατά μέσο όρο μοντέλα, που μπορούν να διατυπωθούν σαν συστήματα συζευγμένων διαφορικών εξισώσεων και σαν προβλήματα κινουμένων συνόρων που περιέχουν συστήματα μερικών διαφορικών εξισώσεων. Σε κάθε νέο μοντέλο εξηγήσαμε τον τρόπο με τον οποίο σχετίζεται με τα προηγούμενα μοντέλα. Έτσι δώσαμε έμφαση στις σχέσεις μεταξύ διαφορετικών μοντέλων και δείξαμε πως μπορούν τα νεότερα μοντέλα να μελετηθούν σαν επεκτάσεις των προκατόχων τους. Υπάρχουν πολλοί τρόποι με τους οποίους τα μοντέλα που μελετήσαμε μπορούν να τροποποιηθούν και να βελτιωθούν. Για παράδειγμα, για να διακρίνουμε με μεγαλύτερη ακρίβεια την ανταπόκριση των όγκων σε ένα χημειοθεραπευτικό φάρμακο, το οποίο δεν ενεργεί κατά την διάρκεια του κυτταρικού κύκλου, και σε ένα άλλο φάρμακο που ενεργεί μόνο κατά την διάρκεια του κυτταρικού κύκλου και σε ένα συγκεκριμένο μέρος του, είναι απαραίτητο να εξετάσουμε μοντέλα ηλικιακά δομημένα ή μοντέλα δομημένα με βάση τον κυτταρικό κύκλο. Μπορούμε στο μέλλον να συμπεριλάβουμε τις επιδράσεις του κυτταρικού κύκλου στα ήδη υπάρχοντα χωρικά δομημένα μοντέλα των κεφαλαίων 3 και 4.

Ένα συναφές ζήτημα που έχουμε αγνοήσει σχετίζεται με την επίδραση της θεραπείας στους καρκινικούς και στους φυσιολογικούς ιστούς, με τα κύρια προβλήματα να είναι η τοξικότητα και η υπερβολική καταστροφή των υγιών ιστών. Υπάρχουν αρκετά μοντέλα που συσχετίζουν τον θάνατο των κυττάρων λόγω της χημειοθεραπείας σε καρκινικούς και φυσιολογικούς ιστούς. Ωστόσο, τα μοντέλα αυτά αμελούν τον κυτταρικό κύκλο και τις χωρικές επιδράσεις και υποθέτουν αρκετά απλοϊκή σύνδεση μεταξύ των διαφορετικών κυτταρικών πληθυσμών. Ένας επίσης σημαντικός τομέας για έρευνα, που προκύπτει από τα χωρικά δομημένα μοντέλα των κεφαλαίων 3 και 4, σχετίζεται με την εγκυρότητα του νόμου του Darcy που περιγράφει την κίνηση των κυττάρων στον όγκο. Δεδομένου ότι οι συμπαγείς όγκοι είναι σε μεγάλο βαθμό ετερογενείς, περιέχοντας για παράδειγμα πολλούς κλώνους πληθυσμών, εξωκυτταρική μήτρα, εξωκυτταρικό υγρό, ενδοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα και πολλαπλούς παράγοντες ανάπτυξης, είναι φυσικό να θέλουμε να αναπτύξουμε μοντέλα στα οποία η εξέλιξη του κάθε κυτταρικού πληθυσμού και των

παραγόντων ανάπτυξης περιγράφονται πιστά. Όμως, λόγω του ότι τα διαφορετικά κυτταρικά είδη υπόκεινται σε διαφορετικές δυνάμεις, τα μοντέλα αυτά θα πρέπει να είναι αρκετά γενικής φύσης. Η εφαρμογή πολυφασικών μοντέλων για την περιγραφή των πιο περίπλοκων και ρεαλιστικών σεναρίων, παρέχει έναν ευρύ τομέα για περαιτέρω μελέτη. Η ιδέα είναι να προσδιοριστεί ένας πεπερασμένος αριθμός ειδών ή φάσεων που καταλαμβάνουν όγκο και μαζί αποτελούν το συνολικό μέγεθος (όγκο) του όγκου. Για κάθε φάση αναπτύσσονται οι εξισώσεις ισορροπίας της μάζας και της ορμής. Τα μοντέλα στην συνέχεια ολοκληρώνονται κάνοντας κατάλληλες επιλογές καταστατικών νόμων για την περιγραφή τους, όπως ο τανυστής πίεσης σε κάθε φάση, και εισάγοντας πρόσθετες εξισώσεις διάχυσης αντίδρασης για την περιγραφή των χημικών ειδών που παρουσιάζουν ενδιαφέρον. Εκτός από την παροχή ενός πλαισίου για την μελέτη των πολύπλοκων δομών του όγκου, η πολυφασική προσέγγιση αποτελεί επίσης έναν φυσικό τρόπο για την διερεύνηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των κυττάρων του όγκου και του περιβάλλοντος ιστού.

Εν κατακλείδι, ενώ τα υπάρχοντα μοντέλα έχουν παράσχει πολύτιμες πληροφορίες για ορισμένες πτυχές της μη αγγειακής ανάπτυξης του όγκου και έθεσαν μια σειρά από μαθηματικές προκλήσεις, εξακολουθεί να υπάρχει μια μεγάλη σειρά ανοικτών προβλημάτων. Η επίλυση των προβλημάτων αυτών μπορεί να συμβάλει σημαντικά στις προσπάθειες που καταβάλλονται από τους κλινικούς ώστε να βρουν καλύτερες και αποδοτικότερες θεραπείες για μια από τις κυριότερες αιτίες θανάτου στον κόσμο, τον καρκίνο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 : ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

A.Akanuma : Parameter analysis of gompertzian function growth model in clinical tumors , 1978

A.C. Burton : Rate of growth of solid tumors as a problem of diffusion , 1966

A.Marciniak – Czochra : Logistic equations in tumor growth modeling , 2003

B.Jansson , L.Revesh : Analysis of the growth of tumor cell populations,1974

Chapman and Hall : Cancer modeling and simulation , 2003

E.B.Shim, Y.S.Kim, T.S.Deisboeck : Analyzing the dynamic relationship between tumor growth and angiogenesis in a two dimensional finite element model.

H.M.Byrne : Using mathematics to study solid tumor growth

H.P. Greenspan : Models for the growth of a solid tumor by diffusion , 1972

J.P. Ward and J.R. King : Mathematical modeling of avascular tumor growth , 1997

Lisette de Pillis : Modeling vascular tumor growth , 2006

M.A.J. Chaplain : A new mathematical model for avascular tumor growth , 2000

M.A.J.Chaplain : Avascular growth, angiogenesis , vascular tumor growth in solid tumours.The mathematical modeling of the stages of tumor development.

S. Varigonda : Optimal periodic control of a drug delivery system , 2007

Tina Roose : Mathematical models of avascular tumor growth , 2007

Y.Li, V.Cristini, Q.Nie, J.S. Lowengrub : Nonlinear three dimensional simulation of solid tumor growth , 2007