



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ  
Δ.Π.Μ.Σ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΜΗΧΑΝΙΚΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μοντελοποίηση Χημειοθεραπείας σε Αναπτυσσόμενους  
Καρκινικούς Όγκους

Μαρίνα Χαρούπα  
Επιβλέπων Καθηγητής: Μ. Καβουσανάκης

2021

# Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία είχε ως στόχο να μοντελοποιήσει διάφορους τύπους θεραπειών για την αντιμετώπιση των καρκινικών όγκων. Σε αυτή τη παράγραφο θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους ανθρώπους που είτε υλικά είτε ηθικά στάθηκαν στο πλευρό μου κατά την εκπόνηση της εργασίας αυτής.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υπεύθυνο καθηγητή μου Μιχάλη Καβουσανάκη ο οποίος μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με ένα εξαιρετικά ενδιαφέρον αντικείμενο. Καθόλη τη διάρκεια της διεξαγωγής της διπλωματικής, έδειξε μεγάλο ενδιαφέρον, προθυμία να βοηθήσει και να με καθοδηγήσει σε κάθε δυσκολία που προέκυπτε. Εξίσου σημαντική ήταν και η συνεισφορά του υποψήφιου διδάκτορα Γιάννη Λαμπρόπουλου, ο οποίος εξ'αρχής έδειξε ενδιαφέρον να κατανοήσει τις κατευθύνσεις που έδωσα στη διπλωματική και ήταν πάντα πρόθυμος και διαθέσιμος να βοηθήσει και να συμβάλει στην επιτυχή διεξαγωγή τους. Τους ευχαριστώ και τους δύο θερμά για την ουσιαστική βοήθεια τους και για το ευχάριστο κλίμα των συναντήσεων μας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους δικούς μου ανθρώπους που μου στάθηκαν καθ'όλη τη διάρκεια των σπουδών μου. Ευχαριστώ την οικογένεια μου, τους φίλους και τους συμφοιτητές μου από το μεταπτυχιακό Υπολογιστική Μηχανική.

Τέλος θα ήθελα να αφιερώσω την παρούσα διπλωματική εργασία στη μητέρα μου, Ματίνα Ζωγράφου.

# Περίληψη

Ο καρκίνος, τα τελευταία χρόνια, αποτελεί έναν από τους βασικούς παράγοντες θνησιμότητας του ανθρώπινου πληθυσμού. Τόσο η επιθετικότητα της ασθένειας όσο και η πολυπλοκότητα των βιολογικών μηχανισμών που την συνοδεύουν, καθιστούν τη θεραπεία της μια δύσκολη και επίπονη διαδικασία με σοβαρές σωματικές και ψυχολογικές επιπτώσεις στην ασθενή και στο οικείο περιβάλλον της.

Η χρήση μαθηματικών μοντέλων για την προσομοίωση της δυναμικής απόκρισης βιολογικών διεργασιών εφαρμόζεται ευρέως από την επιστημονική κοινότητα τα τελευταία χρόνια. Τις τελευταίες δεκαετίες ιδιαίτερη βαρύτητα έχει δοθεί στη χρήση υπολογιστικών εργαλείων για τη μελέτη και τη κατανόηση της ανάπτυξης των καρκινικών όγκων. Ο συνεχώς αυξανόμενος αριθμός μαθηματικών μοντέλων στοχεύει στην καλύτερη κατανόηση των επιμέρους μηχανισμών που συμβάλλουν σε αυτό το εξαιρετικά πολύπλοκο φαινόμενο. Η συγκεκριμένη πρακτική αποτελεί ένα γρήγορο και οικονομικό εργαλείο που μπορεί να δώσει άμεσα κάποιες πρώτες ενδείξεις και να συμβάλλει θετικά στην πρόγνωση και την αντιμετώπιση της ασθένειας.

Η παρούσα διπλωματική εργασία, αποτελεί συνέχεια προηγούμενης διπλωματικής εργασίας [1] όπου επιλύθηκε ένα διδιάστατο αιτιοκρατικό μοντέλο με τη χρήση του υπολογιστικού πακέτου COMSOL Multiphysics. Το συγκεκριμένο μοντέλο εκτός από τη δυναμική απόκριση των καρκινικών κυττάρων, ενσωματώνει την αγγειογένεση, μια παθολογική κατάσταση που εκκινεί κατά την ανάπτυξη του όγκου, καθώς και την αλληλεπίδραση του καρκινικού όγκου με τον υγιή ιστό και το εξωκυτταρικό υλικό. Το συνολικό σύστημα αντιμετωπίζεται ως ένα πολυφασικό ιξώδες ρευστό οι φάσεις του οποίου είναι τα καρκινικά κύτταρα, τα υγιή κύτταρα, τα αγγεία και το εξωκυτταρικό υλικό. Για τη συγκεκριμένη εργασία, προστέθηκε στο ήδη υπάρχον μοντέλο ο ενδοθηλιακός παράγοντας, ένα βιολογικό μακρομόριο, το οποίο εκκρίνεται από τα καρκινικά κύτταρα σε κατάσταση υποξίας και διεγείρει το μηχανισμό της αγγειογένεσης. Επιπλέον μελετήθηκε και ο μηχανισμός της χημειοταξίας των ενδοθηλιακών κυττάρων, μιας κίνησης που οφείλεται στη διαφορά συγκεντρώσεων του ενδοθηλιακού παράγοντα στον ιστό.

Στη συνέχεια, εφαρμόστηκαν δύο διαφορετικοί τύποι χημειοθεραπείας στο τροποποιημένο μοντέλο. Αρχικά μελετήθηκε η επίδραση της αντι-αγγειογενετικής θεραπείας στην ανάπτυξη του καρκινικού όγκου. Η συγκεκριμένη θεραπεία συντελεί στη μείωση των τριχοειδών αγγείων που αναπτύσσονται κατά την αγγειογένεση, ουδετεροποιώντας τον ενδοθηλιακό παράγοντα και κατ'επέκταση μπλοκάροντας το μηχανισμό της αγγειογένεσης. Κατατάσσεται στις κυτταροστατικές θεραπείες όπου έχουν ως στόχο κάποια επιμέρους διεργασία που λαμβάνει χώρα κατά την ανάπτυξη του καρκινικού όγκου και δεν στοχεύουν άμεσα στο θάνατο των καρκινικών κυττάρων. Η δεύτερη θεραπεία που μελετήθηκε ήταν η κυτταροτοξική θεραπεία η οποία αποτελεί τη συμβατική μέθοδο θεραπείας του καρκινικού όγκου, μετά ή πριν τη χειρουργική αφαίρεση του. Η κυτταροτοξική θεραπεία έχει τη δυνατότητα να σκοτώνει άμεσα τα καρκινικά κύτταρα παρεμβαίνοντας σε κάποια φάση του κυτταρικού κύκλου. Ανάλογα την φάση ή τις φάσεις στις οποίες επιδρά το φάρμακο η συγκεκριμένη θεραπεία μπορεί να κατηγοριοποιηθεί περαιτέρω σε στοχευμένη και μη στοχευμένη κυτταροτοξική θεραπεία. Στη συγκεκριμένη εργασία μελετήθηκε η επίδραση ενός φαρμάκου που στοχεύει τα πολλαπλασιζόμενα κύτταρα γενικά.

Η επίλυση των παραπάνω δύο μοντέλων κατάφερε να αναπαράξει συμπεριφορές, γνωστές και ήδη μελετημένες τόσο πειραματικά όσο και υπολογιστικά. Η πετυχημένη αυτή απεικόνιση των μοτίβων κάθε θεραπείας, υποδεικνύει τη σωστή εφαρμογή των μοντέλων. Επιπλέον οι παραμετρικές αναλύσεις που ακολούθησαν και περιείχαν διαφορετικά δοσολογικά σχήματα, διαφορετικές σταθερές για τους όρους δράσης των φαρμάκων και διαφορετικές τιμές για τον όρο της χημειοταξίας, οδήγησαν σε κάποιες ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι το ότι η αντι-αγγειογενετική θεραπεία τείνει σε μια μέγιστη θετική απόκριση, η οποία δεν μπορεί να ξεπεραστεί όσο και να μεταβληθεί η σταθερά στον όρο δράσης του φαρμάκου. Τέλος εξετάστηκε και ένα συνδυαστικό σχήμα με τις δύο προαναφερθείσες θεραπείες, το οποίο έδειξε βελτιωμένα αποτελέσματα σε σχέση με την κάθε περίπτωση ξεχωριστά. Ωστόσο αξίζει να αναφερθεί πως το τελευταίο σχήμα είναι μόνο ενδεικτικό και θα πρέπει να εξεταστεί περαιτέρω, ενώ ενδεχόμενες τροποποιήσεις στα ήδη υπάρχοντα μοντέλα θα μπορούσαν να συντελέσουν σε μια πιο λεπτομερή απεικόνιση της αλληλεπίδρασης των δύο φαρμάκων.



# Abstract

Cancer is one of the leading causes of death worldwide the recent years. Both its rapid spread and the complexity of individual mechanisms taking place during tumor growth, makes the overall treatment a difficult and uncertain task with high physical and psychological side effects for patients.

Mathematical models which simulate dynamic biological processes have been widely applied during the last decades. Over the past couple of decades or so, many researchers have focused on developing mathematical models that describe and even explain some of the tumor's growth characteristic patterns. Using mathematical models to simulate the dynamics of tumor growth, is considered as an inexpensive, fast tool that could provide a first insight and may help to patient's treatment.

The present study is based on [1] former study, in which a two-dimensional continuum mathematical model was solved using COMSOL Multiphysics software. This model, besides the tumor cells dynamics, is also modeling angiogenesis mechanism, a pathological condition which is triggered during tumor growth. In addition, interactions between tumor cells, healthy cells and extracellular material are also modeled. The overall system is treated as a multiphase viscous fluid in which each phase is corresponding to a different species. The former model was modified in order to describe the effect of vascular endothelial growth factor (VEGF) in angiogenesis mechanism. Furthermore, chemotaxis mechanism of endothelial cells to a VEGF gradient was also studied.

Following the model without treatment, two different kinds of chemotherapy treatment were examined. The first one is based on anti-angiogenic treatment, a cytostatic therapy, which does not target the cancer cells directly but instead affects the surrounding endothelial cells. Anti-angiogenic treatment is able to reduce the formation of new blood vessels, by neutralizing VEGF which is responsible for angiogenesis stimulation. The second treatment, simulated, was the conventional cytotoxic treatment which is widely applied before or after surgical treatment and targets cancer cells directly by disrupting the cell cycle and consequently inducing cell death. Cytotoxic therapy is referred to a wide variety of drugs with diverse mechanisms. Two distinct categories are non-phase specific drugs that affect both quiescent and proliferating cells and phase specific drugs that interfere in one or more cell cycle phases and target mostly proliferating cells. In the present study a phase specific drug, targeting proliferating cells, was simulated.

Both chemotherapy models were able to reproduce the characteristic patterns accompanied each case, indicating the successful implementation of mathematical equations. Furthermore, the following parametric analyses including drug scheduling, drug's rate constant and chemotaxis term, led to some interesting observations. A characteristic example is that anti-angiogenic treatment tend to perform a maximum therapeutic effect, which cannot be overcome after a critical value for drug rate constant. Lastly, a combined therapy scheme was also examined, which led to an optimized treatment. However the combined scheme examined is only indicative and further investigation and model modifications are needed.

# Περιεχόμενα

<b>1</b>	<b>Η Βιολογία του Καρκίνου</b>	<b>1</b>
1.1	Κυτταρικός Κύκλος . . . . .	1
1.2	Καρκινογένεση-Ανάπτυξη Καρκινικών Όγκων . . . . .	3
1.3	Αγγειογένεση . . . . .	5
1.4	Χημειοθεραπεία . . . . .	6
<b>2</b>	<b>Μαθηματικά Μοντέλα Ανάπτυξης Καρκινικών Όγκων</b>	<b>8</b>
2.1	Συνεχή Μοντέλα . . . . .	8
2.1.1	Ομογενή Μοντέλα . . . . .	8
2.1.2	Ετερογενή Μοντέλα . . . . .	9
2.2	Διακριτά Μοντέλα . . . . .	10
2.2.1	Μοντέλα με Πλέγμα . . . . .	11
2.2.2	Μοντέλα χωρίς Πλέγμα . . . . .	11
2.3	Υβριδικά-Πολυκλιμακωτά Μοντέλα . . . . .	12
<b>3</b>	<b>Διδιάστατο Μοντέλο Ανάπτυξης Όγκου με Αγγειακό Σύστημα</b>	<b>14</b>
3.1	Μαθηματική Διατύπωση του Μοντέλου . . . . .	14
3.1.1	Ισοζυγία Μάζας . . . . .	14
3.1.2	Ισοζύγια Μάζας Θρεπτικού και Ενδοθηλιακού Παράγοντα . . . . .	17
3.2	Αδιαστατοποίηση . . . . .	18
3.2.1	Αδιαστατοποιημένα Ισοζύγια Μάζας . . . . .	18
3.2.2	Αδιαστατοποιημένα Ισοζύγια Ορμής . . . . .	19
3.3	Παράμετροι . . . . .	19
3.4	Αρχικές και Συνοριακές Συνθήκες . . . . .	21
3.5	Υπολογιστική Υλοποίηση . . . . .	22
<b>4</b>	<b>Επίλυση Βασικού Μοντέλου Χωρίς Χημειοθεραπεία</b>	<b>25</b>
4.1	Βασική Περίπτωση . . . . .	25
4.2	Παραμετρική Ανάλυση Όρου Χημειοταξίας. . . . .	33
<b>5</b>	<b>Αντι-αγγειογενετική Θεραπεία</b>	<b>36</b>
5.1	Μαθηματική Μοντελοποίηση . . . . .	36
5.2	Αδιαστατοποίηση . . . . .	37
5.3	Παράμετροι . . . . .	38
5.4	Αρχικές και Συνοριακές Συνθήκες . . . . .	39
5.5	Υπολογιστική Υλοποίηση . . . . .	39
<b>6</b>	<b>Επίλυση Μοντέλου Αντι-Αγγειογενετικής Θεραπείας</b>	<b>40</b>
6.1	Βασική Προσομοίωση . . . . .	40
6.2	Παραμετρική Ανάλυση της Σταθεράς του Όρου Ουδετεροποίησης . . . . .	45
6.3	Παραμετρική Ανάλυση Δοσολογίας . . . . .	47

<b>7</b>	<b>Κυτταροτοξική Θεραπεία</b>	<b>49</b>
7.1	Μαθηματική Μοντελοποίηση . . . . .	49
7.2	Αδιαστατοποίηση . . . . .	50
7.3	Παράμετροι . . . . .	51
7.4	Αρχικές και Συνοριακές Συνθήκες . . . . .	52
7.5	Υπολογιστική Υλοποίηση . . . . .	53
<b>8</b>	<b>Επίλυση Μοντέλου Κυτταροτοξικής Θεραπείας</b>	<b>54</b>
8.1	Βασική Προσομοίωση . . . . .	54
8.2	Παραμετρική Ανάλυση Όρου Νέκρωσης . . . . .	58
8.3	Παραμετρική Ανάλυση Όρου Χημειοταξίας . . . . .	61
<b>9</b>	<b>Συνδυασμός των Δύο Θεραπειών</b>	<b>63</b>
<b>10</b>	<b>Συμπεράσματα και Προτάσεις για Μελλοντική Έρευνα</b>	<b>68</b>
	<b>Βιβλιογραφία</b>	<b>71</b>

# Κεφάλαιο 1

## Η Βιολογία του Καρκίνου

### 1.1 Κυτταρικός Κύκλος

Ο κυτταρικός κύκλος, αποτελεί ένα από τα βασικά θεμέλια της κυτταρικής βιολογίας. Περιλαμβάνει μια σειρά από σαφώς καθορισμένα συμβάντα, από τα οποία περνάει ένα κύτταρο για να αντιγράψει το γενετικό του περιεχόμενο και να χωριστεί σε δύο θυγατρικά κύτταρα. Αυτή η κυτταρική διαίρεση είναι και το βασικό χαρακτηριστικό της ζωής. Όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα, δηλαδή κύτταρα με πυρήνες, περνούν από τον κυτταρικό κύκλο για να διαιρεθούν. Παρόλο που μπορεί να διαφέρει σε ορισμένες πτυχές μεταξύ των ζωικών κυττάρων, των φυτικών κυττάρων και των μυκήτων, η συνολική διαδικασία παραμένει παρόμοια.

Ο κυτταρικός κύκλος λαμβάνει χώρα για ανανέωση-αυτοδιπλασιασμό σχεδόν σε όλα τα σωματικά κύτταρα στο ενήλικο σώμα, εκτός από τα τελικώς διαφοροποιημένα κύτταρα και από όσα κύτταρα ανανεώνονται από τα βλαστοκύτταρα (π.χ κύτταρα του αίματος, δερματικά).

Ο κυτταρικός κύκλος μπορεί να χωριστεί σε δύο επιμέρους βασικά στάδια:

- Τη Μεσοφάση, κατά την οποία το κύτταρο προετοιμάζεται για τη διαίρεση. Πιο συγκεκριμένα αναπτύσσεται και διπλασιάζει το κυτταρόπλασμα, τα οργανίδια καθώς και το DNA του σε 92 χρωμοσώματα.
- Τη Μίτωση που είναι η διαίρεση του κυττάρου σε δύο πανομοιότυπα θυγατρικά κύτταρα με 46 χρωμοσώματα.

Πιο συγκεκριμένα η μεσοφάση χωρίζεται σε τρία επιμέρους στάδια.

- G1 Φάση: Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης τα κύτταρα βρίσκονται σε φάση ανάπτυξης και μαζεύουν υλικά για να μεγαλώσουν. Ταυτόχρονα εκτελούν πολύπλοκες βιοχημικές αντιδράσεις που τα προετοιμάζει για την επόμενη φάση. Στο τέλος, όταν πλέον τα κύτταρα έχουν φτάσει σε επαρκές μέγεθος, υπάρχει ένα πρώτο σημείο ελέγχου όπου αποφασίζεται αν το κύτταρο θα προχωρήσει στην επόμενη φάση (checkpoint 1).
- S Φάση: Σε αυτό το στάδιο γίνεται η σύνθεση και ο διπλασιασμός του DNA. Για τον διπλασιασμό του DNA υπεύθυνες είναι κάποιες πρωτεΐνες, οι DNA πολυμεράσες, που προσδένονται σε συγκεκριμένους υποδοχείς της αλυσίδας DNA και το αντιγράφουν. Επίσης σε αυτή τη φάση διπλασιάζεται και το κεντροσωμάτιο, ένας κυτοσκελετικός πολυμερικός μικροσωλινίσκος, ο οποίος καθορίζει σημαντικά το κυτταρικό σχήμα κατά τη διάρκεια της μεσοφάσης και παίζει σημαντικό ρόλο στο διαχωρισμό των διπλών χρωμοσωμάτων κατά τη διάρκεια της μίτωσης [2].
- G2 Φάση: Αποτελεί τη δεύτερη φάση ανάπτυξης του κυττάρου, όπου το κύτταρο συνθέτει πρωτεΐνες και οργανέλλες και αρχίζει να αναδιοργανώνει το περιεχόμενο του για την φάση της μίτωσης. Στο τέλος αυτής της φάσης υπάρχει ένα δεύτερο σημείο ελέγχου που αποφασίζει αν το κύτταρο θα περάσει στη φάση της μίτωσης (checkpoint 2).

Μια ιδιαιτερότητα που εμφανίζεται στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων είναι, πως κατά την σύνθεση-αντιγραφή του DNA, ένα τμήμα της μιας θυγατρικής αλυσίδας αδυνατεί να αντιγραφεί, επομένως ένα κομμάτι του DNA χάνεται. Ωστόσο το κομμάτι το οποίο χάνεται είναι προγραμματισμένο να αποτελεί αναλώσιμο DNA, έτσι ώστε να προστατεύεται η χρήσιμη πληροφορία του, που βρίσκεται στα κεντρικά σημεία της χρωμοσωμικής αλυσίδας. Τα προστατευτικά αυτά άκρα ονομάζονται τελομερή.

Επομένως οι διαιρέσεις των κυττάρων σταματούν πλέον όταν τα τελομερή των χρωμοσωμάτων τους φτάσουν σε κάποιο κρίσιμο μικρό μήκος, μετά από τις αλληπάλληλες διαιρέσεις. Έτσι ο ανώτερος αριθμός διαιρέσεων των κυττάρων λέγεται Hayflick limit και είναι περίπου 40-70 στη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου.

Όσον αφορά τη μίτωση, αυτή χωρίζεται για λόγους περιγραφής σε πέντε φάσεις:

- **Η Προφάση:** Κατά την προφάση τα 92 χρωμοσώματα πυκνώνουν και τα δύο (θυγατρικά) κεντροσώματα με τους πρωτεϊνικούς μικροσωληνίσκους (spindle fibers) αρχίζουν να μετακινούνται σε δύο αντίθετες άκρες του κυττάρου.
- **Η Προμεταφάση:** Κατά τη φάση αυτή η μεμβράνη του πυρήνα σπάει και οι μικροσωληνίσκοι ενώνονται με τα κεντρομερή των 46 διπλών χρωμοσωμάτων.
- **Η Μεταφάση:** Τα 46 ζεύγη ίδιων χρωμοσωμάτων στοιχίζονται σε σειρά στον ισημερινό του κυττάρου. Σε αυτό το σημείο υπάρχει ένα ακόμα σημείο ελέγχου, όπου ελέγχεται αν υπάρχει κάποια ανωμαλία στο DNA (Metaphase/Spindle Checkpoint) .
- **Η Ανάφαση:** Εδώ τα 46 ζεύγη ίδιων χρωμοσωμάτων διαχωρίζονται ταυτόχρονα και έλκονται προς τα δύο διαμετρικά αντίθετα κεντροσώματα, από τους μικροσωληνίσκους.
- **Η Τελόφαση:** Τα χρωμοσώματα φτάνουν στους δύο πόλους του κυττάρου και οι μικροσωληνίσκοι διαλύονται. Δημιουργείται νέα πυρηνική μεμβράνη γύρω από την κάθε ομάδα χρωμοσωμάτων. Στο τέλος της τελόφασης ένας δακτύλιος ινών ακτίνης σφίγγει τελικά και διαχωρίζει το μητρικό κύτταρο στα δύο νέα θυγατρικά κύτταρα (κυτοκίνηση)

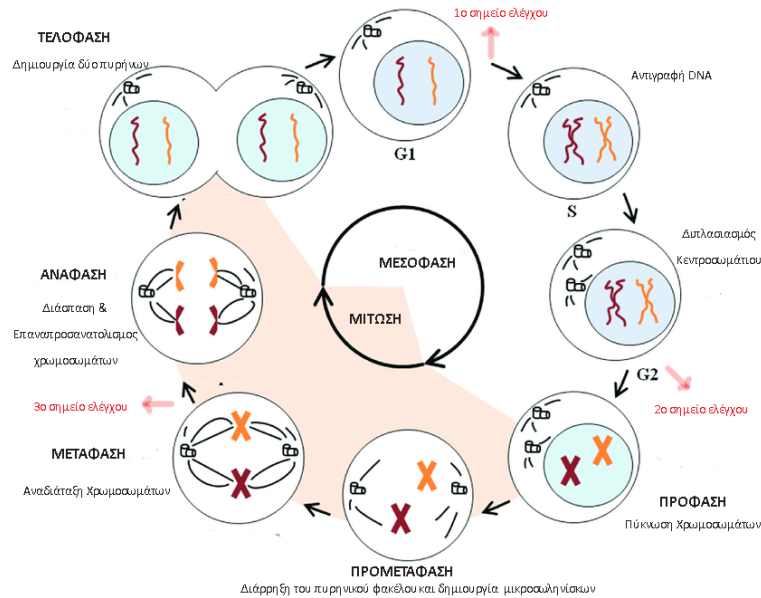
Πέρα από τις φάσεις του κυτταρικού κύκλου, τα σωματικά κύτταρα μπορεί να βρίσκονται και εκτός του κυτταρικού κύκλου σε φάση ηρεμίας (quiescent stage) ή αλλιώς στη φάση G<sub>0</sub>, όπου το κύτταρο εκτελεί βασικές λειτουργίες χωρίς να αναπαράγεται.

Όπως προαναφέρθηκε κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου υπάρχουν κάποια σημεία ελέγχου όπου εξασφαλίζουν τη σωστή διαίρεση των κυττάρων αποφεύγοντας τυχόν δυσλειτουργίες ή μεταλλάξεις. Τα τρία βασικά σημεία ελέγχου είναι τα εξής:

- **Σημείο Ελέγχου 1:** Ελέγχεται αν το μέγεθος του κυττάρου είναι επαρκές, αν έχει όλα τα θρεπτικά συστατικά και αν υπάρχουν θετικά μηνύματα στο περιβάλλον (όπως αυξητικοί παράγοντες). Σε περίπτωση που το κύτταρο δεν μπορέσει να περάσει από το σημείο ελέγχου 1 μπορεί να επιστρέψει στη φάση ηρεμίας G<sub>0</sub>, μέχρι να εκτιμηθεί ότι πληρούνται οι κατάλληλες συνθήκες για την αναπαραγωγή του.
- **Σημείο Ελέγχου 2:** Ελέγχεται αν το DNA διπλασιάστηκε σωστά, στην προηγούμενη φάση S και αν αυτό παρουσιάζει βλάβες (π.χ μεταλλάξεις). Σε περίπτωση που εντοπιστεί βλάβη τότε το κύτταρο παραμένει στη φάση G<sub>2</sub> και προσπαθεί είτε να ολοκληρώσει την αντιγραφή του DNA ή να επιδιορθώσει τυχόν βλάβες. Για μη αναστρέψιμες βλάβες το κύτταρο θα οδηγηθεί σε απόπτωση.
- **Σημείο Ελέγχου Μετάφασης:** Ελέγχεται το DNA ώστε να γίνει διαχωρισμός των χρωματίδων καθώς και αν οι χρωματίδες έχουν προσδεθεί κατάλληλα στους μικροσωληνίσκους. Σε περίπτωση που κάποιο χρωμόσωμα δεν έχει προσδεθεί σωστά, τότε ο κυτταρικός κύκλος θα παύσει μέχρι να διορθωθεί και να προσδεθεί σωστά το χρωμόσωμα.

Οι εντολές για το αν θα προχωρήσει ένα κύτταρο στην επόμενη φάση του κυτταρικού κύκλου προέρχονται από το εσωτερικό και εξωτερικό περιβάλλον του κυττάρου. Όλοι οι θετικοί ρυθμιστές πρέπει να υπάρχουν και όλοι οι αρνητικοί ρυθμιστές (όπως οι πρωτεΐνες p53, p21, Rb) πρέπει να είναι απόντες [3].

Στο Σχήμα 1.1 παρουσιάζεται μια σχηματική αναπαράσταση των φάσεων του κυτταρικού κύκλου.



Σχήμα 1.1: Αναπαράσταση του Κυτταρικού Κύκλου. Τροποποιημένη εικόνα [4].

## 1.2 Καρκινογένεση-Ανάπτυξη Καρκινικών Όγκων

Ο καρκίνος είναι στην ουσία μια πολυδιαστατική, πολυπαραγοντική γενετική ασθένεια. Η καρκινογένεση προκαλείται συνήθως από αλλοιώσεις σε τρεις τύπους γονιδίων:

- Τα ογκογονίδια, τα οποία είναι μεταλλαγμένη μορφή των πρώτο-ογκογονιδίων, μπορούν να παραμένουν συνεχώς ενεργά και προκαλούν την επιβίωση και διάδοση των κυττάρων αντί για την προγραμματισμένη απόπτωση [5].
- Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια, τα οποία σε αντίθεση με τα ογκογονίδια μειώνουν την ενεργότητα τους. Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι φυσιολογικά γονίδια τα οποία καταστέλλουν την κυτταρική διαίρεση, επιδιορθώνουν λάθη στο DNA ή οδηγούν τα κύτταρα στον κυτταρικό θάνατο (απόπτωση). Όταν τα κατασταλτικά ογκογονίδια δεν λειτουργούν σωστά, τα κύτταρα μπορεί να αναπτύσσονται και να διαιρούνται ανεξέλεγκτα.
- Τα Γονίδια σταθερότητας, τα οποία είναι υπεύθυνα για την επιδιόρθωση μικρών λαθών που συμβαίνουν κατά τη φυσιολογική αντιγραφή του DNA ή κατά την έκθεση σε μεταλλαξιογόνους παράγοντες. Τα συγκεκριμένα γονίδια διατηρούν τις αλλαγές στο ελάχιστο, επομένως όταν απενεργοποιούνται οι μεταλλάξεις συμβαίνουν σε μεγαλύτερο βαθμό. Όλα τα γονίδια μπορούν να επηρεαστούν από την συνακόλουθη αύξηση του ρυθμού μεταλλάξεων, αλλά μόνο οι μεταλλάξεις στα ογκογονίδια και στα ογκοκατασταλτικά γονίδια επηρεάζουν την καθαρή ανάπτυξη του κυττάρου και κατά συνέπεια μπορούν να προσφέρουν το πλεονέκτημα της επιλεκτικής ανάπτυξης στο μεταλλαγμένο κύτταρο [6]

Τα βασικά χαρακτηριστικά ενός καρκινικού όγκου μπορούν να συνοψισθούν σε έξι βιολογικές λειτουργίες [7]:

- Αυτεπάρκεια των αυξητικών(θετικών) παραγόντων: Τα κανονικά κύτταρα απαιτούν διάφορους μιτωτικούς αυξητικούς παράγοντες-σήματα, πριν προχωρήσουν από τη φάση ηρεμίας στη φάση ανάπτυξης. Αυτά τα σήματα μεταφέρονται στο κύτταρο από διαμεμβρανικούς υποδοχείς που δεσμεύουν διακριτές κατηγορίες μορίων σηματοδότησης κάποια από τα οποία είναι διαχεόμενοι αυξητικοί παράγοντες, στοιχεία του εξωκυτταρικού υλικού και μόρια πρόσφυσης/αλληλεπίδρασης ανάμεσα στα κύτταρα. Απουσία αυτών των μορίων-σημάτων ο πολλαπλασιασμός των κανονικών κυττάρων δεν μπορεί να επαχθεί. Τα καρκινικά κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να διατηρούν τη σηματοδότηση πολλαπλασιασμού ενεργή με διάφορους τρόπους, όπως για παράδειγμα να παράγουν αυξητικούς παράγοντες από μόνα τους, με αποτέλεσμα να μην επηρεάζονται από το εξωγενές περιβάλλον [7].
- Αναστολή των παραγόντων καταστολής του πολλαπλασιασμού: Πέρα από την ιδιότητα τους να παράγουν και να διατηρούν τη σηματοδότηση για πολλαπλασιασμό, τα καρκινικά κύτταρα, μπορούν να παρακάμπτουν ελέγχους που ελέγχουν αρνητικά τον πολλαπλασιασμό. Το συγκεκριμένο χαρακτηριστικό είναι άμεσα συνδεδεμένο με τα ογκοκατασταλτικά γονίδια, όπως γίνεται αντιληπτό και από τα προλεγόμενα [7].
- Αποφυγή της Απόπτωσης: Η ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων, οφείλεται πέρα από τον γρήγορο ρυθμό πολλαπλασιασμού τους και στην ικανότητα τους να αποφεύγουν την κυτταρική απόπτωση. Η πιο συχνή αιτία αυτής της διαταραχής είναι η απενεργοποίηση της δράσης της πρωτεΐνης p53 η οποία παράγεται από ογκοκατασταλτικό γονίδιο και λειτουργεί σαν αισθητήρας για τυχόν καταστροφές στο DNA. Η συγκεκριμένη πρωτεΐνη μπορεί να προκαλέσει απόπτωση με ρύθμιση της έκφρασης ενός προ-αποπτωτικού παράγοντα της πρωτεΐνης Bax. Η Bax με τη σειρά της διεγείρει τα μιτοχόνδρια για την απελευθέρωση του κυτοχρώματος C που λειτουργεί σαν καταλύτης στην διεργασία της απόπτωσης. Ο πιο συνηθισμένος τρόπος για να διακοπεί το μονοπάτι p53 είναι να συμβεί μια σημειωκή μετάλλαξη στο ογκογονίδιο που την παράγει[7].
- Ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός: Οι προηγούμενες τρεις περιπτώσεις οδηγούσαν σε επιπλοκές του καθορισμένου κυτταρικού κύκλου μέσω σημάτων από το περιβάλλον του κυττάρου. Παρόλα αυτά μελέτες έχουν δείξει πως αυτή η κυτταρική σηματοδότηση δεν εξασφαλίζει την εκτεταμένη ανάπτυξη του όγκου. Ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός των κυττάρων οφείλεται στη διατήρηση των τελομερών, εξαιτίας της αυξημένης έκφρασης του ενζύμου της τελομεράσης. Η τελομεράση μπορεί να επιδιορθώσει και να επιμηκύνει το τελομερές, όταν αυτό απαιτείται, αυξάνοντας έτσι τον αριθμό των διαιρέσεων των κυττάρων. Γίνεται λοιπόν αντιληπτό πως η συγκεκριμένη λειτουργία αποτελεί κρίσιμη παράμετρο για το αν ο καρκινικός όγκος θα συνεχίσει να αυξάνεται, ή μετά από ένα σημείο τα καρκινικά κύτταρα θα περάσουν στη μη αποδοτική λειτουργία τους (senescence) [1],[7].
- Αγγειογένεση: Τα καρκινικά κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να επιβιώνουν σε περιβάλλοντα με χαμηλές συγκεντρώσεις θρεπτικών, ενώ απουσία κανονικών επιπέδου οξυγόνου εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες που διεγείρουν τη διαδικασία της αγγειογένεσης. Ένας όγκος με αγγειακό σύστημα έχει την δυνατότητα να αναπτύσσεται πιο γρήγορα. Παρακάτω γίνεται ειδική αναφορά στην αγγειογένεση, αφού αποτελεί μηχανισμό με τον οποίο ασχολείται η παρούσα εργασία.
- Διήθηση και Μετάσταση: Η διήθηση και η μετάσταση του καρκίνου είναι τα πλέον σοβαρά γεγονότα του καρκίνου. Ο μηχανισμός που εμπλέκεται είναι πολύπλοκος. Ένα κύτταρο ή ομάδα κυττάρων πρέπει να είναι ικανά να αφήσουν τον πρωτοπαθή όγκο και να εισβάλλουν στον παρακείμενο ιστό, να επιβιώσουν σε διαφορετικές θέσεις, για όσο χρόνο είναι υπό διακίνηση, να εισέλθουν στην αγγειακή ή λεμφική κυκλοφορία, να εγκλωβιστούν στα τριχοειδή του νέου οργάνου, να εξαγγειωθούν από την κυκλοφορία και

τελικά να πολλαπλασιαστούν και να δημιουργήσουν νέους όγκους στις απομακρυσμένες θέσεις [8]. Η αγγειογένεση είναι απαραίτητη προϋπόθεση για να υπάρξει μετάσταση.

### 1.3 Αγγειογένεση

Η αγγειογένεση αποτελεί την διεργασία κατά την οποία σχηματίζονται νέα αιμοφόρα αγγεία, από υπάρχοντα αιμοφόρα αγγεία. Η αγγειογένεση μπορεί να λάβει χώρα και υπό φυσιολογικές συνθήκες και παθολογικές. Κάποιες από τις συνήθεις φυσιολογικές καταστάσεις, στις οποίες λαμβάνει χώρα η αγγειογένεση είναι η ανάπτυξη των εμβρύων, η επούλωση πληγών και ο έμμησος κύκλος [9].

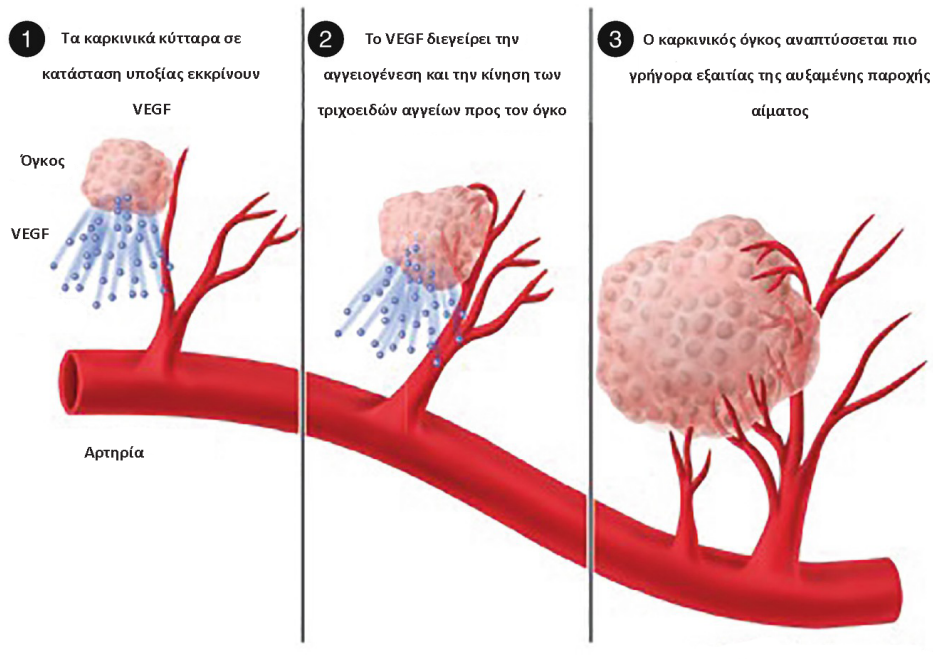
Κατά την ανάπτυξη ενός καρκινικού όγκου και καθώς αυτός μεγαλώνει, το οξυγόνο και τα θρεπτικά για την ανάπτυξη των κυττάρων, μετατρέπονται σε περιοριστικούς παράγοντες. Όταν ο όγκος ξεπεράσει ένα χαρακτηριστικό μέγεθος (περίπου τη διάμετρο των 2 mm) τότε η διάχυση του οξυγόνου στα εσωτερικά κυτταρικά στρώματα καθίσταται ανεπαρκής, με αποτέλεσμα να προκαλείται υποξία στον κυτταρικό πληθυσμό. Τα κύτταρα σε κατάσταση υποξίας στη συνέχεια εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες, που διεγείρουν τη διαδικασία της αγγειογένεσης [10]. Κάποιες από τις πιο βασικές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα μετά την έκκριση των αυξητικών παραγόντων κατά τη διάρκεια της αγγειογένεσης είναι οι εξής:

- Αποδόμηση της βασικής μεμβράνης και της εξωκυττάριας μήτρας από ένζυμα που εκκρίνονται από τα κύτταρα [11].
- Μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων [11]. Ένας βασικός μηχανισμός που προκαλεί αυτή τη μετανάστευση είναι η χημειοταξία. Η χημειοταξία είναι η μετακίνηση κυττάρων ως αποτέλεσμα κάποιου χημικού ερεθίσματος [12]. Στη συγκεκριμένη περίπτωση το χημικό ερέθισμα είναι οι αγγειογενετικοί παράγοντες.
- Αναπαραγωγή των ενδοθηλιακών κυττάρων [11].

Ο πιο γνωστός και ευρέως μελετημένος αγγειογενετικός παράγοντας είναι η οικογένεια των VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) μορίων. Υπάρχουν έξι ισομορφές που αποτελούνται από 121, 145, 165, 183, 189, και 206 αμινοξέα αντίστοιχα, με το  $VEGF_{165}$  να είναι η πιο συχνά απαντώμενη μορφή. Το μόριο  $VEGF_{165}$  είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, με μοριακό βάρος 45 kDa και με ικανότητα δέσμευσης στην ηπαρίνη. Συνήθως εκκρίνεται στο εξωκυττάριο υλικό, αν και μέρος του παραμένει δεσμευμένο στην επιφάνεια του κυττάρου, και μαζί με τα  $VEGF_{121}$  και  $VEGF_{145}$  αποτελούν τις ισομορφές που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων *in vivo* [9],[13]. Το  $VEGF_{165}$  αφού απελευθερωθεί από τα κύτταρα προσδένεται σε έναν από τους τρεις υποδοχείς που υπάρχουν στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, τον VEGFR-2 και εκκινείται ο πολλαπλασιασμός τους.

Τα νέα αγγεία που σχηματίζονται κατά την αγγειογένεση στους καρκινικούς όγκους, είναι δομικά και λειτουργικά ανώμαλα. Σε αντίθεση με τα φυσιολογικά αγγεία, το αγγειακό σύστημα του όγκου είναι πολύ αποδιοργανωμένο, τα αγγεία είναι ελικοειδή και διεσταλμένα, με ανώμαλη διάμετρο και υπερβολική διακλάδωση. Επιπλέον παρουσιάζουν διαφοροποιημένη διαπερατότητα από τα φυσιολογικά. Όλες αυτές οι ανωμαλίες οδηγούν σε μια ετερογενή ροή και παροχή του αίματος στον καρκινικό όγκο. Επιπλέον η πίεση που ασκείται από τα πολλαπλασιαζόμενα καρκινικά κύτταρα συμπιέζει τα τριχοειδή αγγεία με αποτέλεσμα να δημιουργείται ένα ανώμαλο μικροπεριβάλλον που χαρακτηρίζεται από μειωμένη παροχή αίματος, διάμεση υπέρταση, υποξία και οξέωση [14]. Στο Σχήμα 1.2 δίνεται μια σχηματική αναπαράσταση της διεργασίας της αγγειογένεσης για την περίπτωση κακοήθους καρκινικού όγκου.





Σχήμα 1.2: Αναπαράσταση της Αγγειογένεσης. Τροποποιημένη εικόνα [15].

## 1.4 Χημειοθεραπεία

Ο όρος χημειοθεραπεία τεχνικά αναφέρεται, στη χρήση φαρμάκων τα οποία επιλεκτικά στοχεύουν την αιτία μιας ασθένειας, ωστόσο πλέον αποτελεί συνώνυμο της θεραπείας του καρκίνου με φάρμακα [10]. Η θεραπεία του καρκίνου με τη χρήση φαρμάκων ξεκίνησε τη δεκαετία του 1940, όταν μετά την έκθεση στρατιωτών σε αέριο μουστάρδας, παρατηρήθηκε στις εξετάσεις αίματος τους, ασυνήθιστα χαμηλός αριθμός λευκών κυττάρων. Αυτή η παρατήρηση οδήγησε στην υπόθεση πως μια τέτοια θεραπεία μπορεί να έχει αποτέλεσμα στους καρκινοπαθείς. Στη συνέχεια χορηγήθηκε το συγκεκριμένο φάρμακο σε ασθενείς με προχωρημένο λέμφωμα και η βελτίωση της κλινικής τους κατάστασης, αν και προσωρινή, ήταν αρκετή για να ξεκινήσει η έρευνα γύρω από τη χημειοθεραπεία.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη χημειοθεραπεία μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ανάλογα με τη δράση τους, τον τρόπο χορήγησης τους, τη χημική δομή τους και τον τρόπο που αλληλεπιδρούν με άλλα φάρμακα. Ένας βασικός διαχωρισμός ανάμεσα στα φαρμακά είναι τα κυτταροτοξικά από τα κυτταροστατικά φάρμακα. Τα κυτταροτοξικά φάρμακα έχουν την ικανότητα να σκοτώνουν άμεσα τα καρκινικά κύτταρα, ενώ τα κυτταροστατικά συνήθως παρεμβαίνουν σε κάποια λειτουργία των κυττάρων ή κάποιο άλλο μηχανισμό, χωρίς να έχουν ως άμεση συνέπεια το θάνατο των καρκινικών κυττάρων [10]. Κάποια φάρμακα παρουσιάζουν και κυτταροτοξικότητα και κυτταροστατικότητα.

Επιπλέον τα φάρμακα μπορούν να διαχωρισθούν αναλόγα με τη φάση του κυτταρικού κύκλου στην οποία παρεμβαίνουν. Παραδείγματος χάριν υπάρχουν τα φάρμακα που δεν εξειδικεύονται σε κάποια φάση του κυτταρικού κύκλου και δύνανται να σκοτώνουν τα κύτταρα σε οποιοδήποτε στάδιο του κυτταρικού κύκλου ακόμα και στη φάση ηρεμίας, φάρμακα τα οποία επιδρούν στα κύτταρα τα οποία βρίσκονται σε μια συγκεκριμένη φάση του κυτταρικού κύκλου και φάρμακα τα οποία επιδρούν σε περισσότερες από μια φάσεις του κυτταρικού κύκλου, δηλαδή στοχεύουν στα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα γενικά [10]. Δυστυχώς τα κυτταροτοξικά φάρμακα προκαλούν επιπτώσεις και στα υγιή κύτταρα, κυρίως σε αυτά που διαιρούνται γρήγορα όπως είναι τα κύτταρα του μυελού των οστών, τα κύτταρα των θυλάκων των τριχών

καθώς και κύτταρα του βλεννογόνου του γαστρεντερικού συστήματος. Οι επιπτώσεις σε αυτά τα υγιή κύτταρα είναι η αιτία πολλών παρενεργειών που εμφανίζονται στους ασθενείς.

Στον Πίνακα 1.1 παρουσιάζονται κάποιες κατηγορίες φαρμάκων και η φάση στην οποία επιδρούν:

Πίνακας 1.1: Κατηγορίες Φαρμάκων. Τροποποιημένος Πίνακας από [16].

Κατηγορία Φαρμάκων	Φάση που Επιδρουν	Φάρμακα
Αντιμεταβολίτες	S	Μεθοτρεξάτη Κυταραβίνη 5-Φθοριουρακίλη
Αλκυλιωτικοί Παράγοντες	Μη εξειδικευμένοι	Σισπλατίνη Καρβοπλατίνη Αζωτούχες Μουστάρδες
Αναστολείς Μίτωσης	S και M M και G2	Βινβλαστίνη Βινκριστίνη Δοσεξατάλη Πακλιταξέλη
Αναστολείς Τοποισομεράσης	S και G2	Τοποτεκάνη Ιρινοτεκάνη
Κυτταροτοξικά Αντιβιοτικά	G2 Μη εξειδικευμένα	Βλεομυκίνη Δοξορουμικίνη Ακτινομυκίνη D

Ένα άλλο είδος θεραπείας είναι η Αντι-Αγγειογενετική θεραπεία. Η συγκεκριμένη θεραπεία στοχεύει στη διεργασία της αγγειογένεσης, αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων. Μέσω της αναστολής της αγγειογένεσης ο καρκινικός όγκος δε λαμβάνει τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά για να αναπτυχθεί. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για αυτή τη θεραπεία θεωρούνται κυτταροστατικά, επειδή δεν προκαλούν άμεσα τον κυτταρικό θάνατο [10].

Η Αντι-Αγγειογενετική θεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί με τρεις βασικούς διαφορετικούς μηχανισμούς [17]:

- Μέσω της ουδετεροποίησης των αυξητικών αγγειογενετικών παραγόντων (όπως το VEGF). Κάποιο μονοκλωνικό αντίσωμα προσδένεται στον αυξητικό παράγοντα, με αποτέλεσμα αυτός να μην μπορεί να προσδεθεί στα ενδοθηλιακά κύτταρα και να προκαλέσει τον πολλαπλασιασμό τους.
- Εμποδίζοντας τη σηματοδότηση των υποδοχέων του VEGF, με αποτέλεσμα να μην προχωράει ο πολλαπλασιασμός των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα φάρμακα που δρουν με αυτόν το μηχανισμό καλούνται και αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης.
- Μεταβάλλοντας τη σηματοδότηση από κύτταρο σε κύτταρο. Κάποια φάρμακα αντιδρούν με τις χημικές ουσίες που χρησιμοποιούν τα κύτταρα για να σηματοδοτούν τη μεταξύ τους ανάπτυξη.

Η παρούσα εργασία, εστιάζει στον πρώτο μηχανισμό που περιγράφηκε για την αντι-αγγειογενετική θεραπεία. Το πιο ευρέως γνωστό και χρησιμοποιούμενο φάρμακο που λειτουργεί με αυτό το μηχανισμό είναι η Μπεβασιζουμάμπη (Bevacizumab - Avastin®), Genentech Inc.). Η Μπεβασιζουμάμπη είναι ένα συνθετικό μονόκλωνο αντίσωμα, το οποίο προσδένεται και ουδετεροποιεί τη βιολογική δραστηριότητα του ενδοθηλιακού παράγοντα VEGF. Με αυτό τον τρόπο εμποδίζει το VEGF να προσδεθεί στους υποδοχείς (VEGFR), επομένως αναστέλλεται η ανάπτυξη του καρκινικού όγκου [18], [19]. Συνήθως η συγκεκριμένη θεραπεία συνδυάζεται με κάποια κυτταροτοξική θεραπεία.

## Κεφάλαιο 2

# Μαθηματικά Μοντέλα Ανάπτυξης Καρκινικών Όγκων

Οι πειραματικές μελέτες γύρω από τους καρκινικούς όγκους, που εστιάζουν στην αποσαφήνιση όλων των υποκειμένων μηχανισμών που οδηγούν στην ανάπτυξη των όγκων, διασχίζουν όλες τις φυσιολογικές κλίμακες. Από τη μικρότερη κλίμακα, που είναι η ταξινόμηση και έκφραση των γονιδίων, τα οποία προκαλούν τον αυξημένο πολλαπλασιασμό και επιβίωση των καρκινικών κυττάρων, μέχρι μεγαλύτερες κλίμακες που εστιάζουν στην φαινοτυπική απόκριση του όγκου, όπως οι πιέσεις που δημιουργούνται και περιορίζουν την ποσότητα και την επέκτασή του. Ενώ έχει επεκταθεί ένας πλούτος γνώσεων για την κατανόηση της έναρξης, της ανάπτυξης, της εξέλιξης καθώς και της απόκρισης του όγκου στη θεραπεία, δεν υπάρχουν ακόμα μέθοδοι για την αξιόπιστη πρόβλεψη της ανάπτυξης και απόκρισης του όγκου σε συγκεκριμένα θεραπευτικά σχήματα για τον κάθε ασθενή [20].

Ανεξάρτητα από τις εξελίξεις στο πειραματικό κομμάτι της μελέτης του καρκίνου, διάφοροι ερευνητές έχουν αναπτύξει πληθώρα μαθηματικών μοντέλων και τεχνικών για την καλύτερη κατανόηση του φαινομένου.

### 2.1 Συνεχή Μοντέλα

Στα συνεχή μοντέλα οι καρκινικοί όγκοι θεωρούνται ως ένα σύνολο κυττάρων και περιγράφονται με τα φυσικά μεγέθη είτε της πυκνότητας ή του όγκου. Τα συνεχή μοντέλα είναι χρήσιμα για τη μελέτη συστημάτων μεγάλης κλίμακας, όταν ήδη κάποιο υγιές κύτταρο έχει μετατραπεί σε καρκινικό αγνοώντας δηλαδή τη διαδικασία που έχει λάβει χώρα πριν, αυτή της μετάλλαξης στο γενετικό κώδικα. Βασίζονται σε κανόνες που έχουν σχεδιαστεί, έτσι ώστε να μπορούν να περιγράφουν διαφορετικά τμήματα του καρκινικού όγκου, αλλά όχι κάθε κύτταρο ξεχωριστά και αυτό αποτελεί ένα βασικό τους μειονέκτημα. Ωστόσο τα συγκεκριμένα μοντέλα παρουσιάζουν αρκετά πλεονεκτήματα αφού έχουν συγκριτικά μικρότερο υπολογιστικό κόστος σε σχέση με άλλα μοντέλα, χρησιμοποιούν λιγότερες παραμέτρους οι οποίες μπορούν να εκτιμηθούν ευκολότερα από πειραματικές μελέτες και μπορούν να αναπαραστήσουν με σχετικά καλή ακρίβεια τη συμπεριφορά των καρκινικών όγκων σε μακροσκοπική κλίμακα [21].

Τα συνεχή μοντέλα μπορεί να αποτελούνται είτε από συνήθεις διαφορικές εξισώσεις ή από μερικές διαφορικές εξισώσεις ή από συνδυασμό διαφορικών και ολοκληρωτικών εξισώσεων. Μπορούν να χωριστούν περαιτέρω σε δύο βασικές κατηγορίες: Τα Ομογενή και Ετερογενή μοντέλα [21].

#### 2.1.1 Ομογενή Μοντέλα

Στα ομογενή μοντέλα γίνεται η παραδοχή πως όλα τα καρκινικά κύτταρα είναι όμοια και επιπλέον δεν λαμβάνονται υπόψη τα χωρικά χαρακτηριστικά της ανάπτυξης του όγκου. Αυτή η

παραδοχή είναι και ο θεμελιώδης περιορισμός αυτών των μοντέλων. Συνήθως τα συγκεκριμένα μοντέλα χρησιμοποιούν συστήματα διαφορικών εξισώσεων με εμπειρικούς όρους παραγωγής. Είναι βασισμένα πάνω σε *in vivo* και *in vitro* δεδομένα και δεν μπορούν να αποτελέσουν εργαλείο κατανόησης των μηχανισμών αναπαραγωγής των καρκινικών κυττάρων [21].

Κάποια από τα πιο γνωστά μοντέλα είναι το εκθετικό, το λογιστικό και το Gompertzian μοντέλο. Το εκθετικό μοντέλο είναι το πιο απλό και μπορεί να περιγράψει με σχετική ακρίβεια την αρχική ανάπτυξη του όγκου. Ωστόσο αποτυγχάνει να περιγράψει τα μεταγενέστερα στάδια όπου παρατηρείται μείωση και τελικά κορεσμός του ρυθμού ανάπτυξης εξαιτίας του περιορισμού των θρεπτικών συστατικών. Το λογιστικό μοντέλο και το Gompertzian μοντέλο καταφέρνουν να περιγράψουν και τον κορεσμό του ρυθμού ανάπτυξης [21]. Παρακάτω αναγράφονται οι εξισώσεις που περιγράφουν τα προαναφερθέντα μοντέλα:

$$\begin{aligned} \frac{dN}{dt} &= kN \rightarrow N(t) = N_0 e^{kt} \\ \frac{dN}{dt} &= \frac{k}{a} N \left[ 1 - \left( \frac{N}{\theta} \right)^\alpha \right] \rightarrow N(t) = \theta \left( \frac{N_0^\alpha}{N_0^\alpha + (\theta^\alpha - N_0^\alpha) e^{-kt}} \right) \end{aligned} \quad (2.1)$$

Όπου  $k$  η σταθερά του ρυθμού πολλαπλασιασμού,  $\theta$  η μέγιστη συγκέντρωση κυττάρων στον όγκο και  $a$  σταθερά που προσδιορίζει το πόσο γρήγορα ο όγκος θα φτάσει σε κατάσταση κορεσμού. Για  $\alpha=1$  η δεύτερη εξίσωση δίνει το λογιστικό μοντέλο, ενώ για  $\alpha \rightarrow 0^+$  δίνει το Gompertzian μοντέλο [21].

### 2.1.2 Ετερογενή Μοντέλα

Τα ετερογενή μοντέλα μπορούν να χωρισθούν σε δύο επιμέρους κατηγορίες:

- Τα Λειτουργικά Μοντέλα/ Μοντέλα Διαμερισμάτων (Functional/Compartment Models): Η βασική θεώρηση που συνοδεύει αυτά τα μοντέλα είναι ότι οι διαφορετικοί τύποι κυττάρων βρίσκονται σε διαφορετικά διαμερίσματα τα οποία βασίζονται στην κινητική των κυττάρων. Τα βασικά διαμερίσματα είναι: για τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα, τα κύτταρα σε φάση ηρεμίας και τα κύτταρα που νεκρώνονται. Η κινητική των κυττάρων και η μεταφορά τους από το ένα διαμέρισμα στο άλλο εξαρτώνται από τις περιβαλλοντικές συνθήκες. Αν και τα συγκεκριμένα μοντέλα αγνοούν τη χωρική επιρροή, παρέχουν μια γενική οπτική για τη δυναμική της ανάπτυξης του καρκινικού όγκου. Ταυτόχρονα αποτελούν χρήσιμο εργαλείο για κλινικές μελέτες και για την μελέτη της απόκρισης του όγκου σε διάφορες θεραπείες [22], [23].
- Τα Χωρό-Χρονικά Μοντέλα (Spatio-Temporal Models): Τα συγκεκριμένα μοντέλα μπορούν να επιμεριστούν σε δύο βασικές κατηγορίες. Τα μοντέλα διαχωριζόμενων ζωνών (Differentiated zone models, DZM) και τα μοντέλα ανεμιγμένων ζωνών (Mixed zone models, MZM)

Τα Μοντέλα διαχωριζόμενων ζωνών, τοποθετούν τα διαφορετικά κύτταρα σε διαφορετικές περιοχές του καρκινικού όγκου ή ορίζουν διαφορετικά μεγέθη για κάθε τύπο κυττάρου και ο βασικός τους στόχος είναι να εντοπίζουν τα ελεύθερα όρια αυτών των περιοχών. Κατά κανόνα οι διαχωρισμοί γίνονται για τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα τα οποία βρίσκονται σε περιβάλλον με αφθονία θρεπτικών, τα κύτταρα που έχουν υποστεί νέκρωση λόγω έλλειψης θρεπτικών και τα κύτταρα που βρίσκονται στη φάση ηρεμίας. Τα πιο συνηθισμένα μεγέθη που υπολογίζονται σε τέτοια μοντέλα είναι η εξωτερική ακτίνα του όγκου, η ακτίνα του νεκρωτικού πυρήνα, η περιοχή στην οποία βρίσκεται η φάση ηρεμίας και η συγκέντρωση του θρεπτικού που συνήθως περιγράφεται μέσω μιας διαφορικής εξίσωσης διάχυσης-αντίδρασης. Εφόσον το μέγεθος του όγκου αλλάζει με το χρόνο, το χωρίο υπολογισμού δεν είναι σταθερό. Αυτά τα μοντέλα εμπίπτουν στην κατηγορία μοντέλων κινούμενου ορίου.

Ένα από τα πρώτα μοντέλα αυτής της κατηγορίας που αποτέλεσε βάση και για την ανάπτυξη μεταγενέστερων μοντέλων ήταν αυτό του Greenspan [24] για καρκινικό όγκο σφαιρικής συμμετρίας. Στο συγκεκριμένο μοντέλο τα βασικά μεγέθη υπολογισμού ήταν οι ακτίνες των διάφορων τύπων κυττάρων, όπως περιγράφηκαν παραπάνω, ένα θρεπτικό συστατικό (οξυγόνο) καθώς και ένας αναστολέας μίτωσης που παραγόταν από την αποσύνθεση των νεκρωτικών κυττάρων. Οι ακτίνες του όγκου υπολογίζονταν με τη χρήση διαφορικών-ολοκληρωτικών εξισώσεων, ενώ οι χημικές ουσίες με τη χρήση διαφορικών εξισώσεων διάχυσης-αντίδρασης χωρίς χρονική παράγωγο. Ένα ακόμα μοντέλο που ανήκει σε αυτή την κατηγορία και η παρούσα εργασία έχει βασιστεί πάνω σε αυτό, είναι το μοντέλο των Hinow et al. [10]. Το συγκεκριμένο μοντέλο περιγράφει έναν καρκινικό όγκο ακτινικής συμμετρίας με αγγειακό σύστημα, ενώ στη συνέχεια μελετάται η επιρροή αντι-αγγειογενετικής και κυτταροτοξικής θεραπείας στο μέγεθος και την πυκνότητα του. Τα μεγέθη που εισάγονται είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα, το εξωκυτταρικό υλικό, το οξυγόνο, ένας αγγειογενετικός αυξητικός παράγοντας, τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα, τα νεκρωτικά και τα κύτταρα σε υποξία (σε φάση ηρεμίας). Οι εξισώσεις επίλυσης είναι μερικές διαφορικές εξισώσεις διάχυσης-αντίδρασης.

Τα μοντέλα Ανεμιγμένων ζωνών προτείνουν ότι οι περιοχές διαφορετικών κυττάρων δε διαχωρίζονται ρητά με την εισαγωγή διαφορετικών μεταβλητών, αλλά ο διαχωρισμός προκύπτει σταδιακά κατά την επίλυση τους. Ουσιαστικά στοχεύουν στην εύρεση της χρονικής και χωρικής διακύμανσης της συγκέντρωσης των κυττάρων του καρκινικού όγκου. Τα συγκεκριμένα μοντέλα εμπίπτουν στην κατηγορία των πολυφασικών μοντέλων. Το πρώτο μοντέλο ανεμιγμένων ζωνών είναι αυτό που προτάθηκε από τους Ward and King [25], για τη μελέτη ενός σφαιρικού-συμμετρικού όγκου χωρίς αγγειακό σύστημα. Σε αντίθεση με τα μοντέλα των διαχωριζόμενων ζωνών, το συγκεκριμένο μοντέλο δεν υποθέτει διαφορετικά στρώματα για κάθε τύπο κυττάρου στον καρκινικό όγκο, αντιθέτως θεωρεί ένα μίγμα ζωντανών και νεκρωτικών κυττάρων των οποίων η συγκέντρωση εξαρτάται από τη συγκέντρωση των θρεπτικών συστατικών. Αξίζει να σημειωθεί εδώ ότι τα μοντέλα αυτά δεν κάνουν μια υπόθεση για την ανάπτυξη των καρκινικών όγκων, αλλά το μοτίβο ανάπτυξης παράγεται από τα ίδια τα αποτελέσματα.

Κάποια άλλα χαρακτηριστικά παραδείγματα που εμπίπτουν σε αυτή την κατηγορία των μοντέλων είναι αυτά των Beward et al. [26], [27] και Hubbard and Byrne [28]. Στην πρώτη περίπτωση το μοντέλο αποτελείται από δύο διαφορετικές φάσεις, αυτές των καρκινικών κυττάρων και του εξωκυτταρικού υλικού και περιγράφει την εξέλιξη ενός ακτινικά συμμετρικού όγκου χωρίς αγγειακό σύστημα. Επιπλέον υπολογίζεται και η συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού. Στη δεύτερη περίπτωση μελετάται ένας ακτινικά συμμετρικός όγκος με αγγειακό σύστημα. Το μοντέλο αποτελείται από τρεις διαφορετικές φάσεις, αυτές των καρκινικών κυττάρων, του εξωκυτταρικού υλικού και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Στην τρίτη περίπτωση το μοντέλο είναι διδιάστατο και χρησιμοποιεί τέσσερις φάσεις: τα κανονικά (υγιή κύτταρα), τα καρκινικά κύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και το εξωκυτταρικό υλικό ενώ υπολογίζεται και η συγκέντρωση του οξυγόνου. Σε όλες τις προαναφερθείσες περιπτώσεις γίνεται η παραδοχή πως οι κυτταρικές φάσεις αποτελούν ιξώδες ρευστό και επιλύονται ισοζύγια ορμής αγνοώντας τους όρους της αδράνειας (λόγω χαμηλών αριθμών  $Re$ ). Τα ισοζύγια των φάσεων αποτελούνται από μερικές διαφορικές εξισώσεις της μορφής συναγωγής-αντίδρασης, ενώ για το θρεπτικό χρησιμοποιείται μια μερική διαφορική εξίσωση της μορφής διάχυσης-αντίδρασης με την παραδοχή της οιοει μόνιμης κατάστασης.

## 2.2 Διακριτά Μοντέλα

Τα διακριτά μοντέλα επικεντρώνονται στην παρακολούθηση και ενημέρωση της κατάστασης των μεμονωμένων κυττάρων τα οποία υπακούουν σε συγκεκριμένους βιοχημικούς κανόνες. Η διαμόρφωση αυτών των κανόνων είναι μια δύσκολη εργασία που απαιτεί πολλές πειραματικές αναλύσεις τόσο για το ενδοκυτταρικό περιβάλλον, όσο και για το εξωκυτταρικό, εφόσον και

τα δύο είναι υπεύθυνα για την αναπαραγωγή, επιβίωση και το θάνατο του κυττάρου. Τα συγκεκριμένα μοντέλα είναι πολύ ακριβή και έχουν τη δυνατότητα να περιγράφουν διεργασίες που τα συνεχή μοντέλα αγνοούν, όπως για παράδειγμα τα βήματα του μετασχηματισμού ενός φυσιολογικού κυττάρου σε καρκινικό [21]. Συνεπακόλουθο αυτής της ακριβούς αποτύπωσης, είναι και το μεγάλο υπολογιστικό κόστος. Τα Διακριτά μοντέλα μπορούν να χωριστούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες. Στα μοντέλα που βασίζονται σε ένα ήδη υπάρχον πλέγμα (Lattice-Based Models) και στα μοντέλα που δεν χρησιμοποιούν πλέγμα (Off-Lattice Models).

### 2.2.1 Μοντέλα με Πλέγμα

Τα συγκεκριμένα μοντέλα μπορούν να χρησιμοποιούν τόσο δομημένα όσο και μη δομημένα πλέγματα. Μπορούν να χωριστούν σε τρεις επιμέρους κατηγορίες ανάλογα με τον τρόπο που επιλέγουν να χρησιμοποιήσουν το κάθε κελί του πλέγματος [29].

- Τα Κυτταρικά Αυτόματα (Cellular Automata): Στη συγκεκριμένη κατηγορία κάθε κελί αναπαριστά ένα κύτταρο. Σε κάθε χρονικό βήμα κάθε κύτταρο- κελί ανανεώνεται βάσει κάποιων κανόνων. Οι διακριτές καταστάσεις που μπορεί να λάβει κάθε κύτταρο-κελί είναι να παραμείνει, να μεταναστεύσει σε κάποιο γειτονικό κελί, να πεθάνει (το τρέχων κελί είναι μη-κατηλειμμένο) ή να διαιρεθεί και να καταλάβει το νέο κύτταρο τη θέση κάποιου γειτονικού κελιού. Σε αυτές τις μεθόδους τα κελιά συνήθως ανανεώνονται με τυχαία σειρά για να αποφευχθεί η επιρροή που μπορεί να έχει στο αποτέλεσμα, η δομή του πλέγματος. [29].
- Lattice Gas Cellular Automata: Η βασική διαφοροποίηση αυτής της κατηγορίας από τη προηγούμενη είναι ότι πλέον κάθε κελί δεν αντιστοιχεί μόνο σε ένα κύτταρο, αλλά σε μια ομάδα κυττάρων. Στόχος είναι να περιγραφεί η κίνηση μια ομάδας κυττάρων από το ένα κελί στο άλλο. Τα πλεονεκτήματα αυτών των μοντέλων είναι ότι μπορούν να προσομοιώσουν μεγάλο αριθμό κυττάρων για μεγάλα χρονικά διαστήματα και να εφαρμόσουν κανόνες της στατιστικής μηχανικής. Ταυτόχρονα μπορούν να αποτελέσουν και μια γέφυρα ανάμεσα στα διακριτά και τα συνεχή μοντέλα. Ωστόσο αγνοούν εντελώς την κυτταρική μορφολογία [29].
- Cellular Potts: Σε αυτή την περίπτωση ένα κύτταρο αναπαρίσταται με περισσότερα του ενός κελιά από το πλέγμα. Αν και τα συγκεκριμένα μοντέλα μπορούν να αναπαράξουν τη μορφολογία των κυττάρων καθώς και κάποιους μηχανισμούς που τα προηγούμενα μοντέλα δεν είναι σε θέση, είναι υπολογιστικά χρονοβόρα [29].

### 2.2.2 Μοντέλα χωρίς Πλέγμα

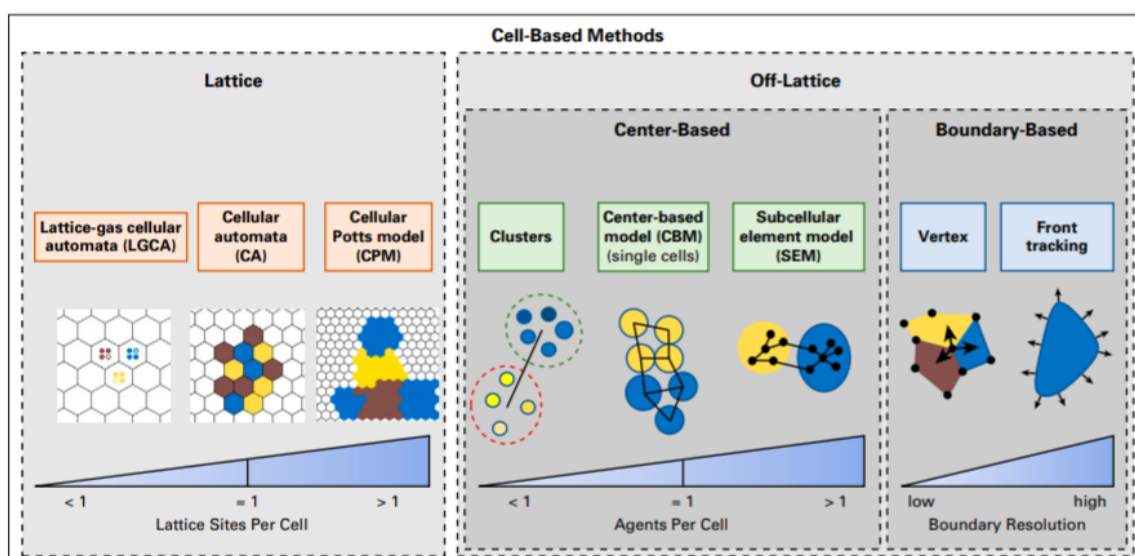
Στα μοντέλα που δεν χρησιμοποιούν υπολογιστικό πλέγμα, τα κύτταρα αντιπροσωπεύονται από ένα μόνο ή συστάδες σωματιδίων και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους περιγράφονται με δυνάμεις ή δυναμικά. Όπως και στα μοντέλα με πλέγμα, τα κύτταρα μπορούν να μεγαλώνουν, να μεταναστεύουν να διαιρούνται και να πεθαίνουν [30]. Μπορούν να χωριστούν σε δύο επιμέρους κατηγορίες: αυτά που εστιάζουν στον όγκο (ή μάζα) των κυττάρων (Cell Center Models) και αυτά που εστιάζουν στα όρια των κυττάρων (Cell Boundary Models) [29].

- Cell Center Models: Αυτή η κατηγορία μπορεί να χωριστεί επιπλέον σε τρεις βασικές κατηγορίες ανάλογα με το πόσα κύτταρα αντιπροσωπεύει κάθε στοιχείο (agent). Η βασική περίπτωση είναι αυτή που αντιστοιχεί κάθε στοιχείο με ένα κύτταρο. Σε κάποιες περιπτώσεις τα κύτταρα αντιπροσωπεύονται από σημεία, ενώ σε άλλες από όγκους. Η βασική υπόθεση αυτών των μοντέλων είναι πως η "τροχιά" του κάθε κυττάρου μπορεί να περιγραφεί από μια εξίσωση κίνησης ανάλογη αυτής που περιγράφει τα φυσικά σωματίδια. Συνήθως αγνοείται η αδράνεια δεδομένου πως για χαμηλούς αριθμούς Reynolds οι τριβές επικρατούν. Οι εξισώσεις περιλαμβάνουν όρους όπως τις τριβές του κυττάρου με το

υπόστρωμα και με τα άλλα κύτταρα καθώς και ελκτικές/απωστικές δυνάμεις μεταξύ των κυττάρων [30]. Οι άλλες δύο περιπτώσεις αυτής της κατηγορίας είναι το κάθε στοιχείο να αποτελεί κομμάτι του κυτταρικού υλικού, επομένως ένα κύτταρο να αποτελείται από περισσότερα του ενός στοιχεία, και ένα στοιχείο να αντιπροσωπεύει μια συστάδα κυττάρων.

- **Boundary Tracking Models/Deformable Cell Models:** Σε αυτή την κατηγορία μοντέλων, τα κύτταρα μοντελοποιούνται ως πολύγωνα (2D) ή πολύεδρα (3D) και υπολογίζονται οι δυνάμεις που δρουν στις κορυφές τους. Οι παραπάνω μέθοδοι είναι από τις πλέον υπολογιστικά κοστοβόρες, ωστόσο είναι χρήσιμες επειδή μπορούν να συνδυάσουν με επαρκή λεπτομέρεια τη μηχανική των κυττάρων σε επίπεδο ρευστομηχανικής και μηχανικής των ιστών [21].

Στο Σχήμα 2.1 δίνεται μια σχηματική αναπαράσταση των διάφορων κατηγοριών των διακριτών μοντέλων.



Σχήμα 2.1: Σχηματική Αναπαράσταση των διαφορετικών Διακριτών Μοντέλων. Πηγή[29]

## 2.3 Υβριδικά-Πολυκλιμακωτά Μοντέλα

Οι διάφορες διεργασίες που λαμβάνουν χώρα κατά την εκκίνηση και ανάπτυξη ενός καρκινικού όγκου διαφέρουν μεταξύ τους κατά τάξεις μεγέθους τόσο στη χρονική όσο και στη χωρική κλίμακα. Πάνω σε αυτήν την παραδοχή, η ιδέα της πολυκλιμακωτής προσομοίωσης έχει αρχίσει να κερδίζει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας. Υπάρχουν τρεις βασικές διαφορετικές βιολογικές κλίμακες που συνήθως χρησιμοποιούνται στην πολυκλιμακωτή προσομοίωση: η ενδοκυτταρική κλίμακα (μοριακή), η κυτταρική και η εξωκυτταρική κλίμακα [21].

- **Ενδοκυτταρική Κλίμακα:** Κατά βάση οι λειτουργίες που λαμβάνουν χώρα σε αυτή την κλίμακα είναι οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μορίων-σηματοδοτών και η δράση των φυσικών ρυθμιστών. Οι παραπάνω λειτουργίες είναι αυτές που καθορίζουν τον φαινότυπο του κυττάρου, καθώς και τυχόν αλλαγές που μπορούν να συμβούν σε αυτόν (μετάλλαξη κανονικού κυττάρου σε καρκινικό). Σε επίπεδο μαθηματικής μοντελοποίησης, συνήθως χρησιμοποιούνται συνήθεις διαφορικές εξισώσεις, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις χρησιμοποιούνται και μοντέλα λογικών μεταβλητών (Boolean network models). Οι

Bauer et al. [31] περιέγραψαν τις αλλαγές στον φαινότυπο των ενδοθηλιακών κυττάρων παρουσία αγγειογενετικών αυξητικών παραγόντων (διεργασία αγγειογένεσης) χρησιμοποιώντας μοντέλα λογικών μεταβλητών [21].

- **Κυτταρική Κλίμακα:** Σε αυτή την κλίμακα μελετάται η εμβιομηχανική συμπεριφορά ενός κυττάρου, δηλαδή οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων ή μεταξύ κυττάρου και εξωκυτταρικού υλικού. Η μαθηματική μοντελοποίηση γίνεται είτε με τη χρήση μερικών διαφορικών εξισώσεων ή με διακριτά μοντέλα όπως τα Cellular Potts [21].
- **Εξωκυτταρικό επίπεδο:** Η κλίμακα αυτή εστιάζει στη μορφολογία του καρκινικού όγκου, αφού τα κύτταρα πλέον έχουν μετατραπεί σε καρκινικά, λαμβάνοντας υπόψιν το μικρό-περιβάλλον γύρω από τον όγκο. Τα πιο συνηθισμένα μοντέλα που χρησιμοποιούνται είναι αυτά των μερικών διαφορικών εξισώσεων με επικρατείς τις εξισώσεις διάχυσης-αντίδρασης που ελέγχουν την πυκνότητα του όγκου καθώς και τη διάχυση του στον υγιή περιβάλλοντα ιστό [21].



## Κεφάλαιο 3

# Διδιάστατο Μοντέλο Ανάπτυξης Όγκου με Αγγειακό Σύστημα

Η παρούσα εργασία έχει βασιστεί πάνω στο μοντέλο των Hubbard and Byrne [28] με κάποιες τροποποιήσεις οι οποίες χρειάστηκαν να γίνουν για να μπορούν να εφαρμοσθούν οι εξισώσεις της χημειοθεραπείας. Όπως προαναφέρθηκε και στο Κεφάλαιο 2, το συγκεκριμένο μοντέλο αποτελείται από τέσσερις διαφορετικές φάσεις (υγιή, καρκινικά κύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, εξωκυτταρικό υλικό) και ταυτόχρονα υπολογίζει και τη συγκέντρωση ενός θρεπτικού (οξυγόνο). Αποτελεί προέκταση του μοντέλου [27], διαφοροποιώντας τα ενδοθηλιακά κύτταρα από το θρεπτικό (οξυγόνο), για το οποίο πλέον συμπεριλαμβάνεται και ο μηχανισμός της διάχυσης. Έτσι το θρεπτικό μπορεί να προσεγγίζει πλέον και απομακρυσμένες, από το αγγειακό σύστημα, περιοχές. Επιπλέον εισάγεται και η φάση των υγιών κυττάρων η οποία επιτρέπει τη μελέτη των αλληλεπιδράσεων μεταξύ του καρκινικού όγκου και του υγιούς ιστού. Με την ένταξη της φάσης των υγιών κυττάρων το όριο του καρκινικού όγκου περιγράφεται ως μια διαχυτή διεπιφάνεια μεταξύ καρκινικών-υγιών κυττάρων και δεν χρειάζεται να αναπτυχθούν νέες εξισώσεις για τον εντοπισμό του [28].

Η βασική διαφοροποίηση του μοντέλου που εφαρμόζεται στη συγκεκριμένη εργασία από αυτό των [28], είναι ο ρητός υπολογισμός του ενδοθηλιακού παράγοντα (VEGF) καθώς και η επίδραση της χημειοταξίας στην αρχιτεκτονική διαμόρφωση των αγγείων.

### 3.1 Μαθηματική Διατύπωση του Μοντέλου

Για το συγκεκριμένο μοντέλο εφαρμόζονται ισοζύγια μάζας και ορμής για την κάθε φάση. Ορίζονται ως  $\theta_i$  τα κλάσματα όγκου της κάθε φάσης,  $u_i$  οι ταχύτητες τους και  $p_i$  οι πιέσεις τους με  $i=1,2,3,4$ . Το θρεπτικό συστατικό συμβολίζεται με τη μεταβλητή  $c$ , ενώ ο ενδοθηλιακός παράγοντας με τη μεταβλητή  $g$ .

#### 3.1.1 Ισοζυγία Μάζας

Αρχικά γίνεται η θεώρηση πως όλες οι φάσεις έχουν την ίδια (σταθερή) πυκνότητα. Εφαρμόζεται επομένως η εξίσωση συνέχειας για τη κάθε φάση:

$$\frac{\partial \theta_i}{\partial t} + \nabla \cdot (\theta_i \vec{u}_i) = q_i \quad (3.1)$$

όπου  $q_i$  ο όρος πηγής/κατανάλωσης της κάθε φάσης που περιγράφει την εναλλαγή μάζας από τη μια φάση στην άλλη. Στη συνέχεια γίνεται η υπόθεση πως ο συνολικός όγκος (ιστός) δεν έχει καθόλου κενά (no-void assumption). Αυτή η υπόθεση μεταφράζεται στην ακόλουθη σχέση:

$$\sum_{i=1}^4 \theta_i = 1 \quad (3.2)$$

Η συνολική μάζα πρέπει να διατηρείται έτσι ώστε να μην υπάρχουν απώλειες στο συνολικό όγκο. Επομένως οποιαδήποτε απώλεια όγκου λαμβάνει χώρα σε κάποια από τις φάσεις, μια άλλη φάση πρέπει να αυξάνεται αντιστοίχως μέσω κάποιου όρου πηγής και αντίστροφα.

$$\sum_{i=1}^4 q_i = 0 \quad (3.3)$$

Για τα υγιή και τα καρκινικά κύτταρα ( $\theta_1$  και  $\theta_2$  αντίστοιχα) γίνεται η υπόθεση ότι αυξάνονται μέσω της μίτωσης (κυτταρικού πολλαπλασιασμού) και μειώνονται εξαιτίας του κυτταρικού θανάτου. Για να λάβει χώρα η μίτωση πρέπει να υπάρχει εξωκυτταρικό υλικό διαθέσιμο καθώς και επαρκή συγκέντρωση οξυγόνου, ενώ ο κυτταρικός θάνατος ορίζεται για ελλιπή συγκέντρωση οξυγόνου. Επομένως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός θεωρείται ότι αυξάνεται μέχρι μια τιμή που προσεγγίζει ασυμπτωτικά για τις διάφορες συγκεντρώσεις του οξυγόνου και επιπλέον εξαρτάται από την παρουσία των ίδιων των κυττάρων και του εξωκυτταρικού υλικού. Ο κυτταρικός θάνατος θεωρείται ανάλογος της συγκέντρωσης των κυττάρων και μειώνεται από μια μέγιστη τιμή μέχρι μια τιμή κατωφλίου όταν η συγκέντρωση του οξυγόνου είναι πρακτικά μηδενική. Η ουσιαστική διαφορά ανάμεσα στα καρκινικά και τα υγιή κύτταρα είναι οι σταθερές αυτών των ρυθμών, με τη σταθερά της μίτωσης να είναι μεγαλύτερη για τα καρκινικά και τη σταθερά του κυτταρικού θανάτου μικρότερη. Οι εξισώσεις διαμορφώνονται ως εξής:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \theta_1}{\partial t} + \nabla \cdot (\theta_1 \vec{u}_1) &= \underbrace{k_{1.1} \theta_1 \theta_4 \frac{c}{(c_p + c)}}_{\text{μίτωση υγιών κυττάρων}} - \underbrace{k_{2.1} \theta_1 \frac{c_{c1} + c}{c_{c2} + c}}_{\text{θάνατος υγιών κυττάρων}} \\ \frac{\partial \theta_2}{\partial t} + \nabla \cdot (\theta_2 \vec{u}_2) &= \underbrace{k_{1.2} \theta_2 \theta_4 \frac{c}{(c_p + c)}}_{\text{μίτωση καρκινικών κυττάρων}} - \underbrace{k_{2.2} \theta_2 \frac{c_{c1} + c}{c_{c2} + c}}_{\text{θάνατος καρκινικών κυττάρων}} \end{aligned} \quad (3.4)$$

όπου  $k_{1.1}$ ,  $k_{1.2}$  οι σταθερές του ρυθμού μίτωσης,  $k_{2.1}$ ,  $k_{2.2}$  οι σταθερές του ρυθμού κυτταρικού θανάτου και  $c_p$ ,  $c_{c1}$ ,  $c_{c2}$  οι κρίσιμες τιμές του οξυγόνου που καθορίζουν τα όρια συγκεντρώσεων του οξυγόνου για τη μίτωση και τον κυτταρικό θάνατο.

Η φάση των ενδοθηλιακών κυττάρων αυξάνεται μέσω της αγγειογένεσης και μειώνεται μέσα από τη θλίψη των αγγείων λόγω αυξημένης πίεσης που ασκούν οι κυτταρικές φάσεις. Μια πρώτη τροποποίηση που έχει γίνει σε σχέση με το μοντέλο [28] είναι η προσθήκη της χημειοταξίας ως επιπλέον μηχανισμός κίνησης των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα τείνουν να κινούνται σε περιοχές αυξημένης συγκέντρωσης του ενδοθηλιακού παράγοντα (ο ενδοθηλιακός παράγοντας λειτουργεί ως δυναμικό [10]). Επομένως η εξίσωση (3.1) τροποποιείται με τη προσθήκη του όρου της χημειοταξίας στο αριστερό μέλος της. Η δεύτερη τροποποίηση αφορά τον όρο της αγγειογένεσης. Στο παρόν μοντέλο ο όρος της αγγειογένεσης εξαρτάται από τη συγκέντρωση του ενδοθηλιακού παράγοντα και των ενδοθηλιακών κυττάρων ενώ παρουσιάζει εξάρτηση και από τη διαθεσιμότητα εξωκυτταρικού υλικού μέσω μιας συνάρτησης κορεσμού. Η θλίψη των αγγείων λαμβάνει χώρα όταν η πίεση των κυττάρων ξεπεράσει μια κρίσιμη τιμή. Για την εφαρμογή αυτού του κριτηρίου χρησιμοποιείται μια ομαλοποιημένη βηματική συνάρτηση.

$$\frac{\partial \theta_3}{\partial t} + \nabla \cdot (\theta_3 \vec{u}_3) = - \underbrace{k_3 \theta_3 G(\theta_1 p_1 + \theta_2 p_2 - p_{crit}, \epsilon_3)}_{\text{θλίψη αγγείων}} + \underbrace{k_4 \theta_3 g \left( \frac{\theta_4}{(\theta_4 + \epsilon)} \right)}_{\text{αγγειογένεση}} \underbrace{- x_g \nabla \cdot (\theta_3 \nabla g)}_{\text{χημειοταξία}}$$

$$G(x, \epsilon_3) = \frac{1}{2} \left( 1 + \tanh \left( \frac{x}{\epsilon_3} \right) \right), \quad \epsilon_3 \ll 1$$
(3.5)

όπου  $k_3, k_4$  οι σταθερές των ρυθμών θλίψης και αγγειογένεσης αντίστοιχα,  $x_g$  η σταθερά της χημειοταξίας και  $\epsilon$  το κλάσμα όγκου των ενδοθηλιακών κυττάρων για το οποίο ο ρυθμός αγγειογένεσης γίνεται ο μισός του μέγιστου.

Το εξωκυτταρικό υλικό συμπεριλαμβάνει τόσο τις χρήσιμες ουσίες που χρειάζονται για τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, όπως και τις ουσίες που προκύπτουν από τη λύση των κυττάρων που έχουν υποστεί απόπτωση/νέκρωση ή από τη θλίψη των αγγείων. Επομένως η εξίσωση του εξωκυτταρικού υλικού, για να είναι συνεπής και με την εξίσωση (3.3) διαμορφώνεται ως εξής :

$$\begin{aligned} \frac{\partial \theta_4}{\partial t} + \nabla \cdot (\theta_4 \vec{u}_4) = & k_{1.1} \theta_1 \theta_4 \frac{c}{(c_p + c)} - k_{2.1} \theta_1 \frac{c_{c1} + c}{c_{c2} + c} \\ & + k_{1.2} \theta_2 \theta_4 \frac{c}{(c_p + c)} - k_{2.2} \theta_2 \frac{c_{c1} + c}{c_{c2} + c} \\ & - k_3 \theta_3 G(\theta_1 p_1 + \theta_2 p_2 - p_{crit}, \epsilon_3) + k_4 \theta_3 g \left( \frac{\theta_4}{(\theta_4 + \epsilon)} \right) \end{aligned}$$
(3.6)

Λόγω της συνθήκης του όγκου χωρίς κενά, αντί για τον υπολογισμό της εξίσωσης (3.6), το εξωκυτταρικό υλικό μπορεί να υπολογιστεί από την εξίσωση (3.2).

$$\theta_4 = 1 - \theta_1 - \theta_2 - \theta_3$$
(3.7)

### Ισοζύγια Ορμής

Για τα ισοζύγια ορμής πραγματοποιείται η υπόθεση ότι ο αριθμός Reynolds της ροής των φάσεων είναι πολύ μικρός, επομένως αγνοείται ο όρος της αδράνειας.

$$\nabla \cdot (\theta_i \underline{\underline{\sigma}}_i) + \vec{F}_i = 0$$
(3.8)

όπου  $\underline{\underline{\sigma}}_i$  ο τανυστής των τάσεων για κάθε φάση και  $F_i$  οι αντίστοιχες πηγές/καταβόθρες των ισοζυγίων ορμής. Επιπλέον με βάση τις εξισώσεις (3.2), (3.3), (3.4), (3.5) και (3.6) προκύπτει και η εξίσωση συνέχειας, η οποία είναι απαραίτητη εφόσον πέρα από τις ταχύτητες υπολογίζονται και οι πιέσεις.

$$\sum_{i=1}^4 \nabla \cdot (\theta_i \vec{u}_i) = -x_g \nabla \cdot (\theta_3 \nabla g)$$
(3.9)

Στη συνέχεια ορίζονται οι απαραίτητες καταστατικές εξισώσεις, για τις τάσεις. Γίνεται η θεώρηση πως ο ιστός συμπεριφέρεται σαν ιξώδες ρευστό και ο τανυστής των τάσεων δίνεται από την παρακάτω εξίσωση.

$$\underline{\underline{\sigma}}_i = -p_i \underline{\underline{I}} + \mu_i ((\nabla \vec{u}_i) + (\nabla \vec{u}_i)^T) - \frac{2}{3} \mu_i (\nabla \cdot \vec{u}_i) \underline{\underline{I}}$$
(3.10)

όπου  $\mu_i$ , το δυναμικό ιξώδες.

Οι όροι πηγής/κατανάλωσης περιλαμβάνουν την επίδραση της πίεσης καθώς και τις οπισθέλκουσες δυνάμεις που αναπτύσσονται μεταξύ των διαφορετικών φάσεων.

$$\vec{F}_i = p_i \nabla \theta_i \underline{I} + \sum_{j=1, j \neq i}^4 d_{ij} \theta_i \theta_j (\vec{u}_j - \vec{u}_i) \quad (3.11)$$

όπου  $d_{ij}$ , οι συντελεστές οπισθέλκουσας. Συνδυάζοντας τις εξισώσεις (3.8), (3.10) και (3.11) τελικά οι εξισώσεις για το ισοζύγιο ορμής αποκτούν την παρακάτω μορφή.

$$\sum_{j=1, j \neq i}^4 d_{ij} \theta_i \theta_j (\vec{u}_j - \vec{u}_i) - \theta_i \nabla \cdot (p_i \underline{I}) + \nabla \cdot \left( \theta_i \left[ \mu_i ((\nabla \vec{u}_i) + (\nabla \vec{u}_i)^T) - \frac{2}{3} \mu_i (\nabla \cdot \vec{u}_i) \underline{I} \right] \right) = 0 \quad (3.12)$$

Για το κλείσιμο των εξισώσεων χρησιμοποιείται μια αλγεβρική σχέση που συνδέει την πίεση των υγιών και καρκινικών κυττάρων με αυτή του εξωκυτταρικού υλικού. Η πίεση των ενδοθηλιακών κυττάρων θεωρείται σταθερή. Οι φάσεις των καρκινικών και υγιών κυττάρων θεωρούνται ότι συμπεριφέρονται ως ισοτροπικά ρευστά ενώ συμπεριλαμβάνονται και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων.

$$p_1 = p_2 = p_4 + \Sigma(\theta), \quad \theta = \theta_1 + \theta_2$$

$$\Sigma(\theta) = \begin{cases} \Lambda \frac{\theta - \theta^*}{(1 - \theta)^2}, & \theta \geq \theta^* \\ 0, & \theta < \theta^* \end{cases} \quad (3.13)$$

όπου  $\theta^*$ , είναι η φυσιολογική πυκνότητα των κυττάρων, με άλλα λόγια η πυκνότητα των υγιών κυττάρων για ιστό σε ομοιόσταση. Όταν αυτή ξεπεραστεί σε κάποιο σημείο του ιστού, τα κύτταρα θα κινηθούν έτσι ώστε να μειωθεί η πίεση που τοπικά αυξήθηκε. Η παράμετρος  $\Lambda$  δηλώνει το μέτρο της τάσης των κυττάρων να επαναφέρουν τη φυσική τους πυκνότητα.

### 3.1.2 Ισοζύγια Μάζας Θρεπτικού και Ενδοθηλιακού Παράγοντα

Τόσο το θρεπτικό όσο και ο ενδοθηλιακός παράγοντας είναι χημικές ουσίες με μέγεθος πολύ μικρότερο από αυτό του κυττάρου, για αυτό τον λόγο δεν συνεισφέρουν στο ισοζύγιο του όγκου και θεωρείται πως ο βασικός μηχανισμός μεταφοράς τους είναι η διάχυση. Ταυτόχρονα οι διεργασίες που λαμβάνουν χώρα για τα συγκεκριμένα μεγέθη είναι σε μικρότερες χρονικές κλίμακες από αυτές για τις διεργασίες των φάσεων. Επομένως μπορεί να γίνει η υπόθεση της οιοονεί μόνιμης κατάστασης.

Για το θρεπτικό γίνεται η υπόθεση πως παρέχεται μέσω του αγγειακού συστήματος και διαχέεται στον περιβάλλοντα ιστό. Καταναλώνεται τόσο από τα υγιή όσο και από τα καρκινικά κύτταρα για τον πολλαπλασιασμό τους καθώς και για άλλες λειτουργίες (επιβίωση). Οι όροι κατανάλωσης είναι παρόμοιοι με αυτούς στα ισοζύγια των κυττάρων, ενώ για τη βασική κατανάλωση θεωρείται πως ο ρυθμός είναι ανάλογος των κυττάρων και του θρεπτικού.

$$0 = D_c \nabla^2 c + \underbrace{k_5 \theta_3 (c_v - c)}_{\text{παροχή θρεπτικού}} - \underbrace{k_{6.1} \theta_1 c - k_{6.2} \theta_2 c}_{\text{βασική κατανάλωση}} - \underbrace{k_{7.1} \theta_1 \theta_4 \frac{c}{(c_p + c)} - k_{7.2} \theta_2 \theta_4 \frac{c}{(c_p + c)}}_{\text{κατανάλωση για μίτωση}} \quad (3.14)$$

όπου  $k_5, k_{6.1}, k_{6.2}, k_{7.1}, k_{7.2}$  οι σταθερές των ρυθμών και  $c_v$  η συγκέντρωση του θρεπτικού στο αίμα.

Για τον ενδοθηλιακό παράγοντα (VEGF) γίνεται η υπόθεση πως παράγεται τόσο από τα υγιή όσο και από τα καρκινικά κύτταρα, όταν αυτά βρεθούν σε κατάσταση υποξίας (περιορισμένη συγκέντρωση οξυγόνου). Αυτή η παραδοχή βασίζεται στο γεγονός πως η αγγειογένεση

ως παθολογική κατάσταση, μπορεί να προκληθεί και σε έναν υγιή ιστό (π.χ εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, υγρού τύπου). Η κατανάλωση του ενδοθηλιακού παράγοντα (VEGF) γίνεται μέσω της αγγειογένεσης. Ταυτόχρονα ο ενδοθηλιακός παράγοντας, όντας χημική ένωση, αποσυντίθεται με το χρόνο. Για την περιγραφή της αποσύνθεσης του, προστέθηκε στο ισοζύγιο ένας όρος γραμμικός, ως προς τη συγκέντρωση του.

$$0 = D_g \nabla^2 g + \underbrace{k_8(\theta_1 + \theta_2) \frac{c}{(c + c_a)^2}}_{\text{παραγωγή}} - \underbrace{k_9 \theta_3 g \left( \frac{\theta_4}{(\theta_4 + \epsilon)} \right)}_{\text{κατανάλωση για αγγειογένεση}} - \underbrace{k_{10} g}_{\text{αποσύνθεση}} \quad (3.15)$$

όπου  $k_8$ ,  $k_9$ ,  $k_{10}$  οι σταθερές των ρυθμών παραγωγής, κατανάλωσης και αποσύνθεσης αντίστοιχα και  $c_a$  είναι η συγκέντρωση του θρεπτικού/οξυγόνου που η παραγωγή του ενδοθηλιακού παράγοντα αποκτά τη μέγιστη τιμή.

### 3.2 Αδιαστατοποίηση

Για την επίλυση συστημάτων διαφορικών εξισώσεων πραγματοποιείται αδιαστατοποίηση, διότι διευκολύνει τόσο τον υπολογισμό όσο και την επεξεργασία των αποτελεσμάτων. Επιπλέον η αδιαστατοποίηση επωφελεί πολύ και τη διεξαγωγή παραμετρικών αναλύσεων. Για το συγκεκριμένο μοντέλο τα κλάσματα όγκου των φάσεων  $\theta_i$ , είναι ήδη αδιαστατοποιημένα. Επομένως τα μεγέθη προς αδιαστατοποίηση είναι ο χώρος, ο χρόνος, οι ταχύτητες, οι πιέσεις, η συγκέντρωση του θρεπτικού και του ενδοθηλιακού παράγοντα.

Τα προαναφερθέντα μεγέθη αδιαστατοποιούνται ως εξής:

$$\vec{x} = L_o \vec{x}', \quad t = \frac{t'}{k_{1.1}}, \quad \vec{u}_i = L_o k_{11} \vec{u}'_i, \quad p_i = \Lambda p'_i, \quad c = c_v c', \quad g = g_v g' \quad (3.16)$$

όπου  $c_v$ ,  $g_v$  οι χαρακτηριστικές συγκεντρώσεις του θρεπτικού και του ενδοθηλιακού παράγοντα αντίστοιχα.

Παρακάτω παρουσιάζονται οι αδιαστατοποιημένες εξισώσεις, όπως αυτές προέκυψαν από αντικατάσταση των αδιάστατων μεγεθών στις αντίστοιχες εξισώσεις.

#### 3.2.1 Αδιαστατοποιημένα Ισοζύγια Μάζας

Τα αδιαστατοποιημένα ισοζύγια μάζας για τα υγιή κύτταρα, τα καρκινικά κύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα διαμορφώνονται ως εξής:

$$\frac{\partial \theta_1}{\partial t} + \nabla \cdot (\theta_1 \vec{u}'_1) = \theta_1 \theta_4 \frac{c'}{(c_p^* + c)} - k_{2.1}^* \theta_1 \frac{c_{c1}^* + c'}{c_{c2}^* + c'} \quad (3.17)$$

$$\frac{\partial \theta_2}{\partial t} + \nabla \cdot (\theta_2 \vec{u}'_2) = k_{1.2}^* \theta_2 \theta_4 \frac{c'}{(c_p^* + c)} - k_{2.2}^* \theta_2 \frac{c_{c1}^* + c'}{c_{c2}^* + c'} \quad (3.18)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial \theta_3}{\partial t} + \nabla \cdot (\theta_3 \vec{u}'_3) &= -k_3^* \theta_3 G(\theta_1 p'_1 + \theta_2 p'_2 - p_{crit}^*, \epsilon_3^*) + k_4^* \theta_3 g' \left( \frac{\theta_4}{(\theta_4 + \epsilon)} \right) - x_g^* \nabla \cdot (\theta_3 \nabla g') \\ G(\theta_1 p'_1 + \theta_2 p'_2 - p_{crit}^*, \epsilon_3^*) &= 0.5 \left( 1 + \tanh \left( \frac{\theta_1 p'_1 + \theta_2 p'_2 - p_{crit}^*}{\epsilon_3^*} \right) \right) \end{aligned} \quad (3.19)$$

Οι αντίστοιχες αδιαστατοποιημένες παράμετροι δίνονται παρακάτω:

$$\begin{aligned}
 k_{2.1}^* &= \frac{k_{2.1}}{k_{1.1}}, & c_{c1}^* &= \frac{c_{c1}}{c_v}, & c_{c2}^* &= \frac{c_{c2}}{c_v}, & c_p^* &= \frac{c_p}{c_v}, & k_{1.2}^* &= \frac{k_{1.2}}{k_{1.1}}, & k_{2.2}^* &= \frac{k_{2.2}}{k_{1.1}} \\
 k_3^* &= \frac{k_3}{k_{1.1}}, & k_4^* &= \frac{k_4 g v}{k_{1.1}}, & p_{crit}^* &= \frac{p_{crit}}{\Lambda}, & \epsilon_3^* &= \frac{\epsilon_3}{\Lambda}, & x_g^* &= \frac{x_g g v}{L_o^2 k_{1.1}}
 \end{aligned} \tag{3.20}$$

Για το εξωκυτταρικό υλικό χρησιμοποιείται η ήδη αδιαστατοποιημένη εξίσωση (3.7).

### 3.2.2 Αδιαστατοποιημένα Ισοζύγια Ορμής

Τα αδιαστατοποιημένα ισοζύγια ορμής, συνέχειας καθώς και οι αλγεβρικές εξισώσεις για τον υπολογισμό των κυτταρικών πιέσεων διαμορφώνονται ως εξής:

$$\sum_{j=1, j \neq i}^4 d_{ij}^* \theta_i \theta_j (\vec{u}'_j - \vec{u}'_i) - \theta_i \nabla \cdot (\Lambda^* p'_i \underline{I}) + \nabla \cdot \left( \theta_i \left[ \mu_i^* ((\nabla \vec{u}'_i) + (\nabla \vec{u}'_i)^T) - \frac{2}{3} \mu_i^* (\nabla \cdot \vec{u}'_i) \underline{I} \right] \right) = 0 \tag{3.21}$$

$$\sum_{i=1}^4 \nabla \cdot (\theta_i \vec{u}'_i) = -x_g^* \nabla \cdot (\theta_3 \nabla g') \tag{3.22}$$

$$\begin{aligned}
 p'_1 &= p'_2 = p'_4 + \Sigma'(\theta) \\
 \Sigma'(\theta) &= \begin{cases} \frac{\theta - \theta^*}{(1 - \theta)^2}, & \theta \geq \theta^* \\ 0, & \theta < \theta^* \end{cases}
 \end{aligned} \tag{3.23}$$

Οι αδιαστατοποιημένες παράμετροι έχουν την παρακάτω μορφή:

$$d_{ij}^* = \frac{d_{ij}}{d_{12}}, \quad \Lambda^* = \frac{\Lambda}{d_{12} k_{1.1} L_o^2}, \quad \mu_i^* = \frac{\mu_i}{d_{12} L_o^2} \tag{3.24}$$

### Αδιαστατοποιημένα Ισοζύγια για Θρεπτικό και Ενδοθηλιακό Παράγοντα

$$0 = D_c \nabla^2 c' + \theta_3 (1 - c') - k_{6.1}^* \theta_1 c' - k_{6.2}^* \theta_2 c' - k_{7.1}^* \theta_1 \theta_4 \frac{c'}{(c_p^* + c')} - k_{7.2}^* \theta_2 \theta_4 \frac{c'}{(c_p^* + c')} \tag{3.25}$$

$$0 = D_g^* \nabla^2 g' + k_8^* (\theta_1 + \theta_2) \frac{c'}{(c' + c_a^*)^2} - k_9^* \theta_3 g' \left( \frac{\theta_4}{(\theta_4 + \epsilon)} \right) - k_{10}^* g' \tag{3.26}$$

$$\begin{aligned}
 D_c^* &= \frac{D_c}{k_5 L_o^2}, & k_{6.1}^* &= \frac{k_{6.1}}{k_5}, & k_{6.2}^* &= \frac{k_{6.2}}{k_5}, & k_{7.1}^* &= \frac{k_{7.1}}{c_v k_5}, & k_{7.2}^* &= \frac{k_{7.2}}{c_v k_5} \\
 D_g^* &= \frac{D_g}{k_5 L_o^2}, & k_8^* &= \frac{k_8}{k_5 c_v g v}, & c_a^* &= \frac{c_a}{c_v}, & k_9^* &= \frac{k_9}{k_5}, & k_{10}^* &= \frac{k_{10}}{k_5}
 \end{aligned} \tag{3.27}$$

## 3.3 Παράμετροι

Για την επίλυση των εξισώσεων είναι σημαντικό να προσδιορισθούν οι σταθερές των εξισώσεων. Οι περισσότερες από αυτές που υπάρχουν στις εξισώσεις (3.20), (3.24) και (3.27) είναι ήδη γνωστές από το [28]. Οι παράμετροι που χρειάζεται να υπολογιστούν είναι οι  $D_g^*$ ,  $k_4^*$ ,  $x_g^*$ ,  $k_8^*$ ,  $k_9^*$  και  $k_{10}^*$ .

Για τον υπολογισμό του συντελεστή διάχυσης του ενδοθηλιακίου παράγοντα εφαρμόστηκε η σχέση Einstein-Stokes:

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r} \quad (3.28)$$

όπου  $k_B$  η σταθερά του Boltzmann,  $T$  η θερμοκρασία,  $\eta$  το δυναμικό ιξώδες και  $r$  η υδροδυναμική ακτίνα του μορίου. Η ακτίνα του οξυγόνου είναι γνωστή και ίση με 152 pm. Η ακτίνα του ενδοθηλιακού παράγοντα ίση με 2.26 nm σύμφωνα με [32]. Με βάση την εξίσωση (3.28) προκύπτει:

$$\frac{D_g^*}{D_c^*} = \frac{r_c}{r_g} \rightarrow D_g^* = 0.07 \quad (3.29)$$

Για την σταθερά της χημειοταξίας,  $x_g^*$ , έγινε η εκτίμηση πως η αδιαστατοποιημένη της τιμή είναι 260 λαμβάνοντας υπόψη χαρακτηριστικές τιμές που αναφέρονται στο [10].

Επιπλέον έγινε η εκτίμηση πως οι σταθερές  $k_4^*$ ,  $k_9^*$  συνδέονται με παρόμοιο τρόπο όπως οι σταθερές  $k_{7.1}^*$ ,  $k_{7.2}^*$ ,  $k_{1.1}^*$ ,  $k_{1.2}^*$  στο μοντέλο [28]. Συγκεκριμένα:

$$k_9^* = 0.1k_4^* \quad (3.30)$$

Η σταθερά του όρου αποσύνθεσης συνήθως εξαρτάται από την ημίσεια ζωή του ενδοθηλιακού παράγοντα. Βάσει των [33] ο χρόνος ημίσειας ζωής για τον ενδοθηλιακό παράγοντα προσδιορίστηκε στα 90 min. Η σχέση που συνδέει το χρόνο ημίσειας ζωής είναι η παρακάτω:

$$k_{10} = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} = 1.8510^{-4} \frac{1}{s} \quad (3.31)$$

Κάνοντας την παραδοχή πως η σταθερά  $k_5$  είναι της τάξης των λεπτών και πιο συγκεκριμένα 5 min, η τιμή της αδιάστατης σταθεράς είναι  $k_{10}^* = 0.038$ .

Για την εύρεση των υπόλοιπων παραμέτρων επιλύθηκαν τα ισοζύγια μάζας θεωρώντας υγιή ιστό σε κατάσταση ισορροπίας (ομοιόσταση). Για την κατάσταση ισορροπίας έγιναν οι παρακάτω παραδοχές:

- Κάθε φάση είναι ομοιόμορφα κατανεμημένη στον ιστό, με μηδενική ταχύτητα.
- Δεν υπάρχει καρκινική φάση.
- Το κλάσμα όγκου των υγιών κυττάρων είναι 0.6 ( $\theta_1 = 0.6$ ) [28].
- Οι πιέσεις των κυττάρων και του εξωκυτταρικού υλικού είναι μηδενικές.
- Η αδιάστατη συγκέντρωση του ενδοθηλιακού παράγοντα είναι  $g' = 5 \cdot 10^{-4}$ .

Το προς επίλυση σύστημα εξισώσεων σε κατάσταση ισορροπίας είναι:

$$\begin{aligned} 0 &= \theta_1 \theta_4 \frac{c'}{c_p^* + c'} - k_{2.1}^* \theta_1 \frac{c_{c1}^* + c'}{c_{c2}^* + c'} \\ 0 &= k_3^* \theta_3 G(-p_{crit}^*, \epsilon_3^*) + k_4^* \theta_3 g' \frac{\theta_4}{\epsilon^* + \theta_4} \\ 0 &= 1 - \theta_3 - \theta_1 - \theta_4 \\ 0 &= \theta_3(1 - c) - k_{6.1}^* \theta_1 c' - k_{7.1}^* \theta_1 \theta_4 \frac{c'}{c_p^* + c'} \\ 0 &= k_8^* \theta_1 \frac{c'}{(c' + c_a^*)^2} - k_9^* \theta_3 g' \frac{\theta_4}{\theta_4 + \epsilon^*} - k_{10}^* g' \\ k_9^* &= 0.1 \cdot k_4^* \end{aligned} \quad (3.32)$$

Οι άγνωστοι για τους οποίους επιλύθηκε το παραπάνω σύστημα είναι το κλάσμα όγκου των ενδοθηλιακών κυττάρων  $\theta_3$ , το κλάσμα όγκου του εξωκυτταρικού υλικού  $\theta_4$ , η συγκέντρωση

του θρεπτικού  $c'$ , καθώς και οι σταθερές  $k_4^*$ ,  $k_8^*$ ,  $k_9^*$ . Παρακάτω παρουσιάζονται ένας πίνακας με τις τιμές των αδιάστατων παραμέτρων των εξισώσεων καθώς και ένας πίνακας με τις συγκεντρώσεις των μεταβλητών για υγιή ιστό.

Πίνακας 3.1: Αδιάστατες τιμές παραμέτρων τροποποιημένου μοντέλου [28].

Παράμετρος	Αδιάστατη Τιμή	Παράμετρος	Αδιάστατη Τιμή
$k_{2,1}^*$	0.15	$k_{6,2}^*$	0.01
$k_{1,2}^*$	2	$k_{7,1}^*$	0.1
$k_{2,2}^*$	0.075	$k_{7,2}^*$	0.2
$k_3^*$	0.1	$k_8^*$	$1.667 \cdot 10^5$
$k_4^*$	9.73	$k_9^*$	0.973
$p_{crit}^*$	0.3	$k_{10}^*$	0.038
$c_3^*$	0.2	$d_{ij}^*$	1
$c_p^*$	0.25	$\Lambda^*$	0.1
$c_a^*$	0.05	$\mu_i^*$	10
$c_{c1}^*$	0.2	$D_c^*$	1
$c_{c2}^*$	0.1	$D_g^*$	0.07
$k_{6,1}^*$	0.01	$x_g^*$	260

Πίνακας 3.2: Αδιάστατες τιμές μεταβλητών για υγιή ιστό.

Μεταβλητή	Αδιάστατη Τιμή	Μεταβλητή	Αδιάστατη Τιμή
$\theta_1$	0.6	$c'$	0.2532
$\theta_2$	0	$g'$	$5 \cdot 10^{-4}$
$\theta_3$	0.0175	$\vec{u}_i'$	0
$\theta_4$	0.3825	$p_i'$	0

### 3.4 Αρχικές και Συνοριακές Συνθήκες

Για τις αρχικές συνθήκες γίνεται η υπόθεση πως στη χρονική στιγμή  $t'=0$ , εμφανίζονται καρκινικά κύτταρα στο κέντρο του ιστού. Η συνάρτηση που περιγράφει την συγκέντρωση των καρκινικών κυττάρων δίνεται παρακάτω:

$$\theta_2|_{t'=0} = \begin{cases} 0.05 \cos^2\left(\frac{\pi r'}{2}\right), & r' \leq 1 \\ 0, & r' > 1 \end{cases} \quad (3.33)$$

όπου  $r'$  η αδιάστατη ακτίνα. Κατα συνέπεια τα υγιή κύτταρα υπολογίζονται από τη σχέση:

$$\theta_1|_{t'=0} = 0.6 - \theta_2|_{t'=0} \quad (3.34)$$

Οι αρχικές τιμές των υπόλοιπων παραμέτρων είναι ίδιες με αυτές του Πίνακα 3.2, όπως υπολογίστηκαν για υγιή ιστό.

Όσον αφορά τις συνοριακές συνθήκες, εκ των πραγμάτων αυτές είναι τεχνητές συνθήκες διότι το μοντέλο δεν λαμβάνει υπόψη τις αλληλεπιδράσεις των φάσεων με τον ιστό εκτός του υπολογιστικού χωρίου [28]. Επιπλέον τόσο από αναφορές στο [28] όσο και από παρατηρήσεις που έγιναν στην παρούσα εργασία, οι συνοριακές συνθήκες δεν φαίνεται να επηρεάζουν ιδιαίτερα την ανάπτυξη του όγκου όταν αυτός δε βρίσκεται κοντά στα όρια του υπολογιστικού χωρίου. Οι συνοριακές συνθήκες που επιλέχθηκαν είναι οι ακόλουθες:



$$\begin{aligned}
\hat{\vec{n}} \cdot D_i \nabla \theta_i \Big|_{r=R} &= 0, \quad \hat{\vec{n}} \cdot \vec{u}'_i > 0 \\
\hat{\vec{n}} \cdot \underline{\underline{\sigma}}'_i \Big|_{r=R} &= 0, \quad i = 1, 2, 3 \\
\vec{u}'_4 \Big|_{r=R} &= 0 \\
\hat{\vec{n}} \cdot \nabla c' \Big|_{r=R} &= 0 \\
\hat{\vec{n}} \cdot \nabla g' \Big|_{r=R} &= 0
\end{aligned} \tag{3.35}$$

Επί της ουσίας η πρώτη συνοριακή συνθήκη που αφορά τις φάσεις του μοντέλου, επιβάλλει την μη ύπαρξη συνοριακής συνθήκης, αφού οι συντελεστές διάχυσης των φάσεων είναι αμελητέοι. Ο λόγος που διατυπώνεται με αυτό τον τρόπο, αφορά καθαρά την υπολογιστική υλοποίηση μέσω του COMSOL. Επιπλέον ορίστηκε μηδενική η πίεση του εξωκυτταρικού υλικού ( $p'_4$ ) σε ένα σημείο του ορίου για λόγους σύγκλισης.

### 3.5 Υπολογιστική Υλοποίηση

Το σύστημα εξισώσεων που παρουσιάστηκε στις Ενότητες (3.1)-(3.4) επιλύθηκε με τη χρήση του εμπορικού λογισμικού COMSOL Multiphysics 5.2. Το υπολογιστικό χωρίο αποτελείται από έναν κυκλικό δίσκο ακτίνας  $R=30$ . Το πλέγμα που χρησιμοποιήθηκε είναι το extra fine από την κατηγορία πλεγμάτων για fluid dynamics και η τριγωνοποίηση του έγινε με τη μέθοδο Delaunay. Αποτελείται από 19964 τρίγωνα με το μέγεθος του μεγαλύτερου τριγώνου να είναι 0.78 τετραγωνικές μονάδες, ενώ το μέγεθος του μικρότερου 0.009 τετραγωνικές μονάδες.

Για τον υπολογισμό των ισοζυγίων μάζας των φάσεων καθώς και των ισοζυγίων για το θρεπτικό και τον ενδοθηλιακό παράγοντα χρησιμοποιήθηκε η βιβλιοθήκη Transport of Diluted Species. Η συγκεκριμένη βιβλιοθήκη χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό συγκεντρώσεων σε διαλύματα και έχει εφαρμογή σε μίγματα ρευστού-ρευστού και ρευστού-στερεού. Οι βασικοί μηχανισμοί μεταφοράς που εισάγονται στην εξίσωση είναι η διάχυση (μέσω του νόμου του Fick) και η συναγωγή σε περίπτωση κινούμενου μέσου [34]. Οι εξισώσεις έχουν τη μορφή :

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} + \nabla \cdot (-D_\phi \nabla \phi + \vec{u}\phi) = R_\phi \tag{3.36}$$

Επιλέγεται να χρησιμοποιηθεί η συντηρητική μορφή της εξίσωσης, διότι στη συγκεκριμένη εργασία το ρευστό που μελέταται θεωρείται συμπιεστό. Για την περίπτωση των φάσεων, η διάχυση λείπει σαν όρος μεταφοράς από το ισοζύγιο, οπότε ο συντελεστής διάχυσης ( $D$ ) ορίζεται πρακτικά μηδέν. Οι όροι πηγής/κατανάλωσης ορίζονται με την εισαγωγή και συμπλήρωση του αντίστοιχου όρου ( $R$ ) στην εξίσωση. Για συνοριακή συνθήκη επιλέγεται η συνθήκη Outflow η οποία ταυτίζεται με την πρώτη συνοριακή συνθήκη στις εξισώσεις (3.35).

Για την περίπτωση του θρεπτικού συστατικού και του ενδοθηλιακού παράγοντα, επιλέγεται η διατύπωση της εξίσωσης σε μόνιμη κατάσταση (έτσι ώστε να φύγει ο χρονομεταβαλλόμενος όρος). Παράλληλα δεν προστίθεται ο όρος της συναγωγής στο ισοζύγιο, αφού έχει γίνει η παραδοχή πως ο κύριος μηχανισμός μεταφοράς είναι η διάχυση. Οι όροι πηγής/κατανάλωσης προστίθενται με τον ίδιο τρόπο όπως στην περίπτωση των υπόλοιπων φάσεων του μοντέλου. Η τελική μορφή του ισοζυγίου είναι:

$$\nabla \cdot (-D_\phi \nabla \phi) = R_\phi \tag{3.37}$$

Ως συνοριακή συνθήκη επιλέχθηκε η συνθήκη No Flux που αντιστοιχεί στις τελευταίες δύο συνοριακές συνθήκες των εξισώσεων (3.35).

Για την περίπτωση του οξυγόνου χρησιμοποιήθηκαν γραμμικές συναρτήσεις βάσης, ενώ για την περίπτωση του ενδοθηλιακού παράγοντα χρησιμοποιούνται διωνυμικές συναρτήσεις βάσης. Η επιλογή των διωνυμικών συναρτήσεων βάσης στην περίπτωση του ενδοθηλιακού παράγοντα, έδωσε καλύτερα αποτελέσματα λόγω της ύπαρξης του όρου χημειοταξίας.

Για την περίπτωση των εξισώσεων ορμής και συνέχειας χρησιμοποιήθηκε η βιβλιοθήκη Coefficient Form PDE η οποία αποτελεί μια γενική μορφή των μερικών διαφορικών εξισώσεων, επιτρέποντας έτσι στο χρήστη να καθορίσει την επιθυμητή μορφή που του είναι αναγκαία. Η εξίσωση έχει ως εξής:

$$e_{\alpha} \frac{\partial^2 \phi}{\partial t^2} + d_{\alpha} \frac{\partial \phi}{\partial t} + \nabla \cdot (-c \nabla \phi - \alpha \phi + \gamma) + \beta \cdot \nabla \phi + a \phi = f \quad (3.38)$$

Οι όροι του αριστερού μέλους της εξίσωσης αντιστοιχούν σε όρους μεταφοράς ενώ το  $f$  στο δεξί μέλος της εξίσωσης αντιστοιχεί σε όρους πηγής/κατανάλωσης. Στην κάθε περίπτωση συμπληρώνονται οι αντίστοιχοι συντελεστές για να δημιουργηθεί η επιθυμητή μορφή της εξίσωσης. Ο συντελεστής  $c$  αντιστοιχεί στον συντελεστή διάχυσης, ο συντελεστής  $\alpha$  στον συντελεστή της συντηρητικής μορφής της συναγωγής, ο συντελεστής  $\gamma$  τον συντηρητικό όρο πηγής, ο  $a$  στον όρο κατανάλωσης.

Για συνοριακή συνθήκη χρησιμοποιήθηκε η συνθήκη Zero stress για τις ταχύτητες των υγιών, καρκινικών κυττάρων και της αγγειακής φάσης. Η συνθήκη αυτή στο COMSOL έχει την εξής μορφή:

$$-\hat{n} \cdot (-c \nabla \phi - \alpha \phi + \gamma) = 0 \quad (3.39)$$

Για το εξωκυτταρικό υλικό χρησιμοποιήθηκε η συνθήκη Dirichlet. Τέλος για την εξίσωση της συνέχειας, μέσω της οποίας υπολογίζεται η πίεση του εξωκυτταρικού υλικού, ορίστηκε μια Pointwise Constraint συνθήκη στο σημείο  $(x = 0, y = 30)$  όπου η πίεση του εξωκυτταρικού υλικού είναι μηδέν (Dirichlet συνθήκη). Για την περίπτωση των εξισώσεων ορμής χρησιμοποιήθηκαν διωνυμικές συναρτήσεις βάσης, ενώ για τη συνέχεια γραμμικές συναρτήσεις βάσης.

Τέλος όσον αφορά την επίλυση του συστήματος των εξισώσεων, χρησιμοποιήθηκε ο επιλύτης MUMPS με τη μέθοδο BDF δεύτερης τάξης για το χρονικό βήμα. Ο επιλύτης MUMPS είναι ένας ευθύς επιλύτης ο οποίος βασίζεται στην LU decomposition. Άλλοι ευθύς επιλύτες που υπάρχουν στο COMSOL είναι οι PARDISO και SPOOLES. Αν και είναι πιο αργό από τους επαναληπτικούς επιλύτες είναι πιο στιβαροί και έχουν τη δυνατότητα να επιλύσουν ακόμα και κάποιες περιπτώσεις όπου τα μητρώα είναι ill-conditioned. Οι διαφορές ανάμεσα στους τρεις επιλύτες που αναφέρθηκαν έχει να κάνει κατά βάση με την ταχύτητα με την οποία θα φτάσουν στη λύση, αλλά και με τις αντίστοιχες απαιτήσεις που έχουν σε RAM. Γενικά ο SPOOLES είναι ο πιο αργός, αλλά ταυτόχρονα δεσμεύει και λιγότερη μνήμη RAM. Οι MUMPS και PARDISO είναι πιο γρήγοροι ενώ έχουν τη δυνατότητα να αποθηκεύουν μέρος της λύσης απευθείας στο σκληρό αποδεσμεύοντας τους πυρήνες. Αν και οι τρεις επιλύτες μπορούν να εκμεταλλευτούν όλους τους πυρήνες σε ένα υπολογιστικό σύστημα ο MUMPS υποστηρίζει την παραλληλή επεξεργασία σε περισσότερα από ένα υπολογιστικά συστήματα [35].

Η μέθοδος BDF είναι μια έμμεση (implicit) μέθοδος για προβλήματα αρχικών τιμών. Μπορεί να είναι από πρώτης τάξης (implicit Euler) έως και πέμπτης τάξης. Αν και η συγκεκριμένη μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί πολύ, και είναι γνωστή για τη σταθερότητά της πολλές φορές παρουσιάζει προβλήματα ομαλοποιώντας πολύ τα αποτελέσματα όπου υπάρχουν απότομες κλίσεις (gradients). Κατά την επίλυση των προβλημάτων με τη BDF στο COMSOL χρησιμοποιούνται οι υψηλότερες τάξεις κατά προτίμηση, ενώ η τάξη πέφτει αυτόματα όπου

είναι απαραίτητο για την επίτευξη σταθερότητας. Κάποιες άλλες μέθοδοι που παρέχει το COMSOL για προβλήματα αρχικών τιμών είναι η Generalized Alpha και η Runge-Kutta [36].

Επιπλέον το σύστημα εξισώσεων επιλέχθηκε να σπάσει σε τρία υποσυστήματα και όχι να λύνονται όλες μαζί οι εξισώσεις. Αυτό στο COMSOL υλοποιείται με την εφαρμογή της Segregated επίλυσης έναντι της Fully Coupled. Στην πρώτη ομάδα εξισώσεων λύνονται τα ισοζύγια μάζας, στη δεύτερη τα ισοζύγια ορμής και συνέχειας και στην τρίτη οι εξισώσεις για το θρεπτικό και τον ενδοθηλιακό παράγοντα. Η Segregated επίλυση επιτρέπει και τον ορισμό ενός κατώτερου ορίου για τα μεγέθη τα οποία λύνει. Για το συγκεκριμένο πρόβλημα αυτό αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο διότι αποφεύγονται έτσι τυχόν αρνητικές συγκεντρώσεις. Σαν κατώτερο όριο για όλες τις φάσεις καθώς και το θρεπτικό και τον ενδοθηλιακό παράγοντα ορίστηκε η τιμή  $10^{-30}$ .

Για την γραμμικοποίηση των εξισώσεων χρησιμοποιήθηκε η Automatic Newton. Η συγκεκριμένη μέθοδος αποτελεί υποκατηγορία της γενικής μεθόδου Newton, έχοντας έναν παράγοντα απόσβεσης για να μπορεί να αντιμετωπίσει προβλήματα σύγκλισης λόγω έντονης μη γραμμικότητας.

## Κεφάλαιο 4

# Επίλυση Βασικού Μοντέλου Χωρίς Χημειοθεραπεία

Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που ελήφθησαν από την επίλυση των αδιαστατοποιημένων εξισώσεων (3.17)-(3.27) με τις τιμές των παραμέτρων να είναι αυτές που παρουσιάστηκαν στον Πίνακα 3.1. Στη συνέχεια ακολουθεί παραμετρική ανάλυση που μελετά την επίδραση της σταθεράς του όρου χημειοταξίας στην ανάπτυξη του όγκου.

### 4.1 Βασική Περίπτωση

Από τα Σχήματα 4.1- 4.4, αρχικά μπορεί να παρατηρηθεί πως η ανάπτυξη του καρκινικού όγκου, παρουσιάζει μια τυπική συμπεριφορά. Τα καρκινικά κύτταρα αρχικά παρουσιάζουν άφθονο εξωκυτταρικού υλικού και οξυγόνου τείνουν να πολλαπλασιάζονται πολύ γρήγορα. Ο γρήγορος αυτός πολλαπλασιασμός τους, αυξάνει τοπικά την κυτταρική πυκνότητα, η οποία πλέον ξεπερνά τη τιμή για ιστό σε ομοιόσταση ( $\theta^* = 0.6$ ), με αποτέλεσμα να αυξάνεται και η κυτταρική πίεση (Σχήμα 4.4). Μαθηματικά αυτό εξηγείται από τις αυξημένες τιμές που λαμβάνει ο όρος της αλληλεπίδρασης (cell to cell adhesion) των κυττάρων στον τύπο της πίεσης. Με την τοπική αύξηση της πίεσης δημιουργείται μια διαφορά δυναμικού η οποία προκαλεί την κίνηση των καρκινικών κυττάρων προς τα έξω. Αυτή η κίνηση των καρκινικών κυττάρων ταυτόχρονα "σπρώχνει" και τα υγιή κύτταρα προς τα έξω.

Επιπλέον η αυξημένη πίεση της καρκινικής κυτταρικής φάσης προκαλεί τη θλίψη των αγγείων στο εσωτερικό του όγκου. Συγκριτικά με το αρχικό μοντέλο των [28] και την εφαρμογή του στο COMSOL από τον [1], μια ειδοποιός διαφορά είναι πως στη συγκεκριμένη περίπτωση τα αγγεία δεν μειώνονται εξίσου έντονα, αλλά διατηρούν μια αρκετά χαμηλή συγκέντρωση στο εσωτερικό. Ο μηχανισμός που είναι υπεύθυνος για αυτή τη διαφορά είναι η χημειοταξία. Η αυξημένη συγκέντρωση του ενδοθηλιακού παράγοντα (Σχήμα 4.3), στο στεφάνι του καρκινικού όγκου προκαλεί μια διαφορά δυναμικού και κατ' επέκταση την τάση των ενδοθηλιακών κυττάρων να κινηθούν προς το εσωτερικό του όγκου.

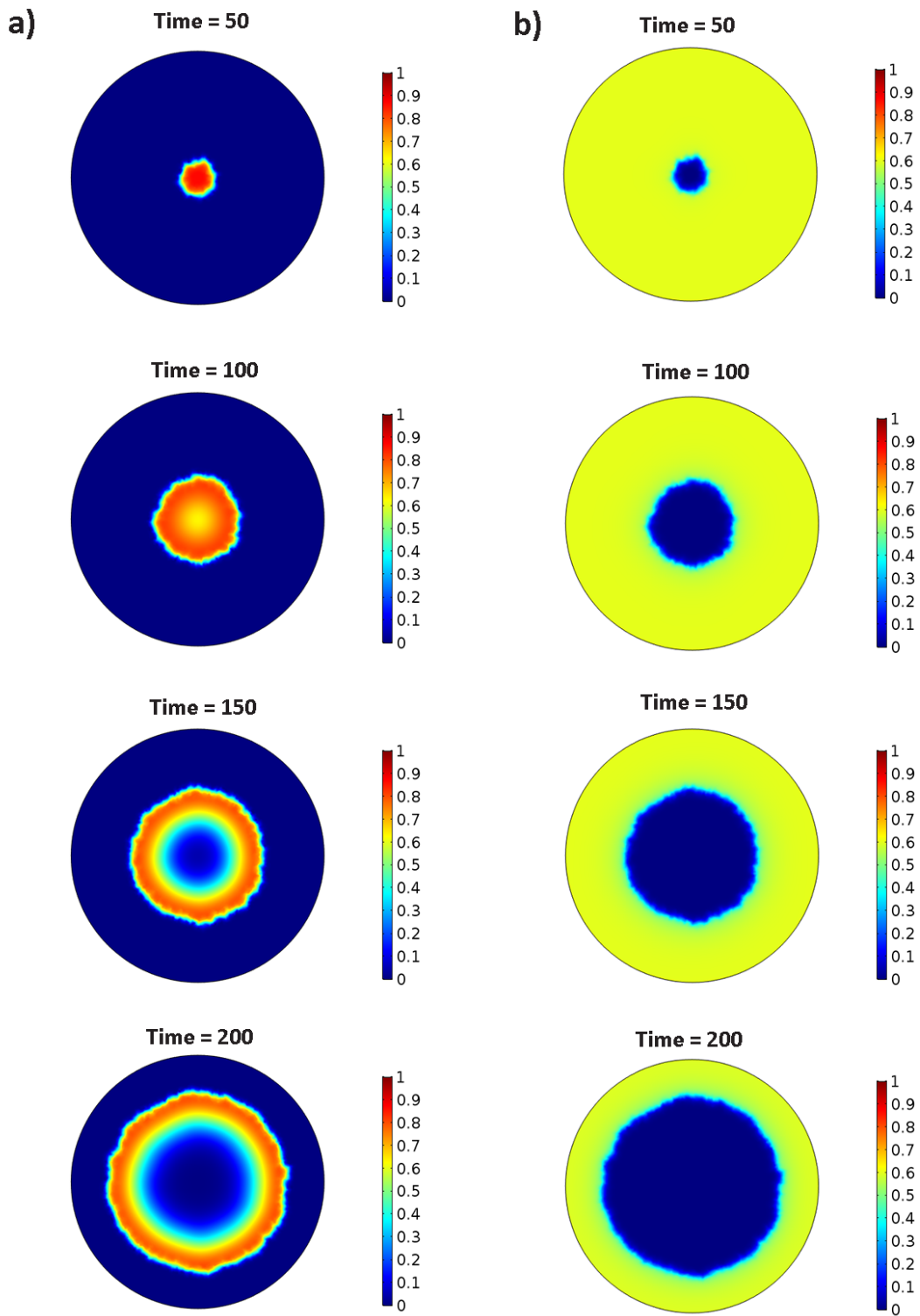
Η μικρή αυτή συγκέντρωση των ενδοθηλιακών κυττάρων δεν επηρεάζει ουσιαστικά την ποιοτική συμπεριφορά του μοντέλου, αφού τελικά αυτά δεν είναι αρκετά έτσι ώστε μεταφέρουν επαρκή ποσότητα οξυγόνου στο εσωτερικό του όγκου.

Επιπλέον, η γρήγορη ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων προκαλεί την κατανάλωση των βασικών παραγόντων που χρειάζονται για να λάβει χώρα η μίτωση: του οξυγόνου και του εξωκυτταρικού υλικού. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η συγκέντρωση των κυττάρων στη διεπιφάνεια καρκινικών-υγιών κυττάρων. Ελλείψει των απαραίτητων θρεπτικών ο υγιής ιστός επηρεάζεται γύρω από την περιφέρεια του καρκινικού όγκου και τα υγιή κύτταρα οδηγούνται σε απόπτωση. Η απόπτωση των κυττάρων στη διεπιφάνεια οδηγεί σε τοπική αύξηση του εξωκυτταρικού υλικού.

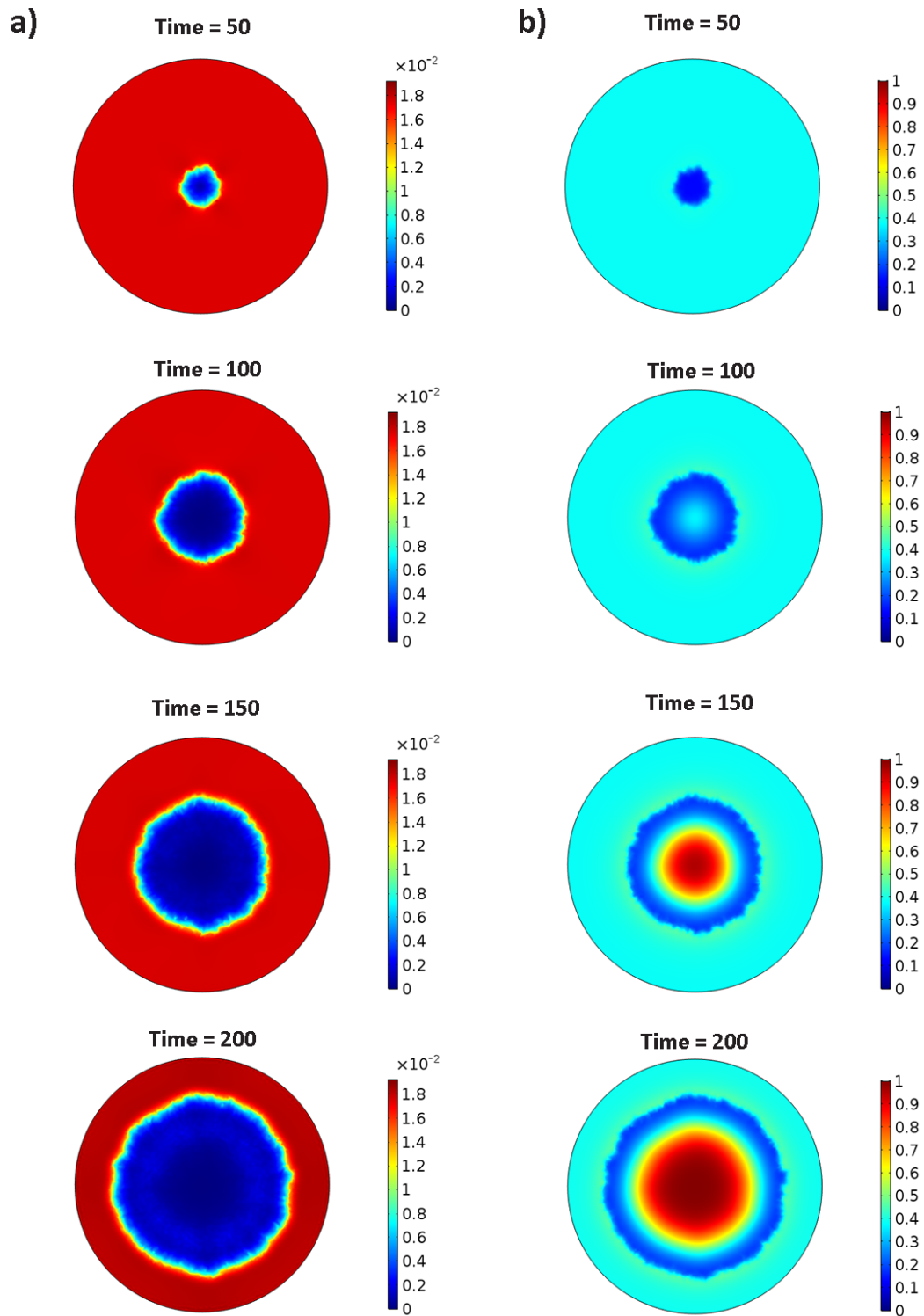
Ελλείπει οξυγόνου στα εσωτερικά στρώματα του καρκινικού όγκου, εξαιτίας της πρότερης κατανάλωσης του και της μειωμένης παροχής από τα πλέον λιγότερα αγγεία, μετά από κάποιο χρόνο παρατηρείται ο σχηματισμός νεκρωτικού πυρήνα στο εσωτερικό του όγκου. Αυτή η παρατήρηση έρχεται σε συμφωνία τόσο με προηγούμενα υπολογιστικά μοντέλα, όσο και με πειραματικά/ιατρικά δεδομένα. Στη συγκεκριμένη μαθηματική υλοποίηση, οι χαμηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου οδηγούν στην αύξηση του όρου της απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων, με τον όρο της μίτωσης να παραμένει σε πολύ χαμηλά επίπεδα λόγω των ελλείψεων που αναφέρθηκαν πριν. Τελικά οι χαμηλοί ρυθμοί μίτωσης και οι υψηλοί ρυθμοί απόπτωσης οδηγούν σε συνεχή μείωση της συγκέντρωσης των καρκινικών κυττάρων σε εκείνη την περιοχή μέχρι το σχηματισμό νεκρωτικού πυρήνα. Ο σχηματισμός του νεκρωτικού πυρήνα συνοδεύεται με αύξηση του εξωκυτταρικού υλικού. Τα νεκρωτικά κύτταρα λύνονται και το περιεχόμενό τους ενισχύει την εξωκυτταρική φάση.

Η εικόνα του καρκινικού όγκου μετά από κάποιο χρονικό διάστημα αποτυπώνει με επιτυχία όλες τις διαφορετικές ζώνες που τον συνιστούν. Στο μέτωπο ανάπτυξης τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα, λαμβάνοντας μεγάλες συγκεντρώσεις καρκινικών κυττάρων. Η περιοχή αυτή ονομάζεται ζώνη πολλαπλασιασμού (proliferating rim). Στη συνέχεια ακολουθεί μια περιοχή χαμηλότερων συγκεντρώσεων καρκινικών κυττάρων. Αυτή η περιοχή ονομάζεται περιοχή ηρεμίας ή αδρανής περιοχή (quiescent zone). Η περιοχή ηρεμίας συνδέεται με χαμηλά επίπεδα οξυγόνου και με κύτταρα τα οποία βρίσκονται σε κατάσταση υποξίας. Προχωρώντας στο εσωτερικό του όγκου τελικά οι συγκεντρώσεις πέφτουν δραματικά, υποδηλώνοντας την ύπαρξη νεκρωτικού πυρήνα (necrotic core).

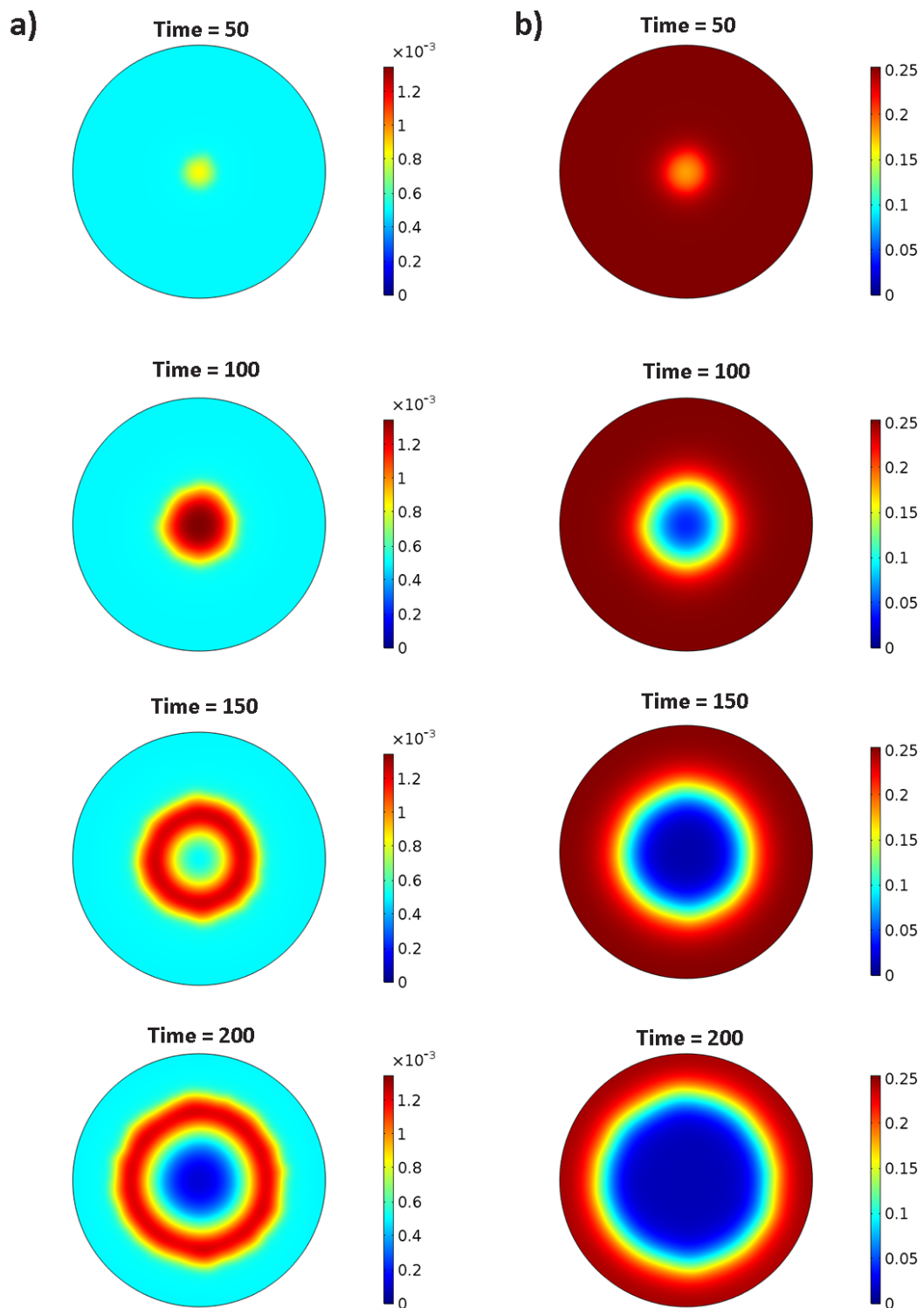
Στο Σχήμα 4.4, παρουσιάζονται οι πιέσεις των κυτταρικών φάσεων (αριστερά) και της εξωκυτταρικής φάσης (δεξιά). Όπως μπορεί να παρατηρηθεί η πίεση των κυτταρικών φάσεων αυξάνεται στο στεφάνι του καρκινικού όγκου λόγω του όρου αλληλεπίδρασης των κυττάρων. Αντίθετα η πίεση του εξωκυτταρικού υλικού σε εκείνο το σημείο είναι χαμηλή λόγω της μειωμένης συγκέντρωσης του, ενώ αυξάνεται στο εσωτερικό κατά το σχηματισμό του νεκρωτικού πυρήνα καθώς και στη διεπιφάνεια καρκινικών-υγιών κυττάρων όπου παρατηρείται και τοπική αύξηση της συγκέντρωσης του, όπως προαναφέρθηκε.



Σχήμα 4.1: a) Κλάσμα όγκου καρκινικών κυττάρων ( $\theta_2$ ) και b) κλάσμα όγκου υγιών κυττάρων ( $\theta_1$ ) για τη περίπτωση χωρίς χημειοθεραπεία.

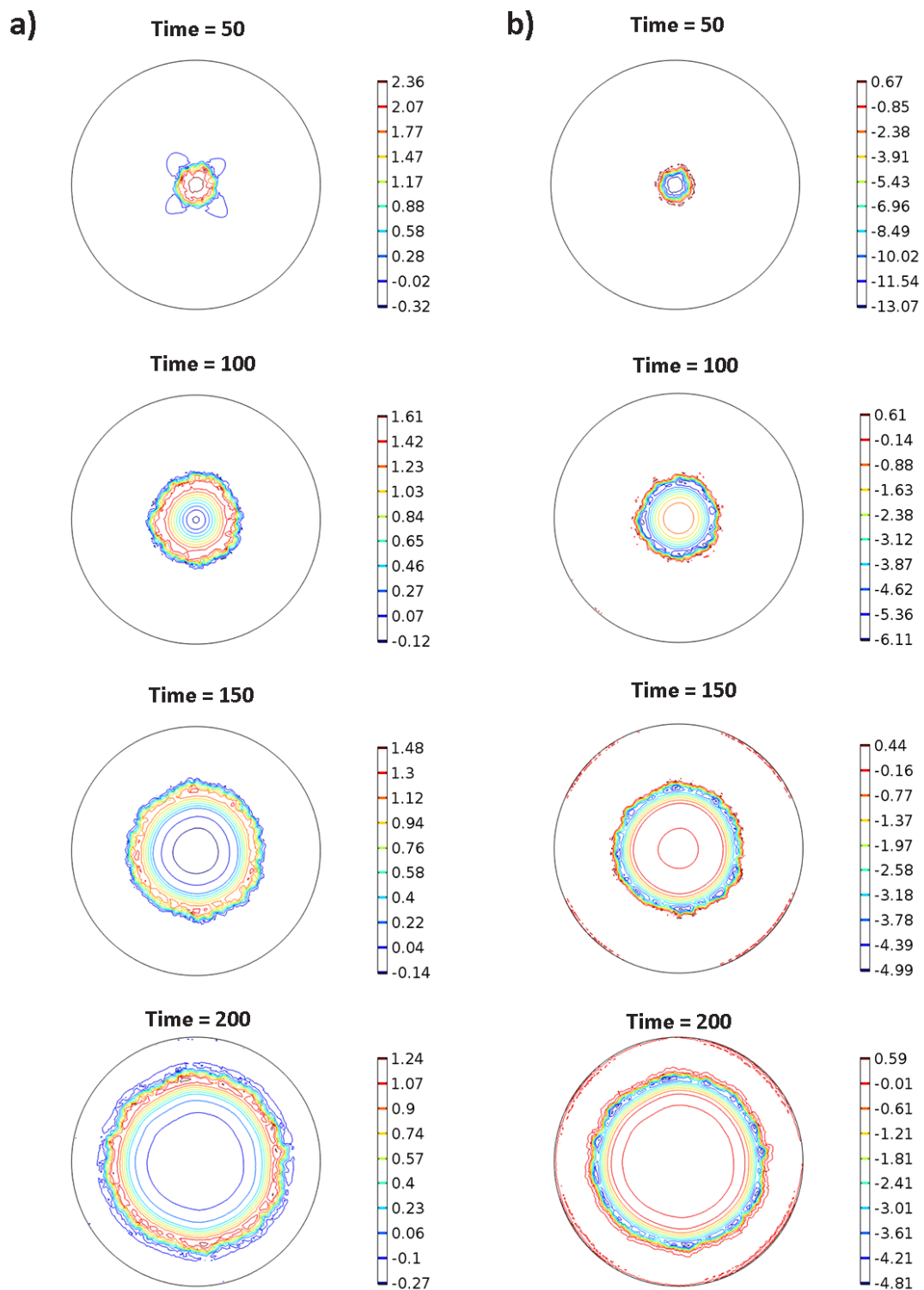


Σχήμα 4.2: a) Κλάσμα όγκου ενδοθηλιακών κυττάρων ( $\theta_3$ ) και b) κλάσμα όγκου εξωκυτταρικής φάσης ( $\theta_4$ ) για τη περίπτωση χωρίς χημειοθεραπεία.



Σχήμα 4.3: a) Συγκέντρωση ενδοθηλιακού παράγοντα ( $g'$ ) και b) συγκέντρωση οξυγόνου ( $c'$ ) για τη περίπτωση χωρίς χημειοθεραπεία.

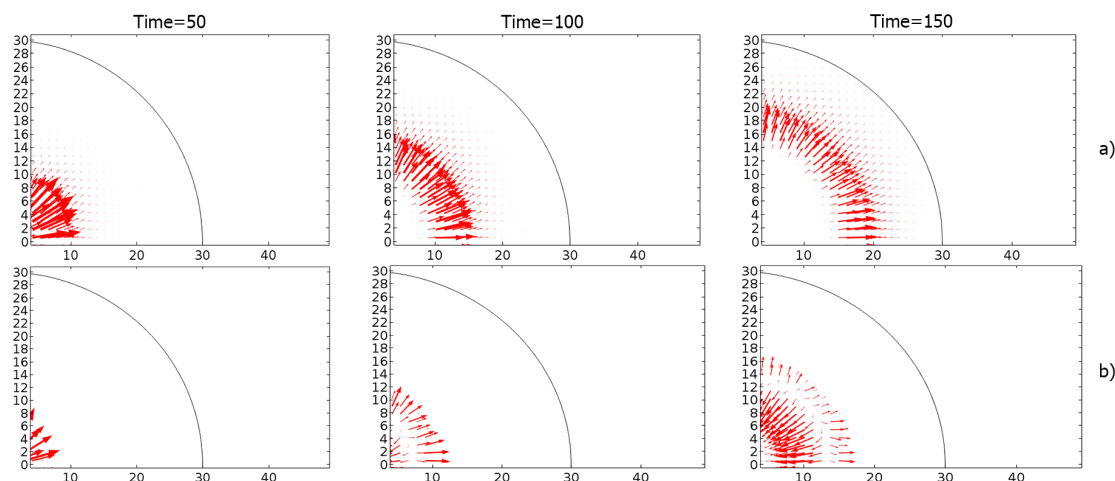




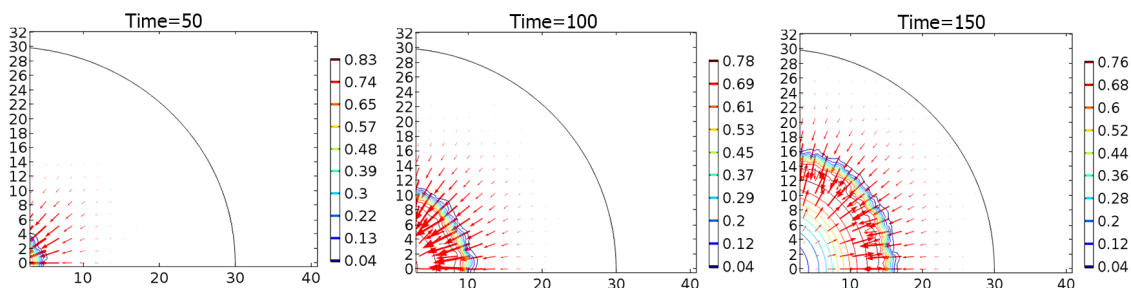
Σχήμα 4.4: a) Πίεση των κυτταρικών φάσεων (υγιή και καρκινικά) και b) πίεση εξωκυτταρικής φάσης για τη περίπτωση χωρίς χημειοθεραπεία.

Το Σχήμα 4.5 παρουσιάζει τα διανύσματα της ταχύτητας των υγιών και των καρκινικών κυττάρων. Όπως μπορεί να παρατηρηθεί τα υγιή κύτταρα κινούνται συνεχώς προς τα όρια του χωρίου, εξαιτίας της αυξημένης πίεσης που δημιουργείται από την αύξηση της καρκινικής φάσης. Το διάνυσμα της ταχύτητας της καρκινικής φάσης, παρουσιάζει μια πιο σύνθετη συμπεριφορά. Αρχικά τα καρκινικά κύτταρα ωθούνται προς τα έξω, καταλαμβάνοντας όλο και περισσότερο χώρο. Στο χρονικό σημείο που αρχίζει η ανάπτυξη του νεκρωτικού πυρήνα, η παρουσία εξωκυτταρικού υλικού ωθεί τη στοιβάδα κυττάρων που βρίσκονται κοντά στο νεκρωτικό πυρήνα προς τα μέσα. Τα κύτταρα που ακολουθούν αυτή τη κίνηση τελικά πεθαίνουν λόγω έλλειψης οξυγόνου, ενισχύοντας έτσι τον νεκρωτικό πυρήνα. Παράλληλα οι εξωτερικές στοιβάδες εξακολουθούν να κινούνται προς τα έξω λόγω του δυναμικού της πίεσης.

Το Σχήμα 4.6 παρουσιάζει τη ροή (flux) του εξωκυτταρικού υλικού σε συνάρτηση με τις ισούψεις της καρκινικής φάσης. Το εξωκυτταρικό υλικό τείνει να κινηθεί προς το μέτωπο πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων. Η κίνηση αυτή οφείλεται στη διαφορά συγκέντρωσης του εξωκυτταρικού υλικού στον υγιή ιστό και στο κομμάτι που καταλαμβάνεται από τα καρκινικά κύτταρα. Μάλιστα αντίστοιχη κίνηση, από τις περιοχές υψηλής συγκέντρωσης στις περιοχές χαμηλής συγκέντρωσης (καρκινικός όγκος), παρατηρείται και κατά το σχηματισμό του νεκρωτικού πυρήνα.

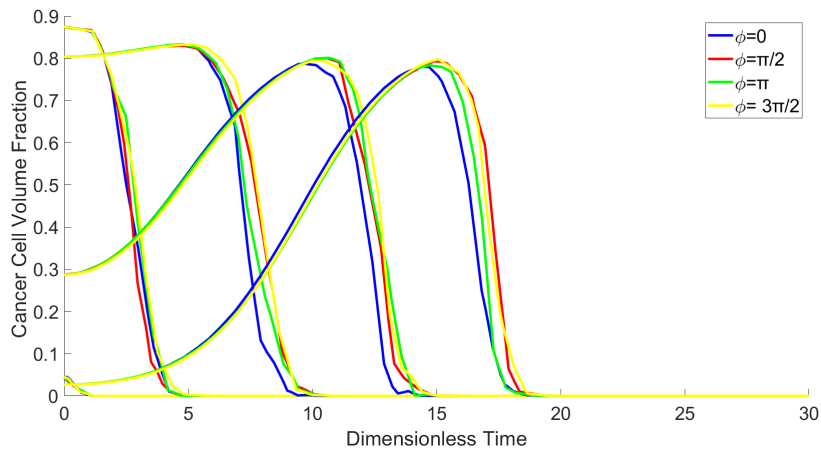


Σχήμα 4.5: a) Ροή της φάσης των υγιών κυττάρων  $\theta_1 \vec{u}_1$ , b) Ροή της φάσης των καρκινικών κυττάρων  $\theta_2 \vec{u}_2$ .



Σχήμα 4.6: Ροή του εξωκυτταρικού υλικού  $\theta_4 \vec{u}_4$  και ισούψεις καμπύλες της συγκέντρωσης των καρκινικών κυττάρων.

Τέλος, στο Σχήμα 4.7 εξετάζεται η ακτινική συμμετρία του καρκινικού όγκου. Για το σκοπό αυτό συγκρίνονται οι ακτινικές κατανομές των καρκινικών κυττάρων για τέσσερις διαφορετικές τομές του υπολογιστικού χωρίου. Όλες οι τομές ξεκινάνε από το κέντρο του χωρίου (0,0) και καταλήγουν στα σημεία (30,0) για  $\phi=0$ , (0,30) για  $\phi=\pi/2$ , (-30,0) για  $\phi=\pi$  και (0,-30) για  $\phi=3\pi/2$ . Όπως μπορεί να παρατηρηθεί από το διάγραμμα ο όγκος προσεγγίζει μεν, παρουσιάζει δε μια μικρή απόκλιση από την τελείως συμμετρική συμπεριφορά. Αυτή η μικρή απόκλιση, οφείλεται στο υπολογιστικό πλέγμα. Πυκνότερα πλέγματα θα προσέγγιζαν με μεγαλύτερη ακρίβεια την ακτινική συμμετρία.



Σχήμα 4.7: Ακτινική κατανομή του κλάσματος όγκου των καρκινικών κυττάρων για διαφορετικές τομές στο υπολογιστικό χωρίο.

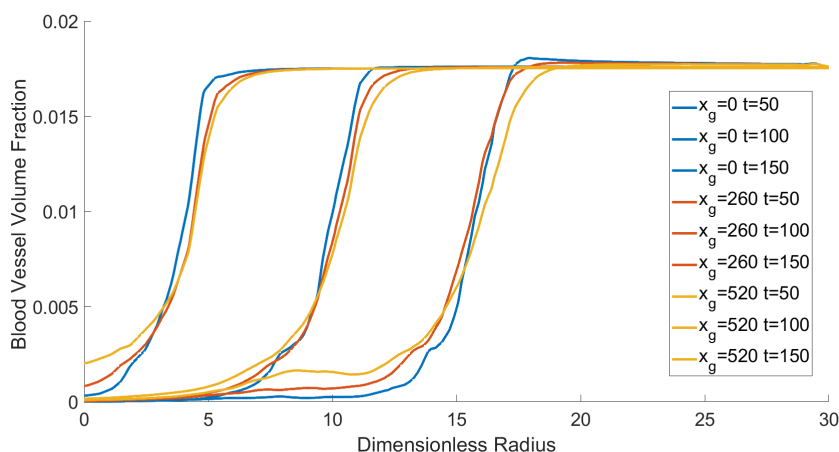
## 4.2 Παραμετρική Ανάλυση Όρου Χημειοταξίας.

Σε συνέχεια της ανάλυσης και ερμηνείας του τροποποιημένου μοντέλου των [28] ακολούθησε παραμετρική ανάλυση της σταθεράς του όρου της χημειοταξίας  $x_g$ . Επιλέχθηκαν τρεις διαφορετικές τιμές οι οποίες παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.1.

Πίνακας 4.1: Παραμετρική Ανάλυση της Σταθεράς Χημειοταξίας.

Περίπτωση	Τιμή
1	$x_g=0$
2	$x_g=260$
3	$x_g=520$

Στο Σχήμα 4.8 παρουσιάζεται η μέση ακτινική συγκέντρωση των ενδοθηλιακών κυττάρων για τις τρεις περιπτώσεις και για χρόνους 50,100 και 150. Όσο αυξάνεται η σταθερά της χημειοταξίας η συγκέντρωση των ενδοθηλιακών κυττάρων αυξάνεται στο εσωτερικό του όγκου. Η χημειοταξία τραβάει τα ενδοθηλιακά κύτταρα προς το εσωτερικό του όγκου όπου υπάρχει αυξημένη συγκέντρωση του ενδοθηλιακού παράγοντα. Κατ' επέκταση αυτή η κίνηση προκαλεί μια μείωση της συγκέντρωσης των αγγείων στη διεπιφάνεια καρκινικών-υγιών κυττάρων.



Σχήμα 4.8: Μέση ακτινικής κατανομή κλάσματος όγκου ενδοθηλιακών κυττάρων για χρόνους  $t=50,100,150$  και για διάφορες τιμές της σταθεράς χημειοταξίας.

Στο Σχήμα 4.9 απεικονίζονται στιγμιότυπα της κατανομής των καρκινικών κυττάρων για τις τρεις περιπτώσεις της σταθεράς χημειοταξίας και για αδιάστατο χρόνο 210. Στα Σχήματα 4.10-4.11 απεικονίζεται η χρονική εξέλιξη της ακτίνας του καρκινικού όγκου, της ακτίνας του νεκρωτικού πυρήνα, του ακτινικού πάχους του καρκινικού όγκου που περιέχει τη ζώνη πολλαπλασιασμού και την αδρανή ζώνη καθώς και η συνολική επιφάνεια που καλύπτεται από τα καρκινικά κύτταρα και που είναι ανάλογη του συνολικού αριθμού των καρκινικών κυττάρων. Η επιφάνεια του καρκινικού όγκου υπολογίζεται από το επιφανειακό ολοκλήρωμα του χωρίου, όπως φαίνεται και από τον παρακάτω τύπο:

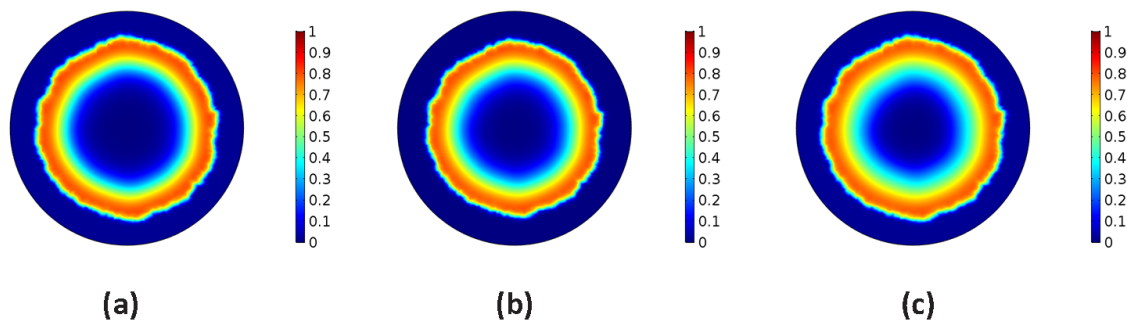
$$m_{\theta_2} = \iint \theta_2 dS \quad (4.1)$$

Ως ακτίνα του νεκρωτικού πυρήνα  $R_{necr}$ , ορίστηκε η μέγιστη απόσταση από το κέντρο του χωρίου για την οποία  $\theta_2=0.1$  ενώ αγνοήθηκαν οι τιμές της συγκέντρωσης των καρκινικών κυττάρων στον υγιή ιστό. Αντίστοιχα η ακτίνα του καρκινικού όγκου  $R_{tumor}$ , ορίστηκε ως

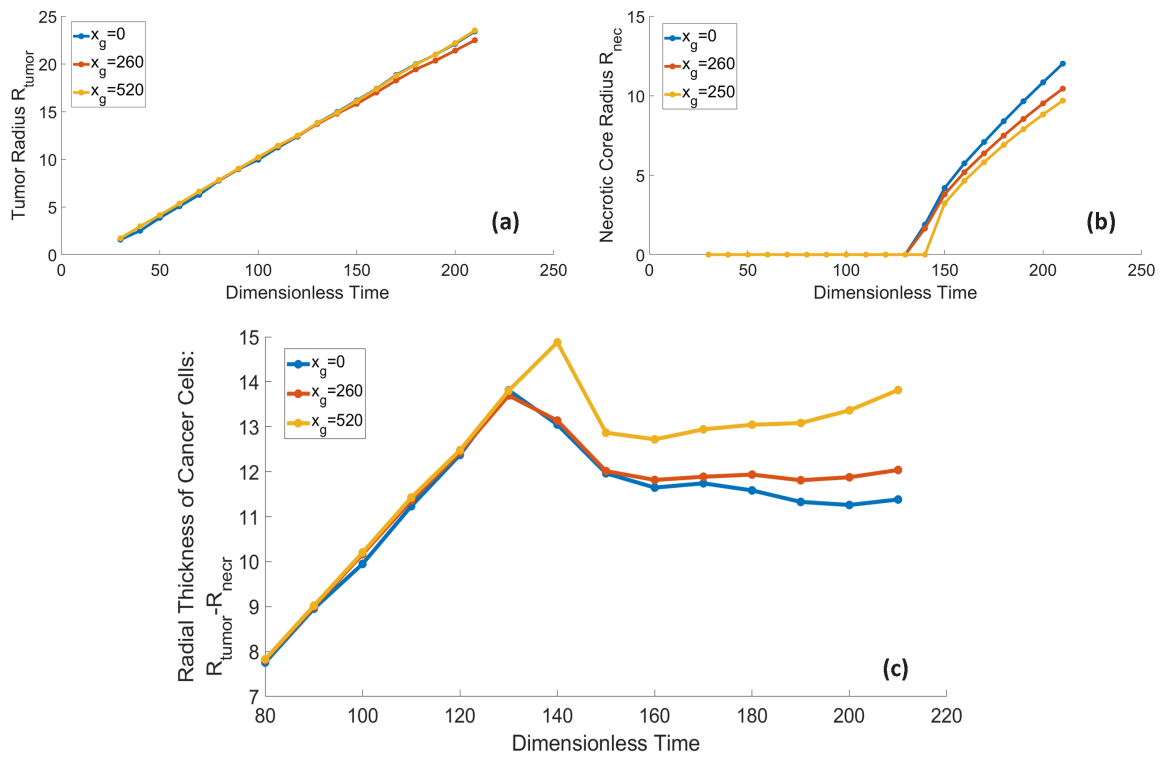
η μέγιστη απόσταση από το κέντρο του χωρίου για την οποία  $\theta_2=0.6$ . Το ακτινικό πάχος προέκυψε από την αφαίρεση της ακτίνας του νεκρωτικού πυρήνα από την ακτίνα του καρκινικού όγκου,  $R_{tumor}-R_{necr}$ .

Μια σημαντική παρατήρηση που μπορεί να εξαχθεί από τα παρακάτω διαγράμματα είναι πως με αύξηση της σταθεράς της χημειοταξίας η ανάπτυξη του νεκρωτικού πυρήνα καθυστερεί και η ακτίνα του μεγαλώνει με πιο αργό ρυθμό. Η ακτίνα του καρκινικού όγκου δεν παρουσιάζει καποια αξιοσημείωτη διαφορά για τις τρεις περιπτώσεις. Τελικά το ακτινικό πάχος του καρκινικού όγκου αυξάνεται καθώς αυξάνεται η σταθερά της χημειοταξίας.

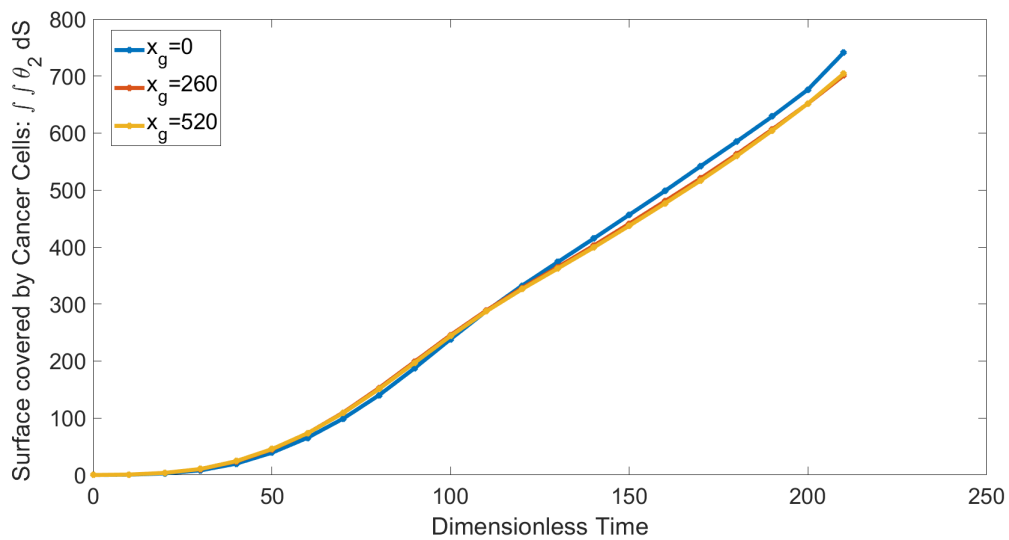
Αντίστοιχα και η συνολική επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων δεν παρουσιάζει μεγάλη μεταβολή για τις τρεις περιπτώσεις. Στους αρχικούς χρόνους οι δύο περιπτώσεις με τη μη-μηδενική σταθερά της χημειοταξίας έχουν μεγαλύτερη επιφάνεια, ενώ στο χρονικό σημείο που αρχίζει να σχηματίζεται ο νεκρωτικός πυρήνας και μετά η επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων για μηδενική χημειοταξία παίρνει μεγαλύτερες τιμές. Αυτό ενδεχομένως να εξηγείται και από το προφίλ των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αν και για τις περιπτώσεις της μη-μηδενικής χημειοταξίας υπάρχει αυξημένη συγκέντρωση των ενδοθηλιακών στο εσωτερικό του όγκου, η χαμηλή συγκέντρωση του εξωκυτταρικού υλικού καθώς και του οξυγόνου περιορίζει τη μίτωσή τους. Αντίθετα η μεγαλύτερη συγκέντρωση των αγγείων στη διεπιφάνεια καρκινικών-υγιών κυττάρων, είναι πιο αποδοτική διότι στην περιοχή εκείνη υπάρχει αυξημένη συγκέντρωση εξωκυτταρικού υλικού και αρκετό οξυγόνο. Η ανάπτυξη και η επιθετικότητα του καρκινικού όγκου θα μπορούσε να ποσοτικοποιηθεί με βάση το μέγεθος του (εξωτερική ακτίνα) και με το πόσο συμπαγής είναι (συνολική καρκινική επιφάνεια). Η αύξηση του όρου της χημειοταξίας φαίνεται να καθιστά τον όγκο λιγότερο συμπαγή.



Σχήμα 4.9: Κατανομή κλάσματος όγκου καρκινικών κυττάρων για (a)  $x_g = 0$ , (b)  $x_g = 260$  (c)  $x_g = 520$  για τη χρονική στιγμή 210.



Σχήμα 4.10: Χρονική εξέλιξη (a) της ακτίνας του καρκινικού όγκου ( $R_{tumor}$ ), (b) της ακτίνας του νεκρωτικού πυρήνα ( $R_{necr}$ ) (c) του ακτινικού πάχους του καρκινικού όγκου για την παραμετρική ανάλυση της σταθεράς του όρου χημειοταξίας ( $R_{tumor} - R_{necr}$ ).



Σχήμα 4.11: Χρονική εξέλιξη της επιφάνειας του καρκινικού όγκου για διαφορετικές τιμές της σταθεράς του όρου χημειοταξίας.

## Κεφάλαιο 5

# Αντι-αγγειογενετική Θεραπεία

Όπως προαναφέρθηκε και στην ενότητα 1.4 στην παρούσα εργασία έχει επιλεγεί να μελετηθεί ο βασικός μηχανισμός με τον οποίο λειτουργεί το αντι-αγγειογενετικό φάρμακο Μπεβασιζουμάμπη (Bevacizumab-Avastin). Επομένως η βασική θεώρηση που έχει γίνει είναι πως το φάρμακο παρέχεται μέσω του αγγειακού συστήματος και προσδένεται στον ενδοθηλιακό παράγοντα τον οποίο και ουδετεροποιεί. Με αυτό τον τρόπο ο ενδοθηλιακός παράγοντας (VEGF) χάνει την ικανότητα του να προσδένεται αποτελεσματικά στους υποδοχείς των ενδοθηλιακών κυττάρων και να διεγείρει την αγγειογένεση.

### 5.1 Μαθηματική Μοντελοποίηση

Το αντι-αγγειογενετικό φάρμακο (Μπεβασιζουμάμπη) αποτελεί μια χημική ένωση, επομένως ως μεγεθος πλησιάζει περισσότερο τα μεγέθη του θρεπτικού και του ενδοθηλιακού παράγοντα. Θεωρείται λοιπόν πως η μορφή της εξίσωσης που περιγράφει τη χωρική και χρονική κατανομή του φαρμάκου είναι παρόμοια με αυτή των χημικών συστατικών. Γίνεται η παραδοχή της οιοει μόνιμης κατάστασης και ο κύριος μηχανισμός μεταφοράς του φαρμάκου είναι η διάχυση.

Το φάρμακό, όπως προαναφέρθηκε, μεταφέρεται στον ιστό μέσω του αγγειακού συστήματος. Θεωρείται πως παρέχεται σε περιοδικά εδοφλέβιες δόσεις και πως κατά τη χορήγηση της δόσης η συγκέντρωση του φαρμάκου είναι ομοιόμορφη στο αίμα και μειώνεται εκθετικά με το χρόνο. Όταν η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα αποκτήσει μικρότερη τιμή από τη συγκέντρωση του φαρμάκου στον ιστό, τότε τα αγγεία σταματάνε να το παρέχουν στον ιστό. Η μείωση του φαρμάκου στο αίμα οφείλεται στον καθαρισμό του αίματος από τα νεφρα. Επιπλέον το φάρμακο αποσυντίθεται, στους ιστούς, με ρυθμό ανάλογο της συγκέντρωσης τους. Τέλος αντιδρά με τον ενδοθηλιακό παράγοντα και τον ουδετεροποιεί δημιουργώντας ένα σύμπλοκο. Ο ρυθμός ουδετεροποίησης του ενδοθηλιακού παράγοντα περιγράφεται από τη κινητική Michaelis-Menten [37]. Η εξίσωση του φαρμάκου δίνεται παρακάτω:

$$0 = D_a \nabla^2 a + \underbrace{k_{12}\theta_3 \max(a_v - a, 0)}_{\text{παροχή φαρμάκου}} - \underbrace{k_{13}a}_{\text{αποσύνθεση}} - \underbrace{k_{14} \frac{ga}{a_{50} + a}}_{\text{κατανάλωση προς ουδετεροποίηση}} \quad (5.1)$$
$$a_v = (a_c + a_v \delta(t)) e^{-k_a(t-t_{inj})}$$
$$\delta(t) = \begin{cases} 1, & t \rightarrow t_{inj}^- \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

όπου  $k_{12}$ ,  $k_{13}$  και  $k_{14}$  οι συντελεστές των ρυθμών παροχής, αποσύνθεσης και ουδετεροποίησης αντίστοιχα. Το  $a_v$  είναι η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα,  $a_c$  η συγκέντρωση του φαρμάκου σε κάθε δόση και  $a_{50}$  η μέση αποτελεσματική δόση<sup>1</sup>. Το  $t_{inj}$  αντιστοιχεί

<sup>1</sup>Η μέση αποτελεσματική δόση είναι η ποσότητα ενός φαρμάκου που αποφέρει το επιθυμητό

στις χρονικές στιγμές όπου γίνεται η ένεση ενώ το  $k_a$  είναι η σταθερά του ρυθμού μείωσης του φαρμάκου στο αίμα.

Όσον αφορά τις υπόλοιπες εξισώσεις που περιγράφουν το φυσικό πρόβλημα, η μόνη που επηρεάζεται είναι αυτή του ενδοθηλιακού παράγοντα, όπου προστίθεται ο όρος της ουδετεροποίησης. Οι εξισώσεις (3.4), (3.5), (3.7), (3.9), (3.12), (3.13) και (3.14) παραμένουν ως έχουν.

Παρακάτω παρουσιάζεται η τροποποιημένη εξίσωση για τον ενδοθηλιακό παράγοντα.

$$0 = D_g \nabla^2 g + \underbrace{k_8(\theta_1 + \theta_2) \frac{c}{(c + c_a)^2}}_{\text{παραγωγή}} - \underbrace{k_9 \theta_3 g \left( \frac{\theta_4}{(\theta_4 + \epsilon)} \right)}_{\text{κατανάλωση για αγγειογένεση}} - \underbrace{k_{10} g}_{\text{αποσύνθεση}} - \underbrace{k_{11} \frac{ga}{a_{50} + a}}_{\text{ουδετεροποίηση}} \quad (5.2)$$

Όπου  $k_{11}$  η σταθερά του ρυθμού ουδετεροποίησης.

## 5.2 Αδιαστατοποίηση

Για την αδιαστατοποίηση των εξισώσεων (4.1) και (4.2) χρησιμοποιούνται τα αδιαστατοποιημένα μεγέθη που δίνονται στην εξίσωση (3.16) καθώς και η αδιάστατη μορφή για τη συγκέντρωση του φαρμάκου που δίνεται παρακάτω:

$$a = a_c a' \quad (5.3)$$

Οι αδιαστατοποιημένες εξισώσεις για τον ενδοθηλιακό παράγοντα και το φάρμακο αντίστοιχα είναι οι εξής:

$$0 = D_g^* \nabla^2 g' + k_8^*(\theta_1 + \theta_2) \frac{c'}{(c' + c_{a'}^*)^2} - k_9^* \theta_3 g' \left( \frac{\theta_4}{(\theta_4 + \epsilon^*)} \right) - k_{10}^* g' - k_{11}^* \frac{g' a'}{a_{50}^* + a'} \quad (5.4)$$

$$0 = D_a^* \nabla^2 a' + k_{12}^* \theta_3 \max(a_v^* - a', 0) - k_{13}^* a' - k_{14}^* \frac{g' a'}{a_{50}^* + a'} \quad (5.5)$$

$$a_v^* = (1 + a_v^* \delta(t')) e^{-k_a^*(t' - t_{inj}^*)}$$

$$\delta(t') \begin{cases} 1, & t' \rightarrow t_{inj}^* \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

Οι νέες αδιαστατοποιημένες παράμετροι ορίζονται όπως παρακάτω:

$$k_{11}^* = \frac{k_{11}}{k_5}, \quad a_{50}^* = \frac{a_{50}}{a_c}, \quad D_a^* = \frac{D_a}{k_5 L_o^2}, \quad k_{12}^* = \frac{k_{12}}{k_5}, \quad a_v^* = \frac{a_v}{a_c}, \quad (5.6)$$

$$k_a^* = \frac{k_a}{k_{1.1}}, \quad t_{inj}^* = t_{inj} k_{1.1}, \quad k_{13}^* = \frac{k_{13}}{k_5}, \quad k_{14}^* = \frac{k_{14} g_v}{k_5 a_c}$$

Οι υπόλοιπες αδιαστατοποιημένες εξισώσεις και παράμετροι παραμένουν ίδιες με αυτές που αναπτύχθηκαν στο κεφάλαιο 3.

---

φαρμακολογικό-θεραπευτικό αποτέλεσμα στο 50% των ελεγχόμενων ατόμων ή πειραματόζων. Χρησιμοποιείται για τον καθορισμό του φαρμακευτικού αποτελέσματος, δηλαδή της ωφελιμότητας ενός φαρμάκου [38]



### 5.3 Παράμετροι

Πριν γίνει η επίλυση των εξισώσεων χρειάζεται να προσδιορισθούν οι παράμετροι της σχέσης (5.6). Αρχικά ο συντελεστής διάχυσης του φαρμάκου υπολογίζεται με τον ίδιο τρόπο, όπως στην περίπτωση του ενδοθηλιακού παράγοντα, με τη σχέση Einstein-Stokes (3.28). Η υδροδυναμική ακτίνα του φαρμάκου είναι 3.51 nm σύμφωνα με τους [32]. Επομένως ο αδιάστατος συντελεστής διάχυσης για το φάρμακο είναι:

$$\frac{D_a^*}{D_c^*} = \frac{r_c}{r_a} \rightarrow D_a^* = 0.04 \quad (5.7)$$

Η δοσολογία του φαρμάκου συνήθως ποικίλει μεταξύ 5-10  $\frac{mg}{kg}$  κάθε δύο εβδομάδες ή 7.5-15  $\frac{mg}{kg}$  κάθε τρεις εβδομάδες [39]. Για την αρχική μελέτη χρησιμοποιείται η δόση 15  $\frac{mg}{kg}$  κάθε τρεις εβδομάδες. Θεωρώντας ότι η ασθενής είναι 70 kg και ο συνολικός όγκος του αίματος της είναι 4.6 L τότε η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα την επόμενη στιγμή της ένεσης είναι  $a_c = 1.53 \cdot 10^{-6} \frac{mol}{cm^3}$ .

Η μέση αποτελεσματική δόση του φαρμάκου σύμφωνα με τους [37] είναι  $0.34 \cdot 10^{-6} \frac{mol}{cm^3}$ . Επομένως η αδιάστατη τιμή της είναι:

$$a_{50}^* = \frac{a_{50}}{a_c} = 0.22 \quad (5.8)$$

Η παράμετρος  $k_{11}^*$ , είναι δύσκολο να υπολογισθεί επειδή εξαρτάται και από τη διαπερατότητα των αγγείων [10], επομένως γίνεται η απλουστευτική υπόθεση πως όλες οι χημικές ενώσεις παρέχονται από τα αγγεία στον ιστό με την ίδια ευκολία. Ισχύει:

$$k_{12}^* = \frac{k_{12}}{k_5} = 1 \quad (5.9)$$

Η σταθερά του όρου αποσύνθεσης εξαρτάται από την ημίσεια ζωή του φαρμάκου. Στην περίπτωση της Μπεβασιζουμάμπης για έναν ενήλικα 70 kg ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής εκτιμήθηκε 19.6 μέρες από τους [18]. Για τον υπολογισμό της  $k_{13}$  χρησιμοποιήθηκε η σχέση (3.31) και υπολογίσθηκε  $k_{13} = 4.09 \cdot 10^{-7} \frac{1}{s}$ . Αδιαστατοποιώντας αυτή τη τιμή τελικά προκύπτει  $k_{13}^* = 1.22 \cdot 10^{-4}$ .

Για τη σταθερά της εκθετικής μείωσης του φαρμάκου στο αίμα  $k_a$  μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια σχέση που χρησιμοποιείται ευρέως για τον προσδιορισμό των σταθερών, στα μοντέλα διαμερισμάτων στη φαρμακοκινητική [41], [42], τα οποία χωρίζουν το σώμα σε διαμερίσματα (π.χ πλάσμα, ιστούς) και μοντελοποιούν την κατανομή και την κατανάλωση του φαρμάκου με τη χρήση συνήθων διαφορικών εξισώσεων. Η σχέση είναι η εξής:

$$k_a = \frac{CL}{V_D} \quad (5.10)$$

Όπου CL ο ρυθμός κάθαρσης του φαρμάκου από το νεφρό ή διαφορετικά ο ογκός του πλάσματος από τον οποίο η φαρμακευτική ουσία έχει απομακρυνθεί πλήρως ανά μονάδα χρόνου και  $V_D$  ο όγκος κατανομής ο οποίος είναι ο λόγος της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο σώμα ως προς τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα [43]. Ο ρυθμός κάθαρσης και ο όγκος κατανομής εκτιμήθηκαν από τους [18] ότι είναι  $9.01 \frac{mL}{hr}$  και 2.88 L αντίστοιχα, για έναν μέσο ενήλικα 70 kg. Εκτιμώντας πως η κλίμακα χρόνου είναι της τάξης των ημερών (π.χ 1 d) τότε η αδιάστατη τιμή είναι  $k_a^* = 0.075$ .

Για τις παραμέτρους  $k_{10}^*$  και  $k_{13}^*$ , αρχικά υποθέτουμε ότι  $g_v = 10^{-8}$  καθώς και ότι οι διαστατές τιμές αυτών των δύο παραμέτρων είναι ίσες προκύπτει η σχέση:

$$k_{14}^* = k_{11}^* \frac{g_v}{a_c} = 6.5 \cdot 10^{-3} k_{10}^* \quad (5.11)$$

<sup>2</sup>Το μοριακό βάρος της Μπεβασιζουμάμπης είναι 149198.87  $\frac{g}{mol}$  [40]

Η διαστατή τιμή για τις παραπάνω παραμέτρους βασίστηκε στους [44].  
Οι τιμές των παραμέτρων παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.1

Πίνακας 5.1: Τιμές αδιάστατων παραμέτρων αντι-αγγειονετικής θεραπείας.

Παράμετρος	Αδιάστατη Τιμή	Παράμετρος	Αδιάστατη Τιμή
$D_a^*$	0.04	$k_a^*$	0.075
$a_{50}^*$	0.22	$k_{11}^*$	0.159
$k_{12}^*$	1	$k_{14}^*$	0.001
		$k_{13}^*$	$1.22 \cdot 10^{-4}$

## 5.4 Αρχικές και Συνοριακές Συνθήκες

Για την περίπτωση του φαρμάκου επιλέγεται σαν συνοριακή συνθήκη η μηδενική ροή, σε αντιστοιχία με τη συνοριακή συνθήκη του θρεπτικού.

$$\hat{n} \cdot \nabla a' \Big|_{r=R} = 0 \quad (5.12)$$

Αρχικά η συγκέντρωση του φαρμάκου είναι μηδενική στον ιστό. Επιλέχθηκε η θεραπεία να ξεκινήσει για  $t'=80$  και η περίοδος που μεσολαβεί μεταξύ δύο δόσεων να είναι  $T'=21$ . Συνολικά επιλέχθηκαν να γίνουν έξι συνεδρίες. Επομένως :

$$t_{inj}^* = 80, 101, 122, 143, 164, 185 \quad (5.13)$$

Οι υπόλοιπες αρχικές και συνοριακές συνθήκες παραμένουν ίδιες με αυτές που αναφέρθηκαν στην ενότητα 3.4.

## 5.5 Υπολογιστική Υλοποίηση

Οι τροποποιήσεις που έγιναν στο ήδη υπάρχον μοντέλο ήταν η προσθήκη της εξίσωσης του φαρμάκου για την οποία χρησιμοποιήθηκε η βιβλιοθήκη Transport of Diluted Species. Ορίστηκε μόνιμη κατάσταση (Stationary Form) και δε συμπεριλήφθηκε ο όρος της συναγωγής. Στη συνέχεια προστέθηκε ο όρος πηγής/κατανάλωσης και συμπληρώθηκε αναλόγως. Αλλαγή στον όρο πηγής/κατανάλωσης έγινε και στο ισοζύγιο του ενδοθηλιακού παράγοντα.

Επιπλέον χρησιμοποιήθηκε η βιβλιοθήκη events για να ορισθεί ο διακόπτης για την εκκίνηση της χημειοθεραπείας. Το ισοζύγιο του φαρμάκου εισήχθη στην τρίτη ομάδα εξισώσεων της Segregated επίλυσης, μαζί με τις υπόλοιπες χημικές ενώσεις, ενώ ορίστηκε κατώτερο όριο και για τη συγκέντρωση του φαρμάκου.

## Κεφάλαιο 6

# Επίλυση Μοντέλου Αντι-Αγγειογενετικής Θεραπείας

### 6.1 Βασική Προσομοίωση

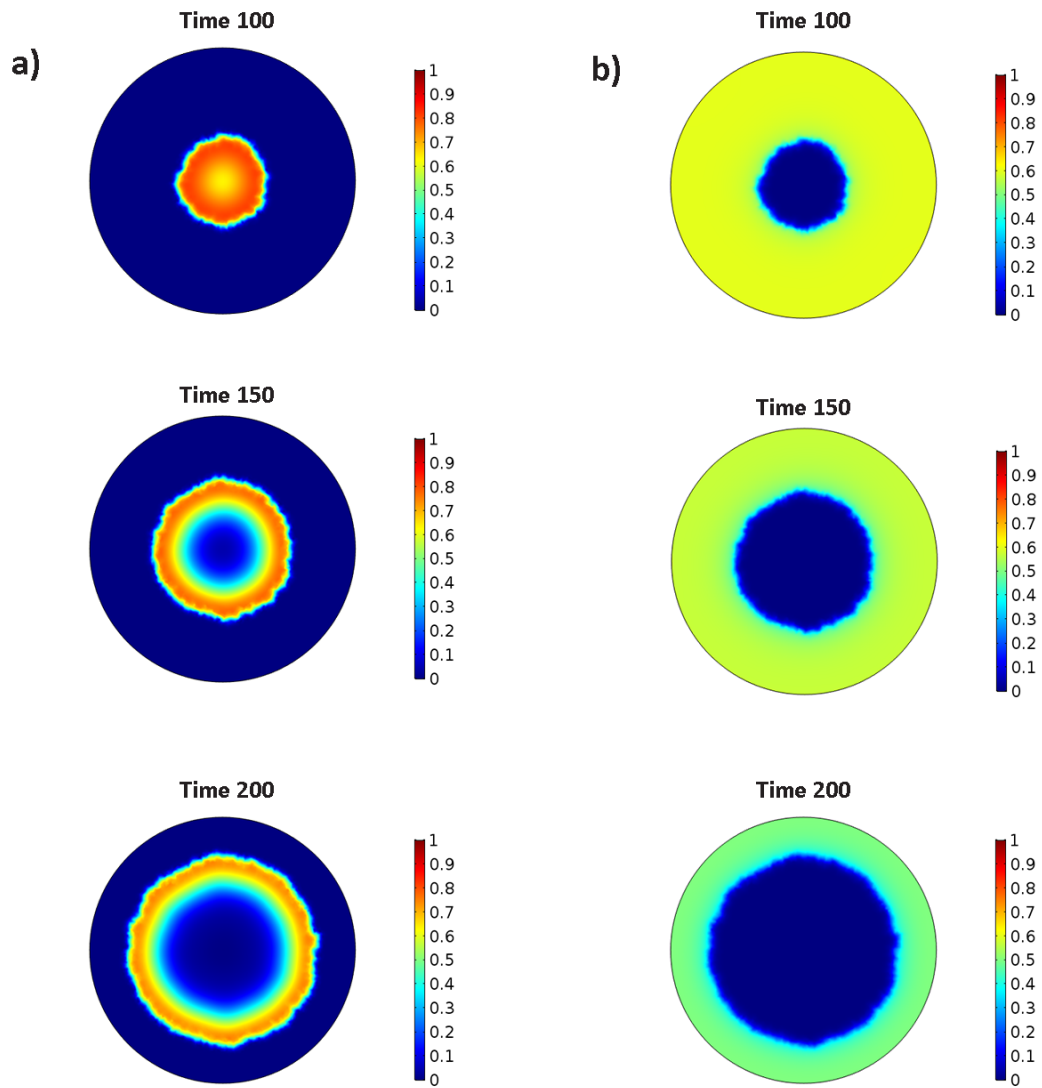
Στην Ενότητα αυτή παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για την αντι-αγγειογενετική θεραπεία. Στα Σχήματα 6.1 και 6.2 παρουσιάζεται η χρονική εξέλιξη του καρκινικού όγκου, των υγιών κυττάρων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και του ενδοθηλιακού παράγοντα αντίστοιχα. Οι χρόνοι που παρουσιάζονται είναι κατά την εφαρμογή της θεραπείας, καθώς για προηγούμενους χρόνους η δυναμική εξέλιξη των φάσεων είναι ακριβώς ίδια με αυτή για την περίπτωση χωρίς χημειοθεραπεία.

Όπως μπορεί να γίνει αντιληπτό, κατά την εφαρμογή του φαρμάκου, οι συγκεντρώσεις του ενδοθηλιακού παράγοντα στον ιστό μειώνονται. Η μείωση του ενδοθηλιακού παράγοντα οδηγεί σε μείωση του όρου της αγγειογένεσης στο ισοζύγιο των ενδοθηλιακών κυττάρων. Κατά συνέπεια παρατηρείται σταδιακή μείωση της συγκέντρωσης των αγγείων γύρω από τον καρκινικό όγκο και άρα και των επιπέδων του οξυγόνου, αφού αυτό παρέχεται μέσω των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τελικά τα καρκινικά κύτταρα ελλείψει επαρκών επιπέδων οξυγόνου αναπτύσσονται λιγότερο επιθετικά και η πυκνότητα στη ζώνη πολλαπλασιασμού μειώνεται. Η παραπάνω συμπεριφορά συμφωνεί με τη γενική περιγραφή της αντι-αγγειογενετικής θεραπείας, η οποία μπλοκάροντας το μηχανισμό της αγγειογένεσης, αποκόπτει τον καρκινικό όγκο από την παροχή θρεπτικών που μεταφέρονται μέσω του αγγειακού συστήματος και κατα συνέπεια εξασθενεί τον καρκινικό όγκο.

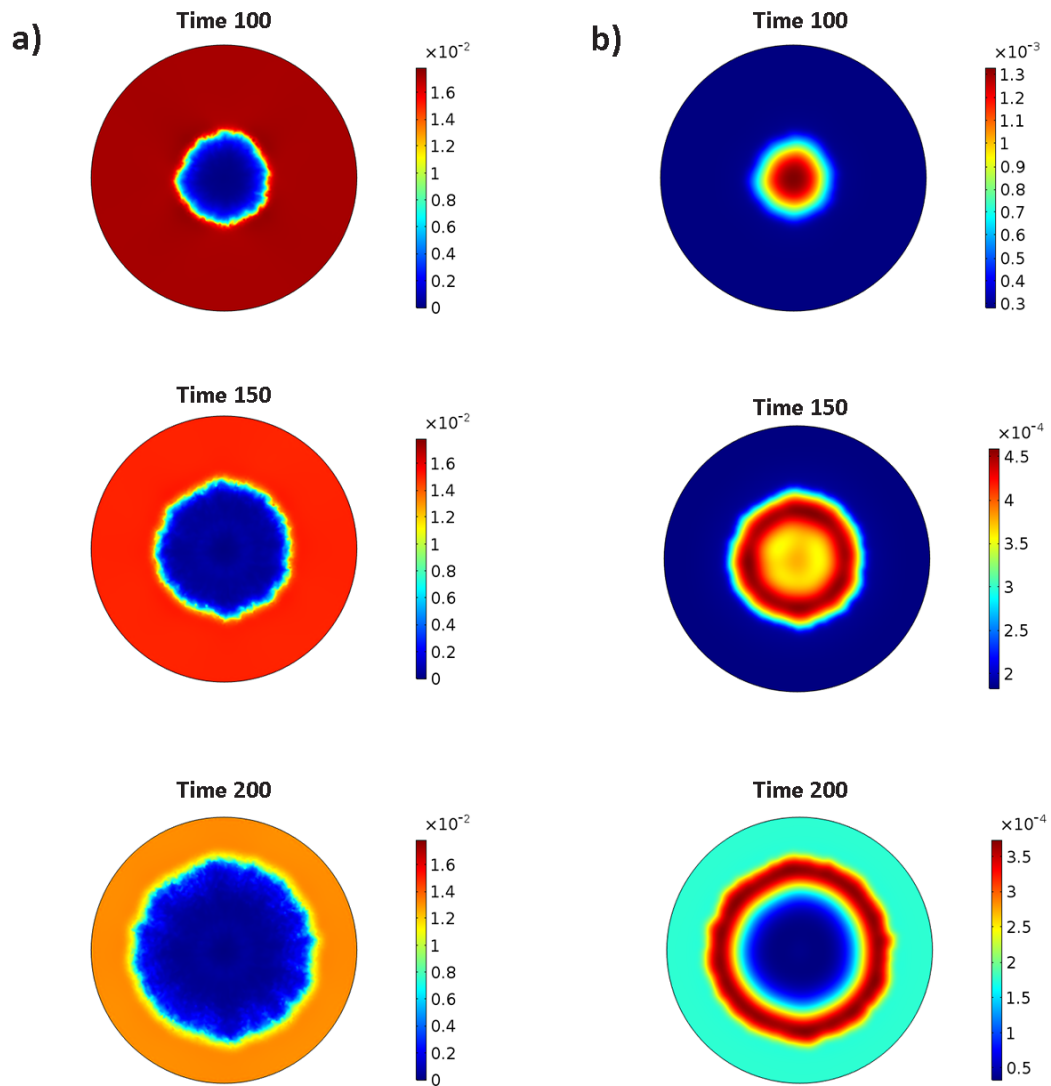
Το μοντέλο ωστόσο, παρουσιάζει μια αδυναμία στο να αναπαραστήσει με καλή ακρίβεια την αλληλεπίδραση της αντι-αγγειογενετικής θεραπείας με τον υγιή ιστό. Στα αποτελέσματα φαίνεται πως η επιρροή στον υγιή ιστό είναι εξίσου σημαντική όσο και στην περιοχή γύρω και εντός του καρκινικού όγκου. Αυτή η αδυναμία έγκειται στο γεγονός πως το αρχικό μοντέλο αντιμετωπίζει τη συγκέντρωση των ενδοθηλιακών κυττάρων στον υγιή ιστό δυναμικά και μάλιστα με παρόμοιο τρόπο όπως με την παρουσία των καρκινικών κυττάρων.

Παρά την αδυναμία του μοντέλου να περιγράφει την επίδραση του φαρμάκου μακριά από τον καρκινικό όγκο, στην περιοχή του καρκινικού όγκου καθώς και στις γειτονικές περιοχές της περιφέρειας του, η προσομοίωση μπορεί να θεωρηθεί ποιοτικά έγκυρη.

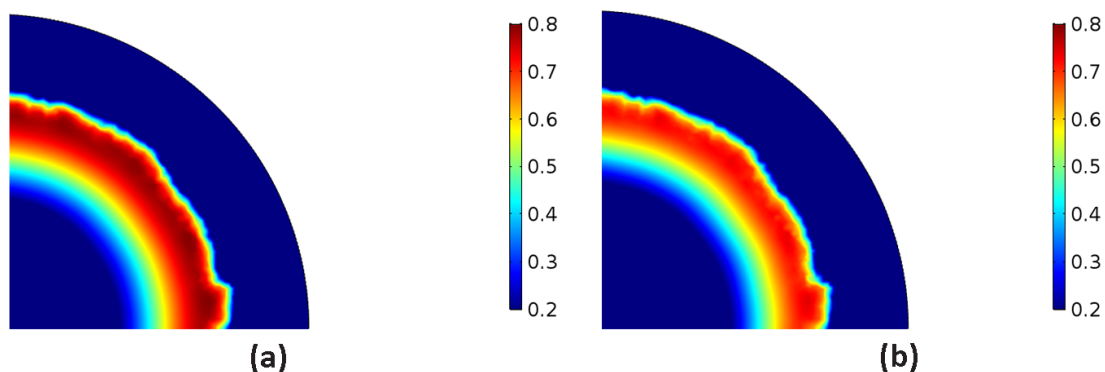
Στο Σχήμα 6.3 παρουσιάζονται δύο στιγμιότυπα για τον αδιάστατο χρόνο 210 όπου έχει τελειώσει η θεραπεία. Το πρώτο στιγμιότυπο αφορά την ανάπτυξη του καρκινικού όγκου χωρίς θεραπεία, ενώ το δεύτερο αφορά την βασική περίπτωση που εξετάζεται σε αυτό το κεφάλαιο. Η διαφορά μεταξύ των δύο περιπτώσεων αν και δεν είναι εξαιρετικά μεγάλη είναι εμφανής. Το πάχος του στεφανιού του όγκου έχει μειωθεί καθώς και το κλάσμα όγκου των κυττάρων στη ζώνη πολλαπλασιασμού λαμβάνει μικρότερες τιμές.



Σχήμα 6.1: a) Κλάσμα όγκου καρκινικών κυττάρων ( $\theta_2$ ) και b) κλάσμα όγκου υγιών κυττάρων ( $\theta_1$ ) για τη περίπτωση της αντι-αγγειογενετικής θεραπείας (anti-angiogenic treatment).



Σχήμα 6.2: a) Κλάσμα όγκου ενδοθηλιακών κυττάρων ( $\theta_3$ ) και b) συγκέντρωση ενδοθηλιακού παράγοντα ( $g'$ ) για τη περίπτωση της αντι-αγγειογενετικής θεραπείας (anti-angiogenic treatment).

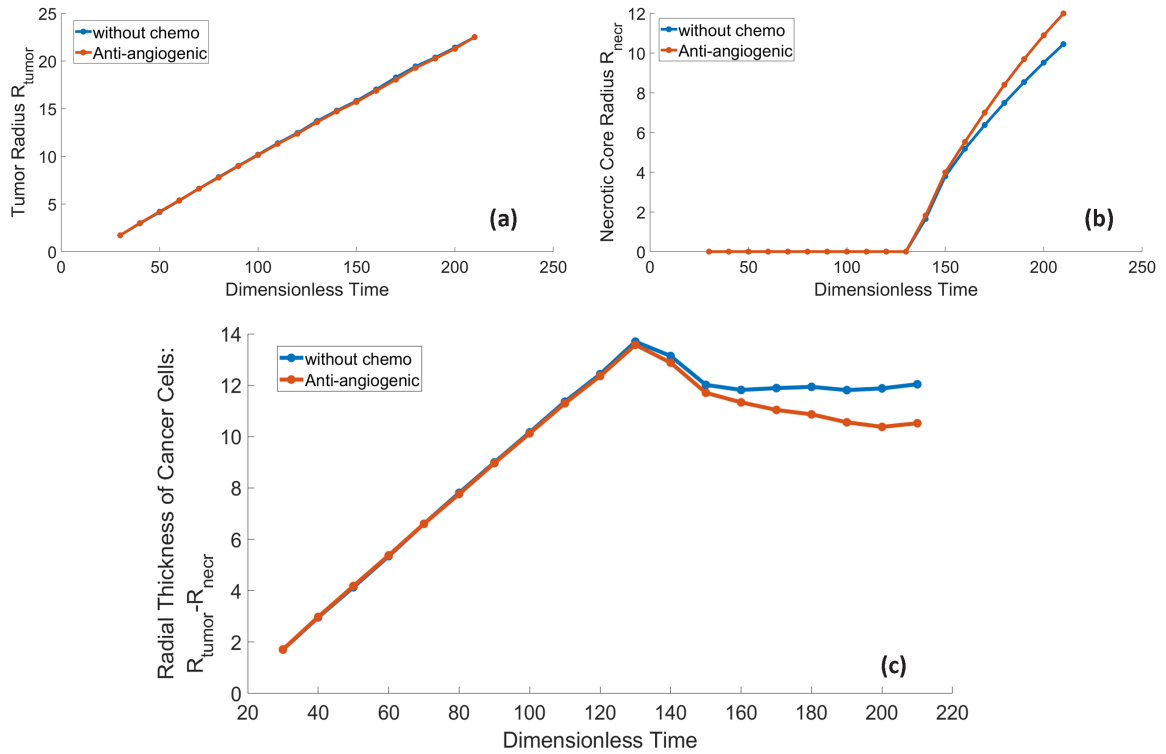


Σχήμα 6.3: Κατανομή καρκινικών κυττάρων (a) για την περίπτωση χωρίς χημειοθεραπεία και (b) για την περίπτωση της αντι-αγγειογενετικής θεραπείας (anti-angiogenic treatment) για αδιάστατο χρόνο  $t=210$ .

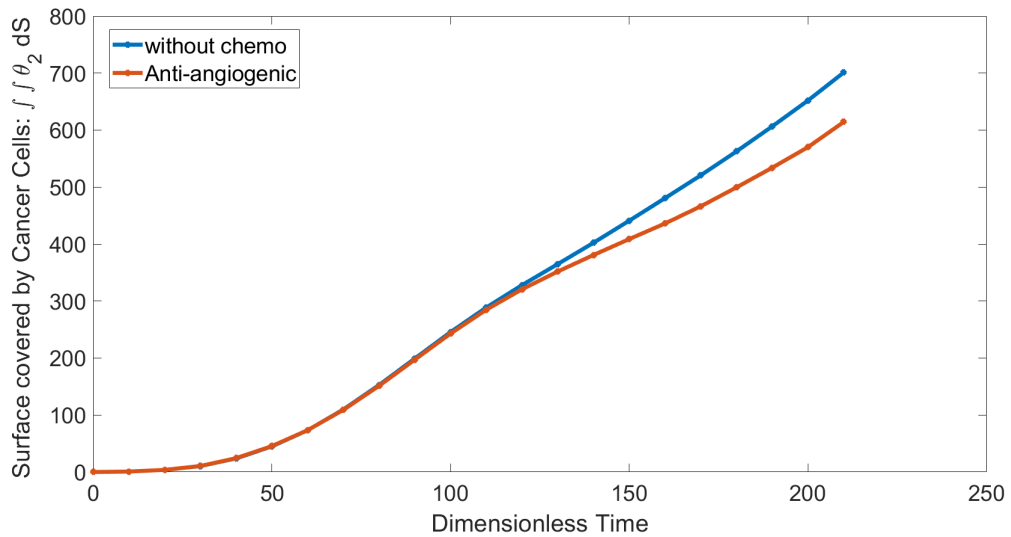
Στα Σχήματα 6.4 και 6.5, παρουσιάζονται συγκριτικά διαγράμματα, ανάμεσα στην περίπτωση χωρίς χημειοθεραπεία και στην περίπτωση της αντι-αγγειογενετικής θεραπείας, για την ακτίνα του καρκινικού όγκου, την ακτίνα του νεκρωτικού πυρήνα, του ακτινικού πάχους του όγκου και τη συνολική επιφάνεια του καρκινικού όγκου αντίστοιχα. Η μείωση στην πυκνότητα της ζώνης πολλαπλασιασμού του καρκινικού όγκου οδηγεί τελικά σε μείωση της συνολικής επιφάνειας του καρκινικού όγκου. Επιπλέον η αντι-αγγειογενετική θεραπεία αυξάνει το ρυθμό σχηματισμού του νεκρωτικού πυρήνα, ενώ η ακτίνα του καρκινικού όγκου δε φαίνεται να επηρεάζεται από την εφαρμογή της. Η αύξηση του νεκρωτικού πυρήνα είναι αναμενόμενη αφού λιγότερη ποσότητα οξυγόνου καταφέρει να φτάσει μέσω διάχυσης στα εσωτερικά στρώματα του όγκου και τελικά τα κύτταρα νεκρώνονται με πιο γρήγορο ρυθμό.

Οι παραπάνω παρατηρήσεις έρχονται σε συμφωνία με τη δημοσίευση των [10] όπου είχαν σχολιάσει για μείωση της πυκνότητας στο μέτωπο πολλαπλασιασμού, ενώ τα αποτελέσματα τους δείχνουν πως η ακτίνα του όγκου δεν επηρεάστηκε.

Το βασικό συμπέρασμα που μπορεί να εξαχθεί από τα αποτελέσματα για την αντι-αγγειογενετική θεραπεία είναι πως αν και φαίνεται να έχει μια αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση του καρκινικού όγκου, δεν μπορεί να σταθεί μόνη της ως βασική θεραπεία, αλλά μπορεί να δράσει επικουρικά στην εφαρμογή κάποιας άλλης κυτταροτοξικής θεραπείας (είτε ακτινοβολία ή χημειοθεραπεία). Το παραπάνω συμπέρασμα είναι ευρέως γνωστό στην επιστημονική και ιατρική κοινότητα.



Σχήμα 6.4: Χρονική εξέλιξη (a) της ακτίνας του καρκινικού όγκου ( $R_{tumor}$ ), (b) της ακτίνας του νεκρωτικού πυρήνα ( $R_{necr}$ ) (c) του ακτινικού πάχους του καρκινικού όγκου ( $R_{tumor} - R_{necr}$ ) για τη βασική περίπτωση χωρίς χημειοθεραπεία και για την εφαρμογή αντι-αγγειογενετικής θεραπείας.



Σχήμα 6.5: Χρονική εξέλιξη της συνολικής επιφάνειας των καρκινικών κυττάρων για τη βασική περίπτωση χωρίς χημειοθεραπεία και για την εφαρμογή αντι-αγγειογενετικής θεραπείας.

## 6.2 Παραμετρική Ανάλυση της Σταθεράς του Όρου Ουδετεροποίησης

Στη συνέχεια πραγματοποιείται παραμετρική ανάλυση για τη σταθερά του όρου ουδετεροποίησης του ενδοθηλιακού παράγοντα από το φάρμακο. Οι τιμές που εξετάστηκαν παρουσιάζονται στο Πίνακα 6.1.

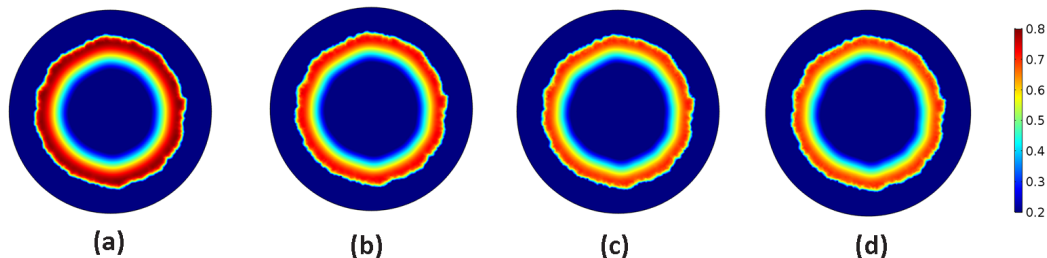
Πίνακας 6.1: Παραμετρική Ανάλυση της Σταθεράς του Όρου Ουδετεροποίησης.

Περίπτωση	$k_{11}^*$	$k_{14}^*$
1	0.159	0.001
2	1.59	0.01
3	15.9	0.1

Στα Σχήματα 6.7-6.8 παρουσιάζονται οι ακτίνες (νεκρωτικού πυρήνα και καρκινικού όγκου), το ακτινικό πάχος και η επιφάνεια του καρκινικού όγκου. Στο Σχήμα 6.6 παρουσιάζεται η κατανομή του κλάσματος όγκου των καρκινικών κυττάρων, για την περίπτωση του όγκου χωρίς θεραπεία και για τις τρεις παραμετρικές περιπτώσεις, μετά το τέλος του θεραπευτικού σχήματος.

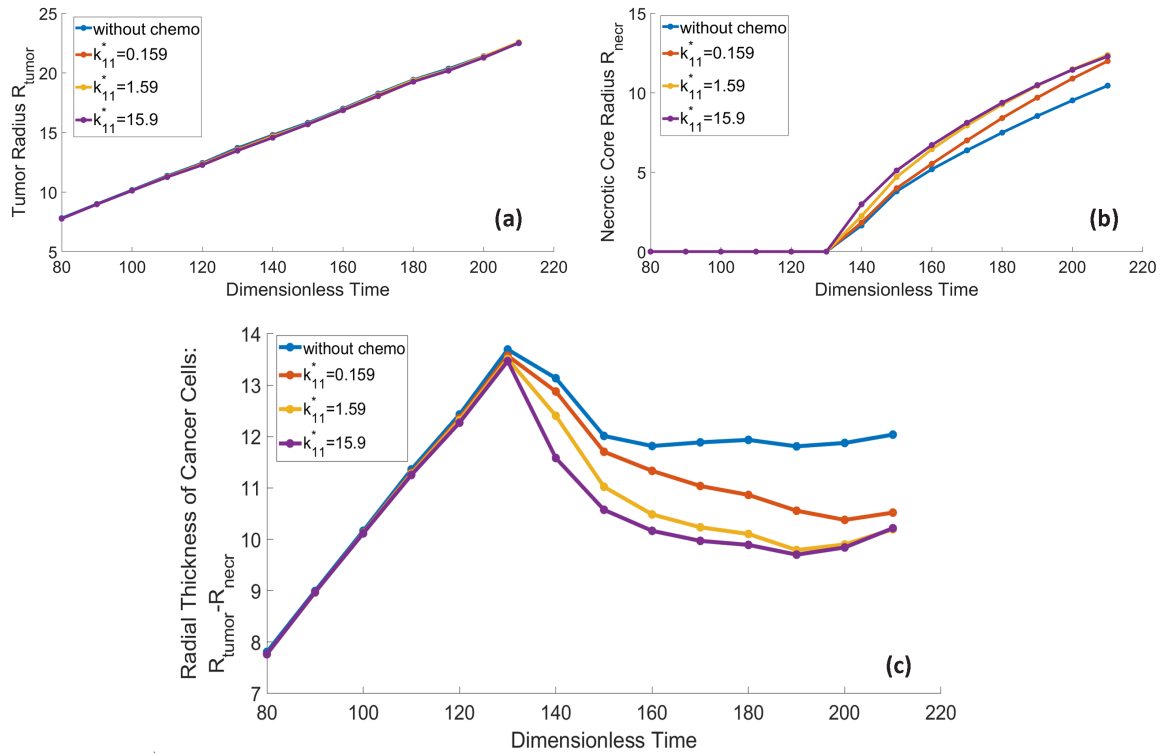
Σε όλες τις περιπτώσεις υπάρχει μείωση της συνολικής επιφάνειας των καρκινικών κυττάρων. Επιπλέον για όλες τις περιπτώσεις, η θεραπεία έχει μεγαλύτερη επιρροή στην αύξηση του νεκρωτικού πυρήνα, ενώ δεν επηρεάζει την ακτίνα του καρκινικού όγκου. Το τελικό αποτέλεσμα είναι σε κάθε περίπτωση το ακτινικό πάχος του καρκινικού όγκου να είναι μειωμένο συγκριτικά με τον καρκινικό όγκο, ο οποίος δεν έχει υποβληθεί σε θεραπεία.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η σύγκριση μεταξύ των παραμετρικών τιμών  $k_{11}^*=1.59$  και  $k_{11}^*=15.9$  ως προς τη συνολική επιφάνεια που καλύπτεται από καρκινικά κύτταρα. Οι δύο περιπτώσεις έχουν παρόμοια συμπεριφορά ενώ σχεδόν ταυτίζονται στα τελευταία χρονικά βήματα. Αυτό υποδηλώνει πως από μια κρίσιμη τιμή και πάνω η αύξηση της σταθεράς του ρυθμού ουδετεροποίησης δεν επιφέρει κάποιο επιπλέον θεραπευτικό αποτέλεσμα. Επιπλέον ακόμα και για τις μεγαλύτερες τιμές η τελική εικόνα της επιφάνειας που καλύπτεται από καρκινικά κύτταρα δεν είναι σημαντικά μειωμένη σε σχέση με τον όγκο που δεν έχει υποβληθεί σε θεραπεία. Οι δύο τελευταίες παρατηρήσεις ενισχύουν το επιχειρήμα πως η αντι-αγγειογενετική θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική για τη μείωση του καρκινικού όγκου από μόνη της, αφού ακόμα και να αυξανόταν ο ρυθμός πρόσδεσης του φαρμάκου με τον ενδοθηλιακό παράγοντα υπάρχει μια μέγιστη θετική απόκριση που δεν μπορεί να ξεπεραστεί και η οποία ταυτόχρονα δεν είναι αρκετή.

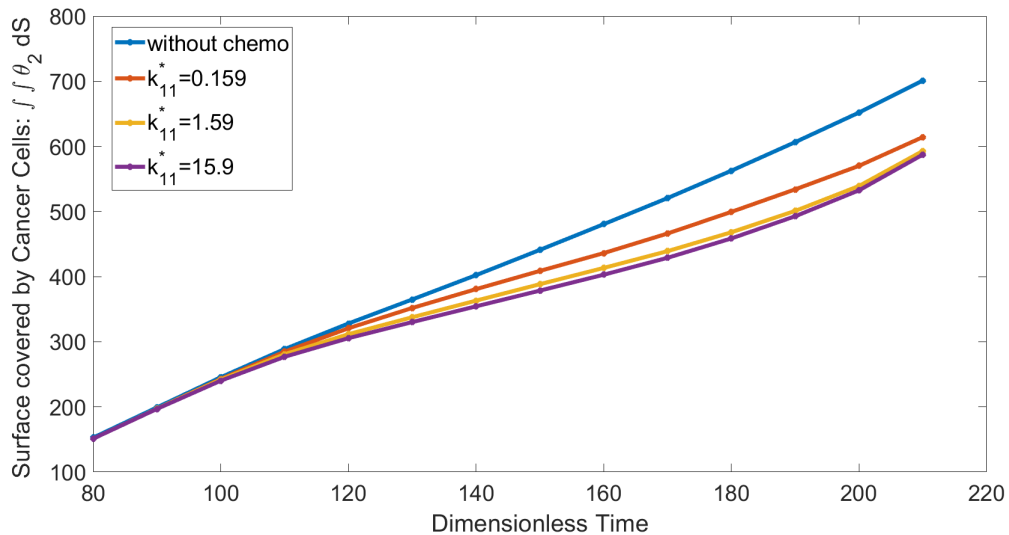


Σχήμα 6.6: Κλάσμα όγκου καρκινικών κυττάρων για a) την περίπτωση χωρίς χημειοθεραπεία b)  $k_{11}^*=0.159$ , c)  $k_{11}^*=1.59$ , d)  $k_{11}^*=15.9$  για αδιάστατο χρόνο  $t=210$ .





Σχήμα 6.7: Χρονική εξέλιξη (a) της ακτίνας του καρκινικού όγκου ( $R_{tumor}$ ), (b) της ακτίνας του νεκρωτικού πυρήνα ( $R_{necr}$ ) (c) του ακτινικού πάχους του καρκινικού όγκου ( $R_{tumor} - R_{necr}$ ) για διαφορετικές τιμές της σταθεράς του όρου ουδετεροποίησης του ενδοθηλιακού παράγοντα.



Σχήμα 6.8: Χρονική εξέλιξη της επιφάνειας του καρκινικού όγκου για διαφορετικές τιμές της σταθεράς του όρου ουδετεροποίησης του ενδοθηλιακού παράγοντα.

### 6.3 Παραμετρική Ανάλυση Δοσολογίας

Στη συνέχεια ακολούθησε παραμετρική ανάλυση για δύο διαφορετικά δοσολογικά σχήματα. Στο Πίνακα 6.2 παρουσιάζονται τα βασικά χαρακτηριστικά των σχημάτων καθώς και οι αδιάστατες παράμετροι που επηρεάζονται από την αλλαγή της συγκέντρωσης της δόσης του φαρμάκου. Στο Πίνακα 6.3 δίνεται μια εικονική αναπαράσταση των χορηγούμενων δόσεων όπου με το σύμβολο + σημειώνονται οι χρόνοι στους οποίους πραγματοποιείται χορήγηση του φαρμάκου.

Πίνακας 6.2: Χαρακτηριστικά και παράμετροι των δύο δοσολογικών σχημάτων.

Δοσολογικό Σχήμα	Δόση [ $\frac{mg}{kg}$ ]	Περίοδος [weeks]	$a_{50}^*$	$k_{14}^*$
1	15	3	0.22	$6.5 \cdot 10^{-3}k_{10}^*$
2	10	2	0.33	$9.8 \cdot 10^{-3}k_{10}^*$

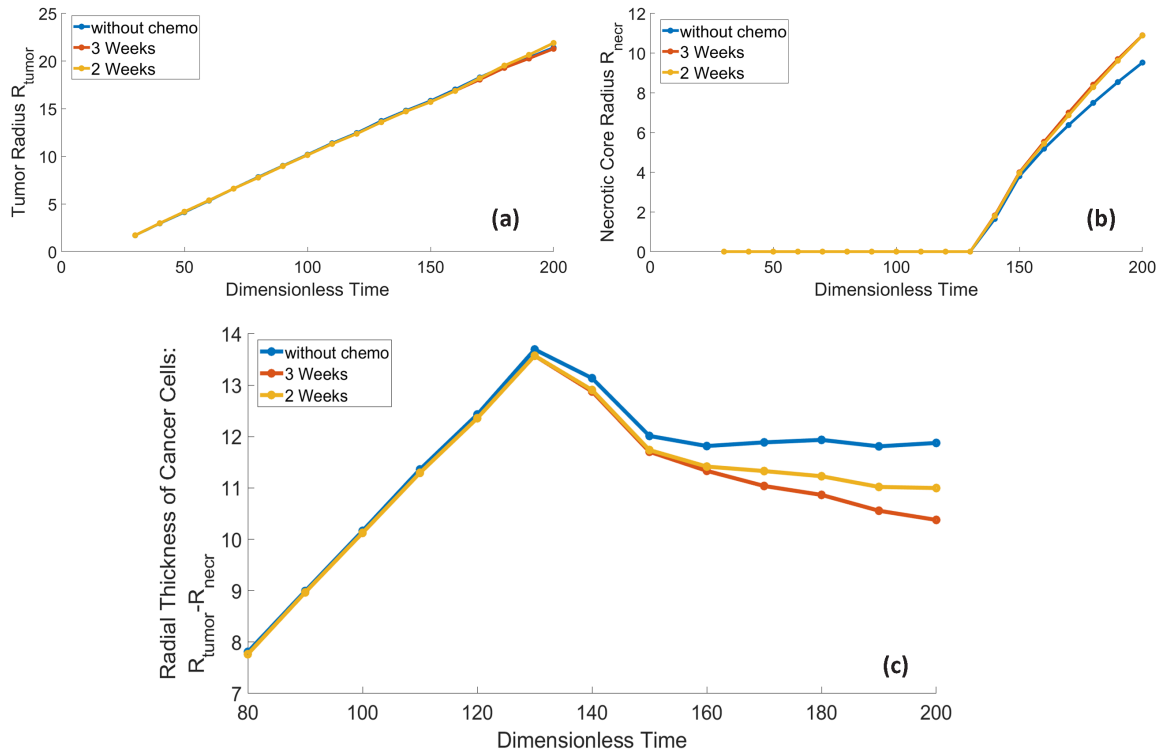
Πίνακας 6.3: Δοσολογικό σχήμα των δύο περιπτώσεων.

Αδιάστατος Χρόνος	80	87	94	101	108	115	122	129	136
1	+	-	-	+	-	-	+	-	-
2	+	-	+	-	+	-	+	-	+

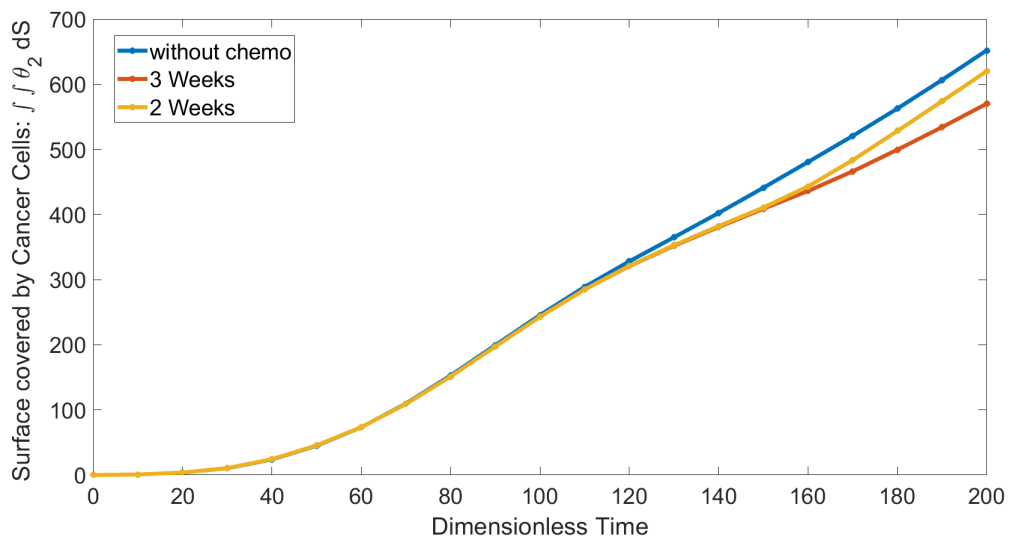
Αδιάστατος Χρόνος	143	150	157	164	171	178	185	192
1	+	-	-	+	-	-	+	-
2	-	+	-	+	-	+	-	+

Όπως μπορεί να γίνει αντιληπτό από τα Σχήματα 6.9-6.10 τα δύο δοσολογικά σχήματα ταυτίζονται περίπου μέχρι το χρόνο 140 και μετά η θεραπεία με δοσολογία κάθε δύο εβδομάδες αρχίζει και χάνει ως προς τη δραστηριότητα σε σχέση με τη θεραπεία των τριών εβδομάδων. Τόσο το ακτινικό πάχος του καρκινικού όγκου όσο και η συνολική επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων αυξάνονται συγκριτικά με την περίπτωση των τριών εβδομάδων.

Μαθηματικά η παραπάνω συμπεριφορά εξηγείται από την αλλαγή της αδιάστατης τιμής της μέσης αποτελεσματικής δόσης  $a_{50}^*$ , η οποία αυξάνεται λόγω της νέας αδιαστατοποίησης της με τη μειωμένη πλέον δόση φαρμάκου. Όταν αυξηθεί αυτή η τιμή τότε οι τιμές που παίρνει ο όρος ουδετεροποίησης μειώνονται, με αποτέλεσμα η θεραπεία να είναι λιγότερο αποτελεσματική. Τα αποτελέσματα αυτά δεν μπορούν να οδηγήσουν σε ένα ασφαλές συμπέρασμα το οποίο ισχύει για όλες τις περιπτώσεις. Επιπλέον αξίζει να αναφερθεί πως αν και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στη συγκεκριμένη περίπτωση μειώνεται με την αύξηση της συχνότητας και τη μείωση των δόσεων, αυτό δεν έρχεται σε αντίθεση με την ευρύτερη λογική του micro-dosing που εξετάζει τόσο την αποτελεσματικότητα της θεραπείας όσο και τη μείωση των συμπτωμάτων που συνδέονται με αυτήν.



Σχήμα 6.9: Χρονική εξέλιξη (a) της ακτίνας του καρκινικού όγκου ( $R_{tumor}$ ), (b) της ακτίνας του νεκρωτικού πυρήνα ( $R_{necr}$ ) (c) του ακτινικού πάχους ( $R_{tumor} - R_{necr}$ ) του καρκινικού όγκου για διαφορετικά δοσολογικά σχήματα.



Σχήμα 6.10: Χρονική εξέλιξη της επιφάνειας του καρκινικού όγκου για για διαφορετικά δοσολογικά σχήματα.

## Κεφάλαιο 7

# Κυτταροτοξική Θεραπεία

Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο αναπτύσσονται οι εξισώσεις που περιγράφουν την επίδραση ενός κυτταροτοξικού φαρμάκου (cytotoxic drug) στον καρκινικό όγκο. Για την εύρεση των περισσότερων παραμέτρων που αφορούν την εξίσωση του φαρμάκου, έχουν χρησιμοποιηθεί τιμές για το φάρμακο δοσεξατάλη (Docetaxel), το οποίο όπως προαναφέρθηκε και στο Κεφάλαιο 1 είναι ένα φάρμακο το οποίο επιδρά στα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα.

### 7.1 Μαθηματική Μοντελοποίηση

Για την περιγραφή της κυτταροτοξικής θεραπείας (cytotoxic treatment) εισάγεται μια νέα εξίσωση που περιγράφει τη συγκέντρωση του φαρμάκου. Το φάρμακο θεωρείται χημική ένωση επομένως περιγράφεται από μια εξίσωση διάχυσης-αντίδρασης σε οιοειή μόνιμη κατάσταση.

Το φάρμακο παρέχεται μέσω του αγγειακού συστήματος ενώ η συγκέντρωσή του μειώνεται εκθετικά λόγω του καθαρισμού του αίματος από τα νεφρά. Όπως και στην αντι-αγγειογενετική θεραπεία θεωρείται πως χορηγείται ενδοφλέβια, επομένως η συγκέντρωσή του στο αίμα είναι ομοιόμορφη τη στιγμή της χορήγησης.

Επιπλέον το φάρμακο αποσυντίθεται στον ιστό με ένα ρυθμό ανάλογο της συγκέντρωσής του, ενώ καταναλώνεται από τα κύτταρα, στα οποία τελικά προκαλεί βλάβη και νέκρωση. Ο ρυθμός της δράσης του φαρμάκου στα κύτταρα περιγράφεται μέσω της κινητικής Michaelis-Menten.

Το φάρμακο που έχει επιλεγεί να μελετηθεί όπως προαναφέρθηκε είναι εξειδικευμένο στη φάση του πολλαπλασιασμού. Το συγκεκριμένο μοντέλο δεν κάνει ρητό διαχωρισμό ανάμεσα στα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα και τα κύτταρα που βρίσκονται σε φάση ηρεμίας. Ωστόσο μπορεί να γίνει έμμεση διάκριση ανάμεσα στα πολλαπλασιαζόμενα και ήρεμα κύτταρα με χρήση του όρου μίτωσης στην εξίσωση (3.4). Όταν δηλαδή η διάθεση του οξυγόνου και του εξωκυτταρικού υλικού (όροι μίτωσης χωρίς τη συγκέντρωση των κυττάρων) είναι πάνω από ένα όριο, τότε τα κύτταρα θα μπουν στη φάση του πολλαπλασιασμού. Έχοντας ως δεδομένο πως τα υγιή κύτταρα συνήθως βρίσκονται σε φάση ηρεμίας, ενώ τα καρκινικά κύτταρα σε φάση πολλαπλασιασμού, η κρίσιμη αυτή τιμή πρέπει να προσεγγίζει το ρυθμό πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων. Περισσότερα για την κρίσιμη τιμή θα αναφερθούν παρακάτω στην περιγραφή των παραμέτρων.

Η εξίσωση για το φάρμακο διαμορφώνεται ως εξής:

$$0 = D_w \nabla^2 w + \underbrace{k_{16}\theta_3 \max(w_v - w, 0)}_{\text{παροχή φαρμάκου}} - \underbrace{k_{17}w}_{\text{αποσύνθεση}} - \underbrace{k_{18}w \left( \frac{\theta_2}{w_m + w} H(l_2 - l_c) + \frac{\theta_1}{w_m + w} H(l_1 - l_c) \right)}_{\text{κατανάλωση}}$$

$$H(x - l) = \begin{cases} 0, & x - l < 0 \\ 1, & x - l \geq 0 \end{cases}$$

$$l_1 = k_{1.1}\theta_4 \frac{c}{c_p + c}, \quad l_2 = k_{1.2}\theta_4 \frac{c}{c_p + c}$$
(7.1)

όπου  $k_{16}$ ,  $k_{17}$ ,  $k_{18}$  οι σταθερές των ρυθμών παροχής, αποσύνθεσης και κατανάλωσης αντίστοιχα. Η  $H$  είναι μια βηματική συνάρτηση,  $l_c$  η κρίσιμη τιμή για την οποία έχει επίδραση το φάρμακο, ενώ οι μεταβλητές  $l_1$  και  $l_2$  είναι οι όροι μίτωσης (μορφής Michaelis-Menten) χωρίς το κλάσμα όγκου των κυττάρων για τα υγιή και τα καρκινικά κύτταρα αντίστοιχα. Επιπλέον, το  $w_m$  είναι η τιμή του φαρμάκου για την οποία ο ρυθμός της δράσης του φαρμάκου φτάνει στο μισό της μέγιστης τιμής του και  $w_v$  είναι η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα η οποία υπολογίζεται αντίστοιχα όπως στην αντί-αγγειογενετική θεραπεία:

$$w_v = (w_c + w_v \delta(t)) e^{-k_w(t - t_{inj})}$$

$$\delta(t) = \begin{cases} 1, & t \rightarrow t_{inj}^- \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$
(7.2)

όπου  $k_w$  η σταθερά του ρυθμού μείωσης,  $w_c$  η συγκέντρωση του φαρμάκου σε κάθε δόση,  $t_{inj}$  οι χρονικές στιγμές όπου γίνεται η ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου και  $\delta(t)$  συνάρτηση όπου προσθέτει στη συγκέντρωση του φαρμάκου την υπάρχουσα συγκέντρωση σύν τη νέα δόση.

Αντίστοιχα προστίθεται και ένας όρος κυτταρικού θανάτου εξαιτίας του φαρμάκου στα ισοζύγια μάζας των κυττάρων. Οι εξισώσεις (3.4) γίνονται:

$$\frac{\partial \theta_1}{\partial t} + \nabla \cdot (\theta_1 \vec{u}_1) = \underbrace{k_{1.1}\theta_1\theta_4 \frac{c}{(c_p + c)}}_{\text{μίτωση υγιών κυττάρων}} - \underbrace{k_{2.1}\theta_1 \frac{c_{c1} + c}{c_{c2} + c}}_{\text{θάνατος υγιών κυττάρων}} - \underbrace{k_{15}w \frac{\theta_1}{w_m + w} H(l_1 - l_c)}_{\text{νέκρωση λόγω φαρμάκου}}$$

$$\frac{\partial \theta_2}{\partial t} + \nabla \cdot (\theta_2 \vec{u}_2) = \underbrace{k_{1.2}\theta_2\theta_4 \frac{c}{(c_p + c)}}_{\text{μίτωση καρκινικών κυττάρων}} - \underbrace{k_{2.2}\theta_2 \frac{c_{c1} + c}{c_{c2} + c}}_{\text{θάνατος καρκινικών κυττάρων}} - \underbrace{k_{15}w \frac{\theta_2}{w_m + w} H(l_2 - l_c)}_{\text{νέκρωση λόγω φαρμάκου}}$$
(7.3)

Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως όσα κύτταρα πεθαίνουν λόγω της δράσης του φαρμάκου λύνονται και το περιεχόμενο τους προστίθεται στο εξωκυτταρικό υλικό. Επομένως η εξίσωση (3.6) αλλάζει και προστίθενται σε αυτήν οι επιπλέον όροι. Ωστόσο επειδή στη μοντελοποίηση χρησιμοποιείται η εξίσωση (3.7) η οποία ήδη συμπεριλαμβάνει αυτή την τροποποίηση, δεν θα γίνει περαιτέρω ανάλυση των εξισώσεων.

## 7.2 Αδιαστατοποίηση

Για την αδιαστατοποίηση των (7.1), (7.2), (7.3) χρησιμοποιούνται τα αδιαστατοποιήμενα μεγέθη της εξίσωσης (3.16) καθώς και η αδιάστατη συγκέντρωση του φαρμάκου:

$$w = w_c w'$$
(7.4)

Οι αδιαστατοποιημένες εξισώσεις διαμορφώνονται ως εξής:

$$\begin{aligned}\frac{\partial \theta_1}{\partial t'} + \nabla \cdot (\theta_1 \vec{u}_1') &= \theta_1 \theta_4 \frac{c'}{(c_p^* + c')} - k_{2.1}^* \theta_1 \frac{c_{c1}^* + c'}{c_{c2}^* + c'} - k_{15}^* w' \frac{\theta_1}{w_m^* + w'} H(l_1^* - l_c^*) \\ \frac{\partial \theta_2}{\partial t'} + \nabla \cdot (\theta_2 \vec{u}_2') &= k_{1.2}^* \theta_2 \theta_4 \frac{c'}{(c_p^* + c')} - k_{2.2}^* \theta_2 \frac{c_{c1}^* + c'}{c_{c2}^* + c'} - k_{15}^* w' \frac{\theta_2}{w_m^* + w'} H(l_2^* - l_c^*)\end{aligned}\quad (7.5)$$

$$0 = D_w^* \nabla^2 w' + k_{16}^* \theta_3 \max(w_v^* - w', 0) - k_{17}^* w' - k_{18}^* w' \left( \frac{\theta_2}{w_m^* + w'} H(l_2^* - l_c^*) + \frac{\theta_1}{w_m^* + w'} H(l_1^* - l_c^*) \right)$$

$$H(x^* - l^*) = \begin{cases} 0, & x^* - l^* < 0 \\ 1, & x^* - l^* \geq 0 \end{cases}$$

$$l_1^* = \theta_4 \frac{c'}{c_p^* + c'}, \quad l_2^* = k_{1.2}^* \theta_4 \frac{c'}{c_p^* + c'} \quad (7.6)$$

$$w_v^* = (1 + w_v^* \delta(t')) e^{-k_w^*(t' - t_{inj}^*)}$$

$$\delta(t') = \begin{cases} 1, & t' \rightarrow t_{inj}^{*-} \\ 0, & otherwise \end{cases} \quad (7.7)$$

Οι νέες αδιαστατοποιημένες παράμετροι είναι οι εξής:

$$\begin{aligned}k_{15}^* &= \frac{k_{15}}{k_{1.1}}, & k_{16}^* &= \frac{k_{16}}{k_5}, & D_w^* &= \frac{D_w}{k_5 L_o^2}, & k_{17}^* &= \frac{k_{17}}{k_5}, & k_{18}^* &= \frac{k_{18}}{k_5 w_c}, \\ k_w^* &= \frac{k_w}{k_{1.1}}, & t_{inj}^* &= t_{inj} k_{1.1}, & w_v^* &= \frac{w_v}{w_c}, & w_m^* &= \frac{w_m}{w_c}, & l_c^* &= \frac{l_c}{k_{1.1}}\end{aligned}\quad (7.8)$$

### 7.3 Παράμετροι

Όπως και στις προηγούμενες περιπτώσεις γίνεται μια εκτίμηση για τις τιμές των παραμέτρων. Οι περισσότερες από τις ακόλουθες παραμέτρους, όπως προαναφέρθηκε, έχουν βασιστεί σε δεδομένα για τη δοσεξατάλη (docetaxel).

Ο συντελεστής διάχυσης και σε αυτή την περίπτωση υπολογίζεται μέσω της σχέσης Einstein-Stokes. Στο [45] αναγράφονται διάφορες τιμές της υδροδυναμικής διαμέτρου του φαρμάκου, ανάλογα τον πολυμερικό του φορέα. Από αυτές τις τιμές επιλέχθηκε η υδροδυναμική ακτίνα 1.5 nm. Επομένως:

$$\frac{D_w^*}{D_c^*} = \frac{r_w}{r_a} \rightarrow D_w^* = 0.1 \quad (7.9)$$

Όπως και στην περίπτωση της αγγειογένεσης θεωρείται πως η σταθερά ρυθμού παραχής του φαρμάκου από τα αγγεία είναι ίδιος με αυτόν του οξυγόνου:

$$k_{16}^* = \frac{k_{16}}{k_5} = 1 \quad (7.10)$$

Για τη σταθερά του ρυθμού αποσύνθεσης του φαρμάκου χρησιμοποιείται η σχέση (3.31). Στο [46] ο χρόνος ημίσειας ζωής της δοσεξατάλης βρέθηκε 13.5 h. Προκύπτει ότι:

$$k_{17}^* = \frac{k_{17}}{k_5} = 4.27 \cdot 10^{-3} \quad (7.11)$$

Για τη σταθερά  $k_w$  χρησιμοποιείται η σχέση (4.11). Από το [46] χρησιμοποιείται η τιμή του ρυθμού κάθαρσης (CL)  $15.7 \frac{L}{m^2h}$  ενώ για τον όγκο διανομής ( $V_D$ ) η τιμή  $112 \frac{L}{m^2}$ . Προκύπτει πως η αδιάστατη τιμή της σταθεράς είναι  $k_w^* = 3.36^1$ .

Η συνιστώμενη δοσολογία διαφέρει ανάλογα την περίπτωση ανθρώπου ενώ σε κάποιες περιπτώσεις, όπως η δοσεταξάλη, η θεραπεία δίνεται με βάση τη συνολική επιφάνεια του σώματος του ασθενή. Μια τυπική δοσολογία είναι  $75 \frac{mg}{m^2}$  κάθε τρεις εβδομάδες [47]. Στην περίπτωση που η δοσολογία του φαρμάκου δίνεται ανά μονάδα επιφάνειας του σώματος αντί για τον όγκο, χρειάζεται να χρησιμοποιηθεί κάποια εμπειρική σχέση που θα προσδιορίσει την επιφάνεια του σώματος του ασθενή. Μια ευρέως χρησιμοποιούμενη εμπειρική σχέση για τον υπολογισμό της επιφάνειας του σώματος είναι η σχέση Du Bois [48] και είναι η εξής:

$$BSA = 0.007184W^{0.725}H^{0.425} \quad (7.12)$$

όπου BSA η επιφάνεια του σώματος σε  $m^2$ ,  $W$  το βάρος του ασθενή σε  $kg$  και  $H$  το ύψος του ασθενή σε  $cm$ . Για μια ασθενή ύψους 1.70 m, 70 kg και συνολικού όγκου αίματος 4.6 L, χρησιμοποιώντας το μοριακό βάρος της χημικής ένωσης<sup>2</sup> προκύπτει πως η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα μετά τη χορήγηση του είναι  $w_c = 3.65 \cdot 10^{-5} \frac{mol}{L}$ .

Για τις παραμέτρους  $k_{15}$  και  $k_{18}$  γίνεται αρχικά η υπόθεση πως συνδέονται με τη σχέση:

$$k_{18} = k_{15}w_c \quad (7.13)$$

Ως αρχική εκτίμηση επιλέχθηκε η τιμή που δίνεται από τους [49],  $k_{18} = 1.8 \cdot 10^{-4} \frac{1}{s}$ . Ο υπολογισμός των σταθερών βάση αυτής της τιμής και της σχέσης (5.12) δίνει  $k_{15}^* = 15.55$  και  $k_{18}^* = 0.054$ . Οι τιμές αυτές χρησιμοποιήθηκαν μόνο για να ορίσουν την τάξη μεγέθους των σταθερών ενώ τελικά αυτές υπολογίστηκαν:

$$k_{15}^* = \frac{k_{15}}{k_{1.1}} = 60, \quad k_{18}^* = \frac{k_{18}}{k_5w_c} = 0.209 \quad (7.14)$$

Για την παράμετρο  $w_m^*$  έγινε η εκτίμηση πως έχει την τιμή 2.

Για την περίπτωση της κρίσιμης σταθεράς  $l^*$ , αυτή επιλέχθηκε να έχει την τιμή 0.28, συμπεριλαμβάνοντας πως για το βασικό μοντέλο οι μέγιστες τιμές  $l_1^*$  για τα υγιή κύτταρα ήταν 0.19 και  $l_2^*$  για τα καρκινικά κύτταρα ήταν 0.35. Για να θεωρηθεί ότι η θεραπεία στοχεύει τα γρήγορα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα, δηλαδή τα καρκινικά, πρέπει να ισχύει  $l_1^* < l^* < l_2^*$ .

Παρακάτω παρουσιάζεται ένας πίνακας με τις τιμές των παραμέτρων.

Πίνακας 7.1: Αδιάστατες τιμές παραμέτρων κυτταροτοξικής θεραπείας.

Παράμετρος	Αδιάστατη Τιμή	Παράμετρος	Αδιάστατη Τιμή
$D_w^*$	0.1	$k_w^*$	3.36
$k_{15}^*$	60	$k_{18}^*$	0.209
$k_{16}^*$	1	$k_{17}^*$	$4.27 \cdot 10^{-3}$
$l^*$	0.28	$w_m^*$	2

## 7.4 Αρχικές και Συνοριακές Συνθήκες

Όπως και στην περίπτωση της αντι-αγγειογενετικής θεραπείας και εδώ χρησιμοποιείται η συνθήκη μηδενικής ροής στα σύνορα του υπολογιστικού χωρίου:

$$\hat{n} \cdot \nabla w' \Big|_{r=R} = 0 \quad (7.15)$$

<sup>1</sup>Για τόσο μεγάλες τιμές του  $k_w$  η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα πρακτικά μηδενίζεται από τις πρώτες τρεις μέρες. Οπότε μπορεί να γίνει απλοποίηση της σχέσης (6.7) σε  $w_v^* = \exp(-k_w^*(t' - t_{inj}^*))$

<sup>2</sup>Το μοριακό βάρος της δοσετατάλης είναι  $807.9 \frac{g}{mol}$

Τόσο η έναρξη της θεραπείας όσο και ο αριθμός των συνεδριών καθώς και η περίοδος μεταξύ δύο θεραπειών, είναι ίδια με αυτά που επιλέχθηκαν για την αντι-αγγειογενετική θεραπεία. Οπότε ισχύει η σχέση (5.13). Αξίζει να σημειωθεί πως ο κύκλος χημειοθεραπειών που χρησιμοποιείται στη μοντελοποίηση προσεγγίζει ένα ρεαλιστικό πρόγραμμα χημειοθεραπειών.

## 7.5 Υπολογιστική Υλοποίηση

Οι τροποποιήσεις που έγιναν στο ήδη υπάρχον μοντέλο ήταν η προσθήκη της εξίσωσης του φαρμάκου για την οποία χρησιμοποιήθηκε η βιβλιοθήκη *Transport of Diluted Species*. Ορίστηκε μόνιμη κατάσταση (*Stationary Form*) και δε συμπεριλήφθηκε ο όρος της συναγωγής. Στη συνέχεια προστέθηκε ο όρος πηγής/κατανάλωσης και συμπληρώθηκε αναλόγως. Αλλαγή στον όρο πηγής/κατανάλωσης έγινε και στα ισοζύγια των καρκινικών και των υγιών κυττάρων.

Επιπλέον χρησιμοποιήθηκε η βιβλιοθήκη *events* για να ορισθεί ο διακόπτης για την εκκίνηση της χημειοθεραπείας.

Το ισοζύγιο του φαρμάκου προστέθηκε στην τρίτη ομάδα εξισώσεων της *Segregated* επίλυσης ενώ ορίστηκε κατώτερο όριο και για τη συγκέντρωση του φαρμάκου.



## Κεφάλαιο 8

# Επίλυση Μοντέλου Κυτταροτοξικής Θεραπείας

### 8.1 Βασική Προσομοίωση

Στα σχήματα 8.2-8.3 παρουσιάζονται οι κατανομές των καρκινικών κυττάρων, των υγιών κυττάρων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και του εξωκυτταρικού υλικού σε διαφορετικούς χρόνους μετά την εκκίνηση της χημειοθεραπείας. Στο Σχήμα 8.1 παρουσιάζονται δύο στιγμιότυπα, το πρώτο για καρκινικό όγκο με θεραπεία και το δεύτερο για όγκο που δεν έχει εφαρμοστεί κάποια θεραπεία, για αδιάστατο χρόνο 210 όπου έχει κλείσει ο κύκλος θεραπείας. Η διαφορά ανάμεσα στις δύο περιπτώσεις είναι εμφανής, με τον όγκο με θεραπεία να έχει επεκταθεί σημαντικά λιγότερο από ότι στην περίπτωση χωρίς θεραπεία. Η συγκεκριμένη εικόνα δίνει μια πρώτη επιβεβαίωση ότι το μοντέλο περιγράφει επιτυχώς τη δράση των κυτταροτοξικών φαρμάκων στους καρκινικούς όγκους.

Πιο συγκεκριμένα με την έναρξη της χημειοθεραπείας, το φάρμακο διαπερνά τον ιστό και στοχεύει τα γρήγορα αναπαραγώμενα κύτταρα, δηλαδή τα κύτταρα που βρίσκονται στη ζώνη πολλαπλασιασμού, του καρκινικού όγκου. Τα υγιή κύτταρα καθώς και τα καρκινικά κύτταρα που βρίσκονται σε φάση ηρεμίας (υποξικά κύτταρα), έχουν μικρότερους ρυθμούς μίτωσης με αποτέλεσμα να μην αναγνωρίζονται ως "στόχοι" και τελικά να μην επηρεάζονται από το φάρμακο. Το γεγονός πως το φάρμακο δεν μπορεί να στοχεύσει όλα τα καρκινικά κύτταρα είναι και ο λόγος που δεν παρατηρείται η πλήρης εξάλειψή του. Η παραπάνω παρατήρηση είναι ευρέως γνωστή και έχει απασχολήσει μέσα στα χρόνια την ιατρική/ επιστημονική κοινότητα και καλείται *hypoxic drug resistance* [50]. Ένας τρόπος για την αντιμετώπιση της υποξίας είναι η χορήγηση οξυγόνου σε πίεση μεγαλύτερη της ατμοσφαιρικής, στον ασθενή. Το οξυγόνο μεταφέρεται μέσω του αναπνευστικού συστήματος σε υποξικές περιοχές. Η παραπάνω στρατηγική αντιμετώπιση ονομάζεται θεραπεία υπερβαρικού οξυγόνου (*hyperbaric oxygen treatment*) [51].

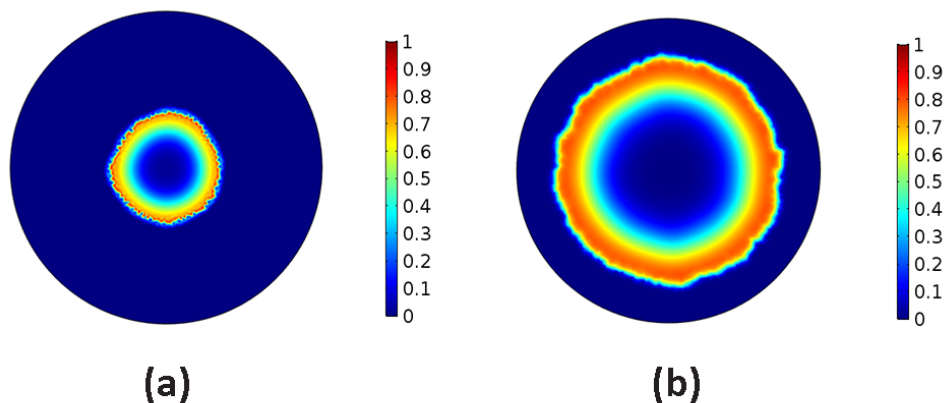
Όσον αφορά τη δράση του φαρμάκου στα κύτταρα της ζώνης πολλαπλασιασμού, ο ρυθμός νέκρωσης στους πρώτους χρόνους είναι μικρότερος και ο όγκος συνεχίζει να αναπτύσσεται. Η νέκρωση των κυττάρων, στο μέτωπο πολλαπλασιασμού αυξάνει την εξωκυτταρική φάση στην περιφέρεια γύρω από τον όγκο. Η περίσσεια εξωκυτταρικού υλικού ωθεί τα κύτταρα, τα οποία δεν επηρεάστηκαν από το φάρμακο στον προηγούμενο χρόνο, να πολλαπλασιαστούν και τελικά να γίνουν κύτταρα-στόχοι στα επόμενα χρονικά βήματα. Μετά από ένα μικρό χρονικό διάστημα, ο ρυθμός νέκρωσης αυξάνεται σημαντικά λόγω της συσσώρευσης του φαρμάκου στον ιστό και μπορεί να κρατήσει τον όγκο σε μια σταθερή ακτίνα και άρα να αποτρέψει την εξάπλωσή του. Παράλληλα τα εσωτερικά στρώματα του όγκου, που δεν επηρεάζονται από το φάρμακο, παραμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα σε υποξικό περιβάλλον, τελικά νεκρώνονται με αποτέλεσμα να σχηματίζεται νεκρωτικός πυρήνας.

Επιπλέον μετά το πέρας της θεραπείας, υπάρχει σημαντική συγκέντρωση φαρμάκου στον

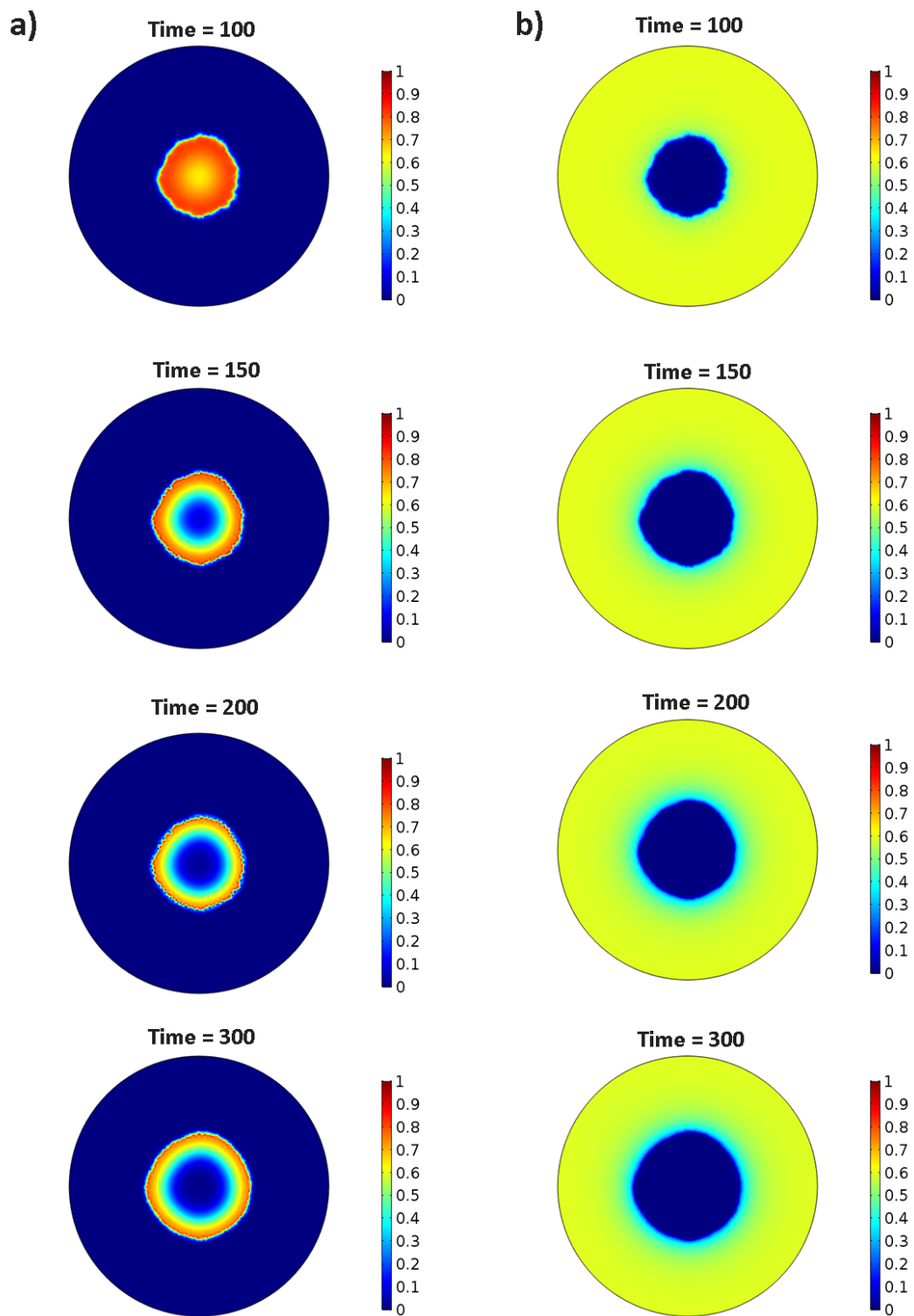
ιστό, με αποτέλεσμα η αντίσταση στην ανάπτυξη του όγκου να διαρκεί περισσότερο από το χρονικό διάστημα του σχήματος. Ενδεικτικά για τη βασική περίπτωση, ενώ η θεραπεία τελειώνει στο χρόνο 206, το φάρμακο έχει θετικά αποτελέσματα μέχρι και τον αδιάστατο χρόνο 250. Μετά από αυτό το χρόνο, το φάρμακο δεν είναι πλέον ικανό να κρατήσει τον όγκο σταθερό, οπότε και παρατηρείται υποτροπή (relapse).

Όσον αφορά τα αγγεία, λόγω των έντονων πιέσεων που ασκούνται από τα καρκινικά κύτταρα και για πολύ χρόνο στην ίδια περιοχή, αυτά σχεδόν εκκλίπουν στο εσωτερικό του όγκου. Η χημειοταξία οδηγεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα στο εσωτερικό του όγκου, όπου και αυτά θλιβονται και σχεδόν εξαφανίζονται στο εσωτερικό του όγκου με πολύ πιο απότομο τρόπο από την περίπτωση του όγκου χωρίς θεραπεία. Αυτός ο πιο γρήγορος ρυθμός έλξης και κατανάλωσης τελικά οδηγεί και σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις ενδοθηλιακών γύρω από τον καρκινικό όγκο.

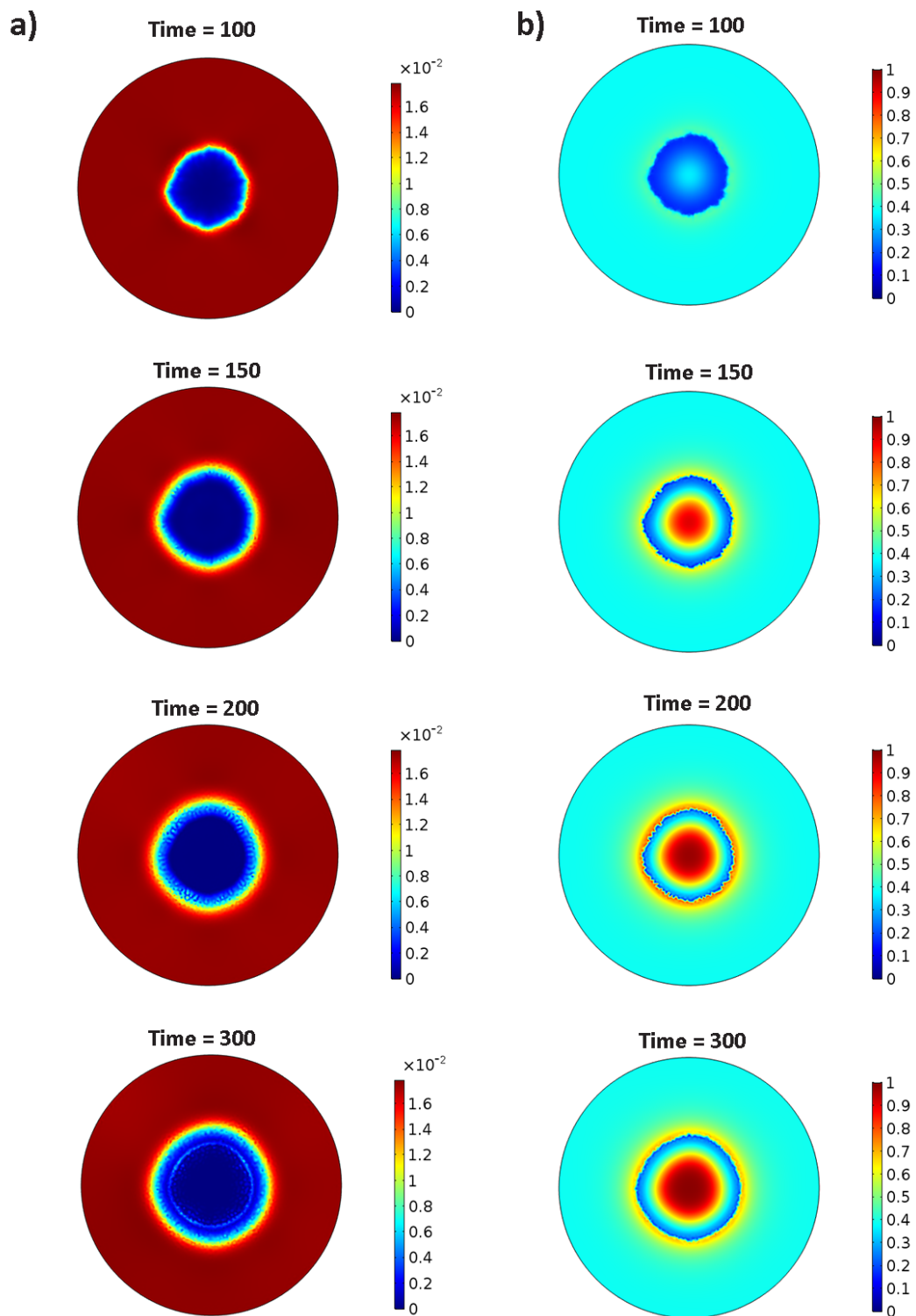
Τέλος, όπως αναφέρθηκε και πιο πριν η εξωκυτταρική φάση εμφανίζει μια έντονη αύξηση στην περιφέρεια του όγκου συγκριτικά με την περίπτωση του όγκου χωρίς θεραπεία. Αυτή η συμπεριφορά είναι αναμενόμενη λόγω της συνεχούς παραγωγής και νέκρωσης καρκινικών κυττάρων, κατ'επέκταση και συσσώρευσης ουσιών και μορίων από τα λυόμενα κύτταρα. Αυτή η λύση των καρκινικών κυττάρων (και άρα ενίσχυση της εξωκυτταρικής φάσης) επίσης έχει τραβήξει το ενδιαφέρον των ερευνητών με κάποιες έρευνες να υποστηρίζουν πως μπορεί να προκληθεί λοίμωξη η οποία θα πυροδοτήσει την υποτροπή του όγκου [52]. Κάτι παρόμοιο παρατηρείται και στο συγκεκριμένο μοντέλο, αφού όταν πλέον συμβαίνει η υποτροπή, η συγκέντρωση της εξωκυτταρικής φάσης αρχίζει να μειώνεται γύρω από τον όγκο. Δεδομένου ότι κατά την υποτροπή υπάρχει ακόμα δράση του φαρμάκου στον όγκο, τελικά ο αυξημένος ρυθμός της μίτωσης λόγω της εξωκυτταρικής φάσης είναι που καταφέρνει να ξεπεράσει τους όρους κατανάλωσης και να οδηγήσει στην εκ νέου εξάπλωση του όγκου.



Σχήμα 8.1: Κατανομή καρκινικών κυττάρων για τις περιπτώσεις a) κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας (cytotoxic therapy) και b) χωρίς θεραπεία για τον αδιάστατο χρόνο  $t=210$ .



Σχήμα 8.2: a) Κλάσμα όγκου καρκινικών κυττάρων ( $\theta_2$ ) και b) κλάσμα όγκου υγιών κυττάρων ( $\theta_1$ ) για τη περίπτωση της κυτταροτοξικής θεραπείας (cytotoxic therapy).



Σχήμα 8.3: a) Κλάσμα όγκου ενδοθηλιακών κυττάρων ( $\theta_3$ ) και b) κλάσμα όγκου εξωκυτταρικής φάσης ( $\theta_4$ ) για τη περίπτωση της κυτταροτοξικής θεραπείας (cytotoxic therapy).

## 8.2 Παραμετρική Ανάλυση Όρου Νέκρωσης

Σε συνέχεια της ανάλυσης του μοντέλου για την κυτταροτοξική θεραπεία, ακολούθησε παραμετρική ανάλυση για τη σταθερά στον όρο της νέκρωσης εξαιτίας του φαρμάκου. Οι τιμές που μελετήθηκαν παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 8.1: Τιμές της σταθεράς του όρου νέκρωσης από τη δράση του κυτταροτοξικού φαρμάκου.

Περίπτωση	$k_{15}^*$	$k_{18}^*$
1	10	0.035
2	20	0.069
3	30	0.105
4	40	0.139
5	50	0.174
6	60	0.209

Από τα Σχήματα 8.4-8.5, μπορεί να γίνει αντιληπτό πως η τιμή της σταθεράς του όρου νέκρωσης από τη δράση του φαρμάκου καθορίζει την εικόνα του όγκου με θεραπεία όπως ήταν και αναμενόμενο. Για μικρότερες τιμές της σταθεράς όπως  $k_{15}^*=10$  ή  $k_{15}^*=20$ , το φάρμακο δεν καταφέρνει να αποτρέψει την εξάπλωση του όγκου, παρά μόνο να την καθυστερήσει. Η ακτίνα του καρκινικού όγκου καθώς και η συνολική του μάζα εξακολουθεί να μεγαλώνει σε κάθε χρονικό βήμα. Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί πως ακόμα και για αυτές τις περιπτώσεις η συνολική επιφάνεια καθώς και το ακτινικό πάχος της καρκινικής φάσης μειώνονται σημαντικά ακόμα και όταν η ακτίνα του θεραπευόμενου όγκου είναι ίδια με αυτή του όγκου χωρίς θεραπεία. Ακόμα και σε αυτές τις περιπτώσεις λοιπόν, η θεραπεία είναι αποτελεσματική όχι μόνο ως προς την παράταση της εξάπλωσης αλλά και ως προς τη μείωση του καρκινικού φορτίου.

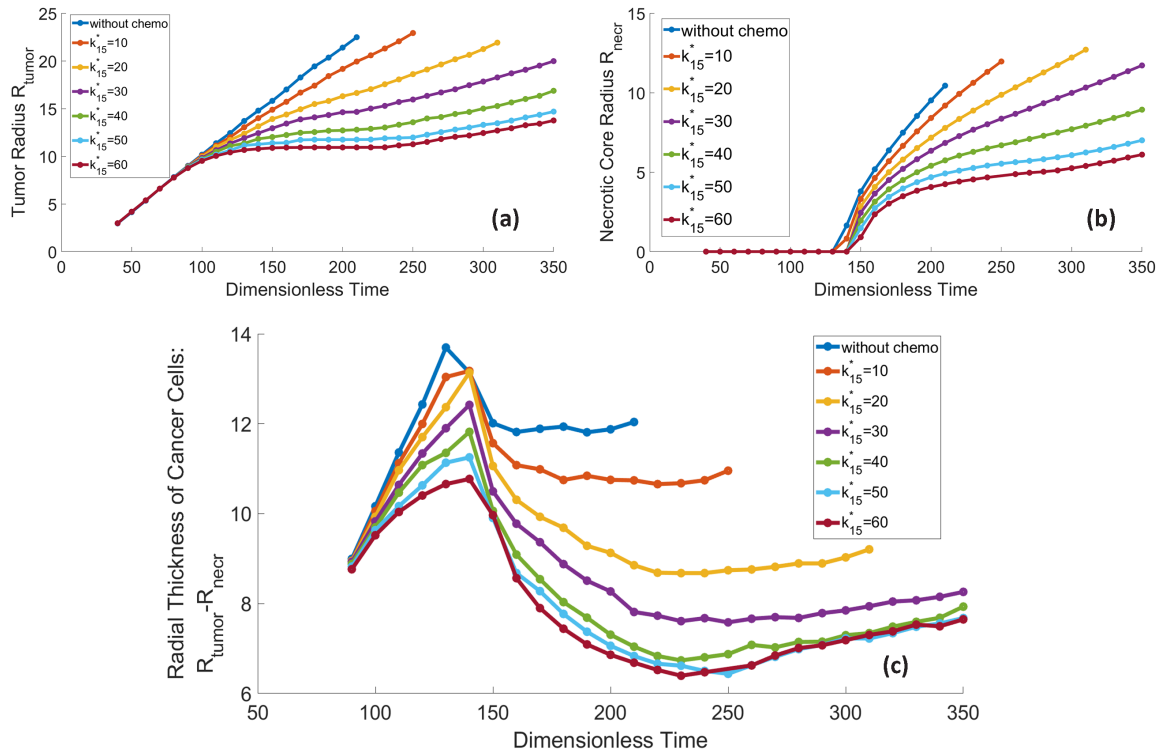
Για την περίπτωση όπου  $k_{15}^*=30$ , η ακτίνα του όγκου παραμένει σταθερή για ένα μικρό χρονικό διάστημα μετά την εφαρμογή της τελευταίας θεραπείας (μεταξύ των χρόνων 200-210) και στη συνέχεια ξαναμεγαλώνει. Η συνολική μάζα των καρκινικών μένει περίπου σταθερή για όλη τη διάρκεια του σχήματος της θεραπείας και στη συνέχεια παρουσιάζει αύξηση. Η τιμή  $k_{15}^*=30$  μπορεί να θεωρηθεί κατά προσέγγιση η κρίσιμη τιμή που διαχωρίζει την παραμετρική ανάλυση στις τιμές που καθυστερούν την εξάπλωση του όγκου με τις τιμές που καταφέρνουν να κρατήσουν τον όγκο για ένα χρονικό διάστημα σταθερό.

Για τις περιπτώσεις  $k_{15}^*=40$ ,  $k_{15}^*=50$  και  $k_{15}^*=60$  πλέον ο όγκος μετά από ένα χρονικό διάστημα και μέχρι να ολοκληρωθεί ο κύκλος θεραπειών μένει περίπου σταθερός (η ακτίνα του). Όσο αυξάνεται η τιμή της σταθεράς ο όγκος σταθεροποιείται σε μικρότερες ακτίνες. Αξίζει να σημειωθεί βέβαια πως όσο αυξάνονται οι τιμές της σταθεράς η συνολική συμπεριφορά του όγκου φαίνεται να αλλάζει όλο και λιγότερο ανάμεσα σε δύο διαδοχικές τιμές. Για παράδειγμα η βελτίωση της θεραπείας είναι πιο εμφανής ανάμεσα στις περιπτώσεις  $k_{15}^*=40$  και  $k_{15}^*=50$  παρά ανάμεσα στις περιπτώσεις  $k_{15}^*=50$  και  $k_{15}^*=60$ . Αυτό υποδηλώνει πως από μια τιμή και πάνω ενδεχομένως το μοντέλο θα έφτανε σε μια κατάσταση κορεσμού όπου οποιαδήποτε αύξηση δεν θα είχε κάποιο όφελος.

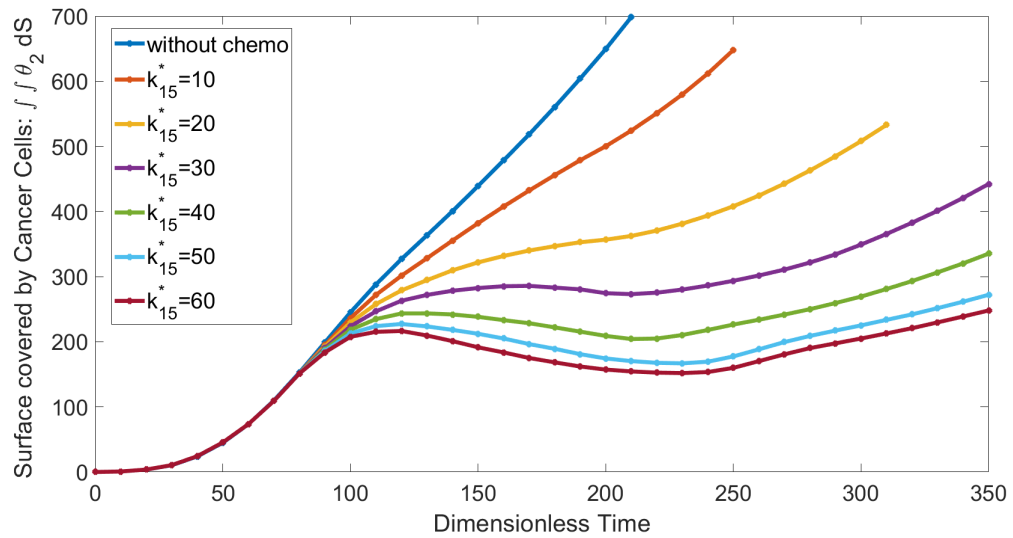
Τέλος οι σημαντικότερες παρατηρήσεις που μπορούν να εξαχθούν πέρα από τη διττή συμπεριφορά της θεραπείας, ανάλογα με την τιμή της σταθεράς, είναι πως σε όλες τις περιπτώσεις τελικά ο όγκος παρουσία συσσωρευμένου εξωκυτταρικού υλικού θα υποτροπιάσει μετά το πέρας της θεραπείας. Επιπλέον για όλες τις περιπτώσεις το ακτινικό πάχος της καρκινικής φάσης και η μάζα παρουσιάζουν αισθητές μεταβολές για όλες τις περιπτώσεις.

Όσον αφορά την επίδραση του φαρμάκου στα υγιή κύτταρα καμία από τις παραμέτρους που εξετάστηκαν δεν τα επηρέασε. Ενδεχομένως εαν είχε χρησιμοποιηθεί μια κρίσιμη τιμή για το ρυθμό της μίτωσης  $l^*$ , μικρότερη αυτής που χρησιμοποιήθηκε, να παρατηρούταν μια

εξάρτηση ανάμεσα στη σταθερά του όρου νέκρωσης και στην επίδραση του φαρμάκου στα υγιή κύτταρα. Η βασική αιτία είναι πως οι μεγαλύτερες τιμές του όρου νέκρωσης αυξάνουν το κλάσμα όγκου του εξωκυτταρικού υλικού γύρω από τον όγκο, από το οποίο εξαρτάται ο όρος της μίτωσης. Επομένως ο όρος της μίτωσης για τα υγιή κύτταρα παίρνει μεγαλύτερες τιμές στην περιφέρεια του όγκου και μια μικρότερη τιμή  $l^*$  θα ενεργοποιούσε τη δράση του φαρμάκου στη συγκεκριμένη περιοχή. Ωστόσο κάτι τέτοιο δε συμβαίνει για τις παραμέτρους που επιλέχθηκαν να εξετασθούν.



Σχήμα 8.4: Χρονική εξέλιξη (a) της ακτίνας του καρκινικού όγκου ( $R_{tumor}$ ), (b) της ακτίνας του νεκρωτικού πυρήνα ( $R_{necr}$ ) (c) του ακτινικού πάχους ( $R_{tumor} - R_{necr}$ ) του καρκινικού όγκου για διάφορες τιμές της σταθεράς νέκρωσης από τη δράση του κυτταροτοξικού φαρμάκου.



Σχήμα 8.5: Χρονική εξέλιξη της συνολικής επιφάνειας των καρκινικών κυττάρων για διάφορες τιμές της σταθεράς νέκρωσης από τη δράση του κυτταροτοξικού φαρμάκου.

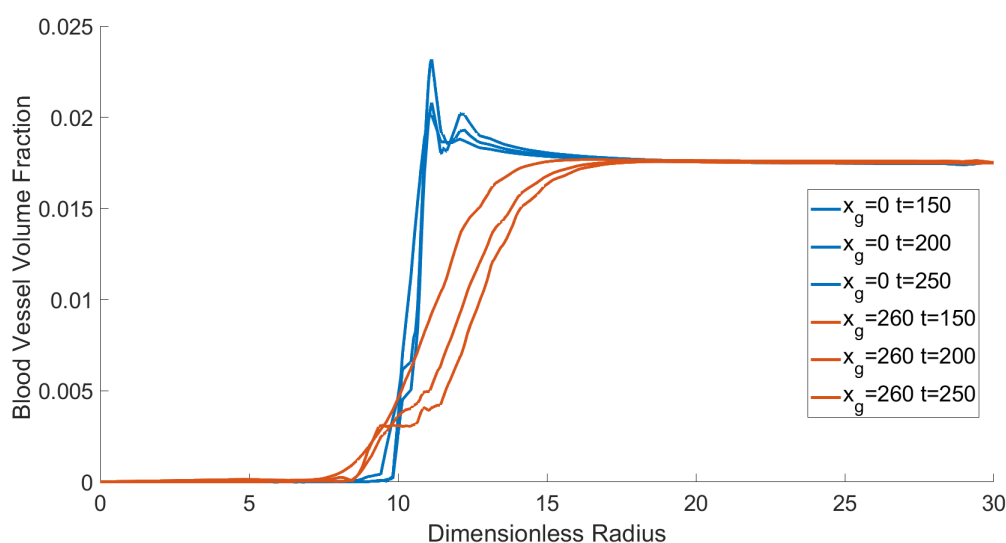
### 8.3 Παραμετρική Ανάλυση Όρου Χημειοταξίας

Σε αυτή τη παράγραφο μελετάται η επίδραση της χημειοταξίας στην εφαρμογή της κυτταροτοξικής θεραπείας. Εξετάστηκαν δύο διαφορετικές περιπτώσεις, αυτή του βασικού μοντέλου και μια χωρίς τον όρο της χημειοταξίας δηλαδή  $x_g=0$ .

Συγκριτικά με την βασική προσομοίωση παρατηρείται το εκ πρώτης όψεως παράδοξο, να εμφανίζεται μεγαλύτερος ο νεκρωτικός πυρήνας στην περίπτωση της χημειοταξίας από την περίπτωση χωρίς χημειοθεραπεία. Αυτή η συμπεριφορά βασίζεται στην κατανομή των ενδοθηλιακών κυττάρων η οποία αποτυπώνεται στο Σχήμα 8.6. Αρχικά και για τις δύο περιπτώσεις, υπάρχει αυξημένη αγγειογένεση στην περιφέρεια του όγκου λόγω του συσσωρευμένου εξωκυτταρικού υλικού. Όπως προαναφέρθηκε στην περίπτωση της χημειοταξίας τα ενδοθηλιακά κύτταρα κινούνται στο εσωτερικό του όγκου όπου και θλίβονται λόγω μεγάλων πιέσεων. Αυτό οδηγεί σε μειωμένες συγκεντρώσεις ενδοθηλιακών γύρω από τον όγκο. Αντίθετα, στην περίπτωση του όγκου χωρίς χημειοταξία τα αγγεία δεν διεισδύουν στο εσωτερικό του όγκου με αποτέλεσμα να δημιουργούνται αυξημένες συγκεντρώσεις ενδοθηλιακών κυττάρων γύρω από τον όγκο.

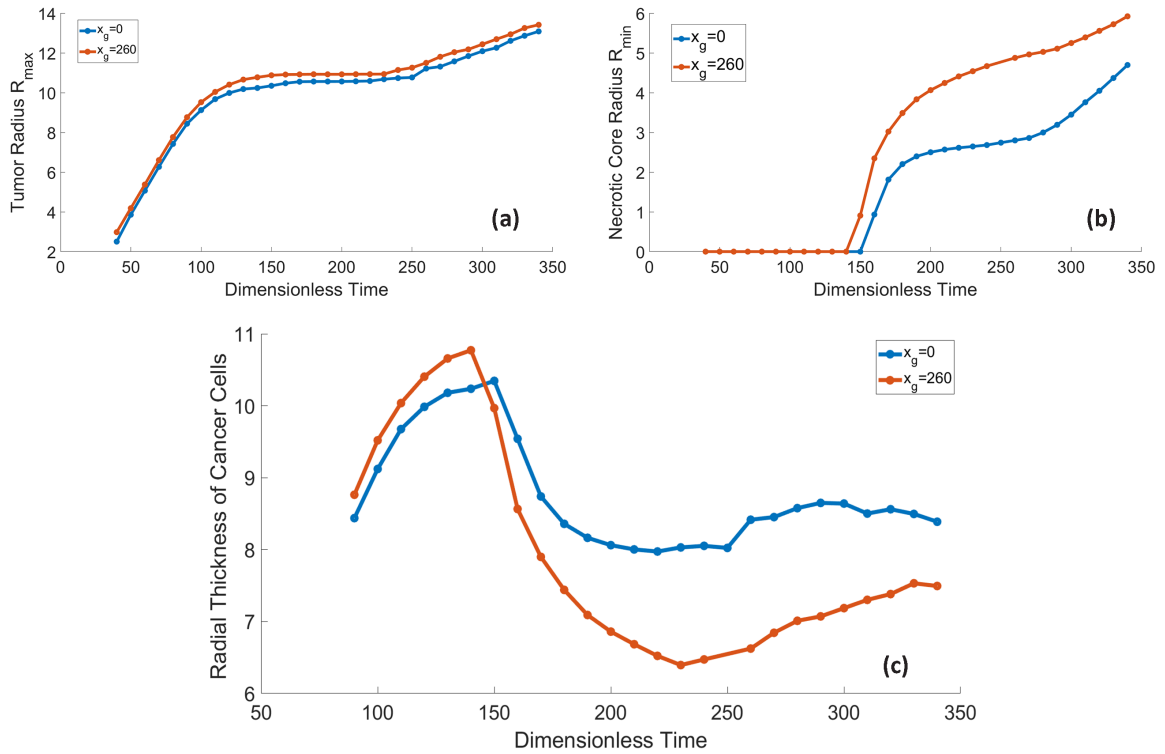
Εφόσον υπάρχει αυτή η αυξημένη συγκέντρωση των αγγείων στην περίπτωση χωρίς χημειοταξία, γίνεται καλύτερη μεταφορά των θρεπτικών και του φαρμάκου στην περιφέρεια του όγκου. Ένα ποσό του οξυγόνου τελικά θα διεισδύσει στο εσωτερικό του όγκου και θα καταναλωθεί από τις εσωτερικές στοιβάδες κυττάρων αυξάνοντας το χρόνο ζωής τους. Έτσι εξηγείται και ο μειωμένος ρυθμός σχηματισμού του νεκρωτικού πυρήνα. Επιπλέον λόγω της αυξημένης παροχής φαρμάκου παρατηρείται και μια μείωση στην ακτίνα του καρκινικού όγκου. Αξίζει να σημειωθεί εδώ πως και για τις δύο περιπτώσεις η νέκρωση λόγω του φαρμάκου λαμβάνει χώρα μόνο στην περιφέρεια του όγκου. Η ανάπτυξη του νεκρωτικού πυρήνα επομένως οφείλεται αποκλειστικά στην ελλιπή παροχή οξυγόνου.

Τα παραπάνω αποτελέσματα επομένως έρχονται να θέσουν ένα δίλημμα ανάμεσα στην καλύτερη παροχή του φαρμάκου στην περίπτωση χωρίς χημειοταξία και την ελλιπή παροχή οξυγόνου στην περίπτωση με χημειοταξία. Εφόσον το οξυγόνο που παρέχεται από την αυξημένη αγγειογένεση δεν είναι αρκετό για να διεγείρει τη μίτωση των καρκινικών κυττάρων εσωτερικά και άρα το φάρμακο να δράσει εσωτερικά, η περίπτωση της χημειοταξίας με χαμηλότερες παροχές οξυγόνου και φαρμάκου οδηγεί τελικά και σε μικρότερο ακτινικό πάχος της καρκινικής φάσης και μικρότερη επιφάνεια καρκινικών κυττάρων.

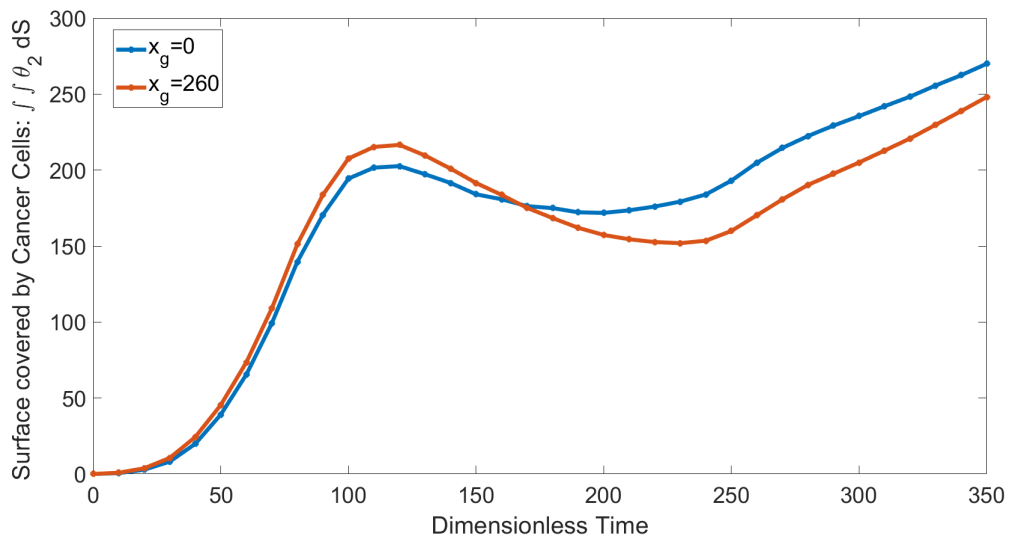


Σχήμα 8.6: Μέση ακτινική κατανομή ενδοθηλιακών κυττάρων για τις περιπτώσεις χωρίς χημειοταξία και με χημειοταξία και για χρόνους  $t=150,200,250$ .





Σχήμα 8.7: Χρονική εξέλιξη ((a) της ακτίνας του καρκινικού όγκου ( $R_{tumor}$ ), (b) της ακτίνας του νεκρωτικού πυρήνα ( $R_{necr}$ ) (c) του ακτινικού πάχους ( $R_{tumor}-R_{necr}$ ) του καρκινικού όγκου για διαφορετικές τιμές της σταθεράς της χημειοταξίας.



Σχήμα 8.8: Χρονική εξέλιξη της συνολικής επιφάνειας των καρκινικών κυττάρων για διαφορετικές τιμές της σταθεράς χημειοταξίας.

## Κεφάλαιο 9

# Συνδυασμός των Δύο Θεραπειών

Όπως έγινε αντιληπτό και από τα αποτελέσματα των προηγούμενων κεφαλαίων, αν και οι συμβατικές κυτταροτοξικές θεραπείες όπως η χημειοθεραπεία αλλά και η ακτινοθεραπεία παίζουν σημαντικό ρόλο στον περιορισμό του καρκινικού όγκου, υπάρχουν περιθώρια βελτίωσης για την αντιμετώπιση του. Αντίστοιχα τα κυτταροστατικά φάρμακα όπως η Μπεβασιζουμάμπη (Bevacizumab) αν και δείχνουν να επιδρούν σε ένα βαθμό στο καρκινικό όγκο, δεν είναι ικανά να παράξουν μια σημαντικά βελτιωμένη εικόνα. Ο συνδυασμός της αντι-αγγειογενετικής θεραπείας με την κυτταροτοξική έχει θεωρηθεί πως μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να παράξει το βέλτιστο αποτέλεσμα. Ωστόσο σε πολλές περιπτώσεις τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά. Τα αντιφατικά αποτελέσματα βασίζονται στο αν τελικά η αντι-αγγειογενετική θεραπεία θα βοηθήσει στη συνολική μείωση του καρκινικού όγκου ή αν μειώνοντας τα αγγεία γύρω από τον όγκο, θα δυσχαιράνει τη μεταφορά του κυτταροτοξικού φαρμάκου με αποτέλεσμα αυτό να έχει αντίστροφο αποτέλεσμα στη συνολική θεραπεία.

Οι αδιάστατες εξισώσεις που χρησιμοποιήθηκαν είναι οι (3.19), (3.21)-(3.23), (3.25), (5.4), (5.5) και (7.5)-(7.7). Η υπολογιστική υλοποίηση ήταν παρόμοια με τις προηγούμενες περιπτώσεις. Τέλος επιλέχθηκε ως πρόγραμμα δοσολογίας η αντι-αγγειογενετική θεραπεία να ξεκινάει μια βδομάδα νωρίτερα. Η δοσολογία, η περιοδικότητα των δόσεων καθώς και οι υπόλοιπες παράμετροι παρέμειναν ίδιες με τις βασικές προσομοιώσεις που εξετάστηκαν στα προηγούμενα κεφάλαια.

Στα Σχήματα 9.1-9.2 παρουσιάζονται στιγμιότυπα από την ανάπτυξη του καρκινικού όγκου καθώς και η επιρροή που έχει η θεραπεία στα υγιή κύτταρα, στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στο εξωκυτταρικό υλικό. Στο Σχήμα 9.3 παρουσιάζεται η ανάπτυξη του καρκινικού όγκου χωρίς θεραπεία, για τις δύο θεραπείες ξεχωριστά και για τη συνδυαστική θεραπεία. Τέλος το Σχήμα 9.4 δείχνει τη χρονική εξέλιξη της συνολικής επιφάνειας των καρκινικών κυττάρων για τις τέσσερις βασικές προσομοιώσεις που εξετάστηκαν.

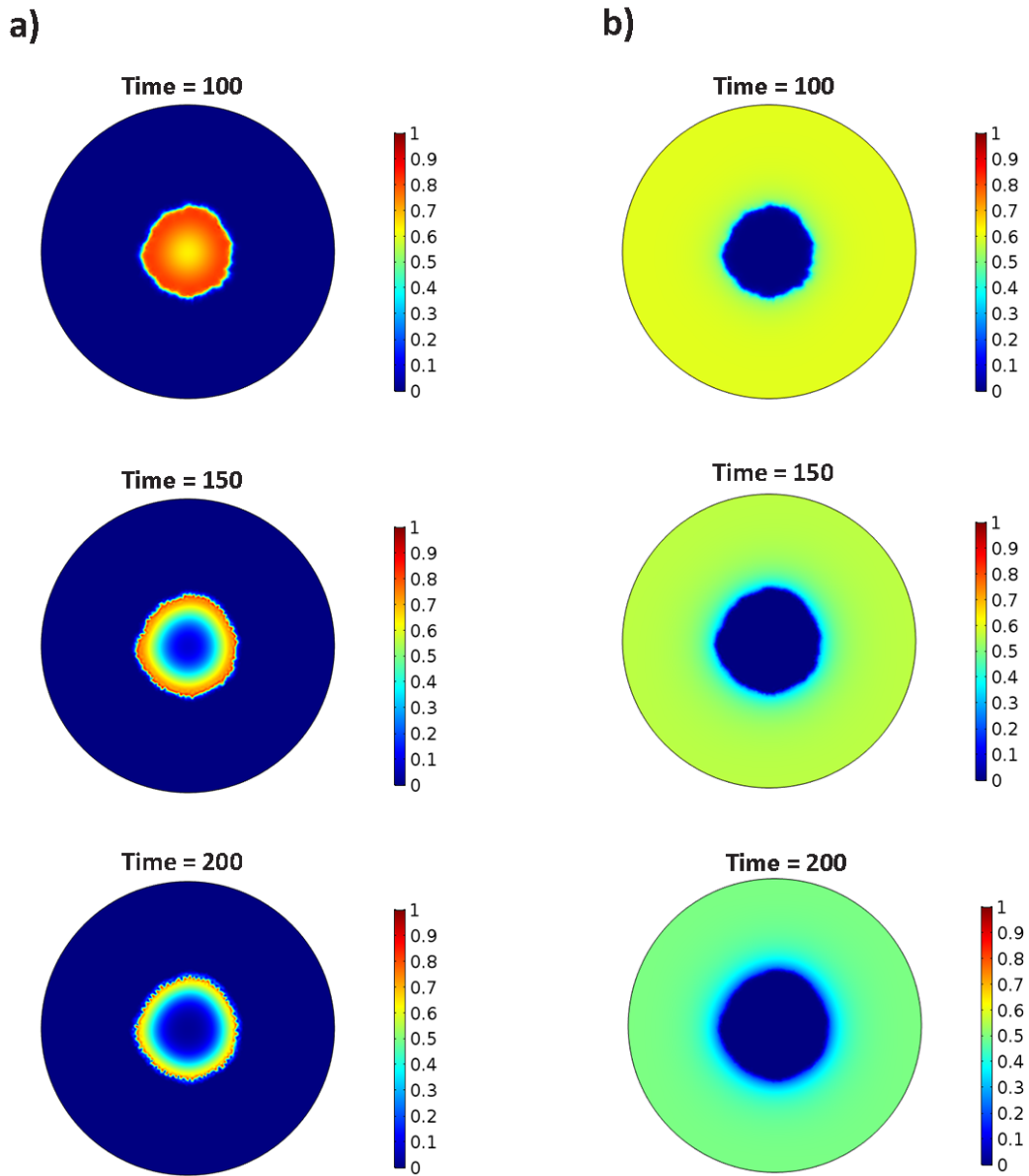
Όπως μπορεί να γίνει αντιληπτό από τα αποτελέσματα, για τη συγκεκριμένη περίπτωση που μελετήθηκε, τα δύο φάρμακα λειτουργούν συνεργατικά ως προς το περιορισμό του καρκινικού όγκου. Η αντι-αγγειογενετική θεραπεία αν και μειώνει τη συγκέντρωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και κατά συνέπεια τη μίτωση των καρκινικών κυττάρων, δεν περιορίζει σημαντικά τη μίτωση που θα καθιστούσε το κυτταροτοξικό φάρμακο ανενεργό. Επιπλέον παρά τη μείωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και τα δύο φάρμακα παρέχονται στον ιστό με ικανοποιητικό ρυθμό έτσι ώστε η τελική εικόνα του καρκινικού όγκου να είναι βελτιωμένη. Η συνδυαστική θεραπεία όπως μπορεί να φανεί στο Σχήμα 9.3 μειώνει τη πυκνότητα των καρκινικών κυττάρων στη ζώνη πολλαπλασιασμού, ενώ επιταχύνει την εξέλιξη του νεκρωτικού πυρήνα.

Όσον αφορά τα υγιή κύτταρα και τη μείωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, όπως και στη περίπτωση της αντι-αγγειογενετικής θεραπείας, αναπαράγεται η μη ρεαλιστική εικόνα, όπου τα δύο μεγέθη αυτά επηρεάζονται από το αντι-αγγειογενετικό φάρμακο με την ίδια ένταση ανεξάρτητα του πόσο μακριά βρίσκονται από το καρκινικό όγκο. Μάλιστα επειδή το αντι-αγγειογενετικό φάρμακο παραμένει στον ιστό για καιρό μετά την εφαρμογή της θεραπείας, τα

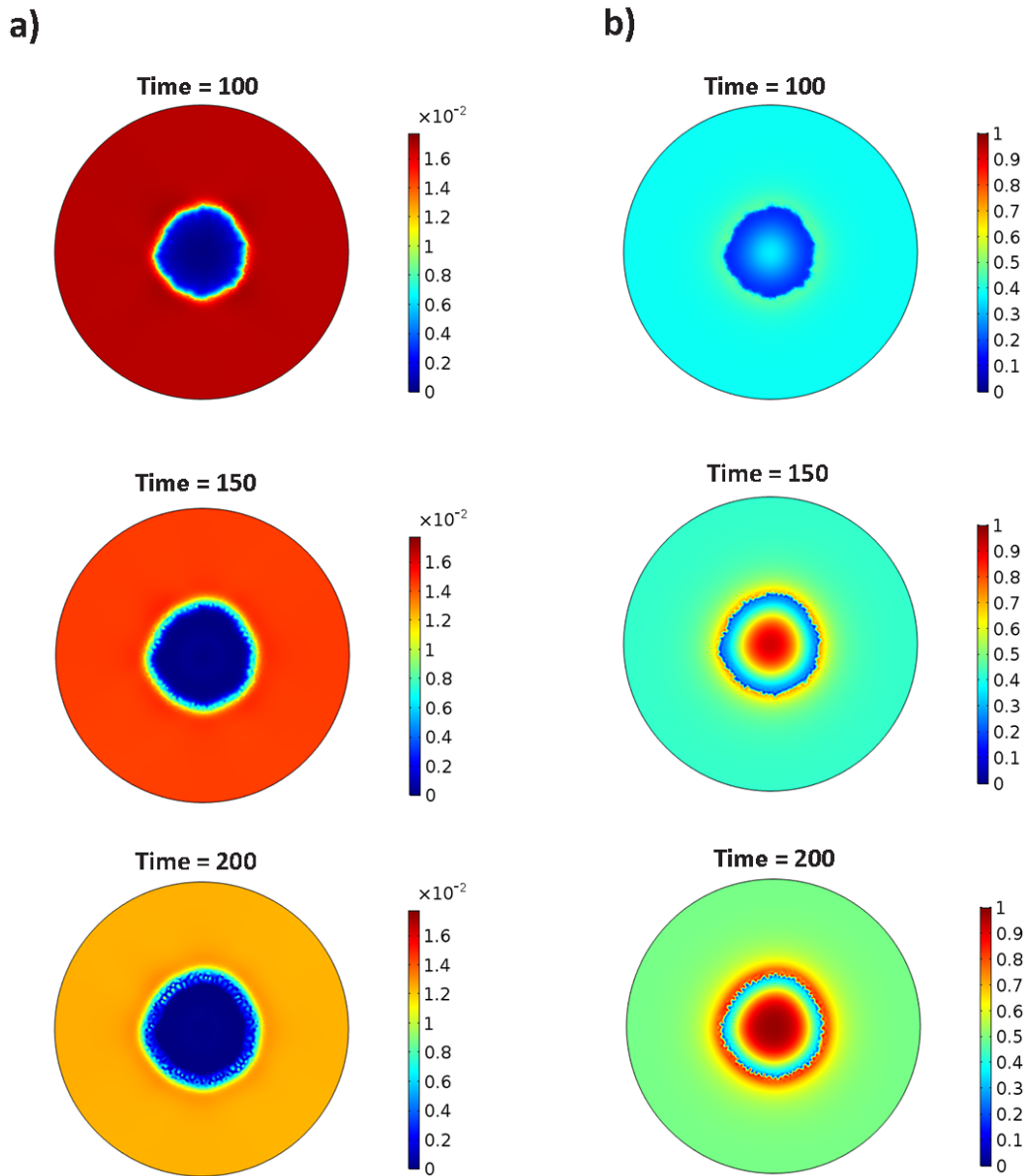
υγιή κύτταρα εξαλείφονται σημαντικά σε επόμενους χρόνους. Ωστόσο όπως σχολιάστηκε και παραπάνω, δεδομένου πως και τα δύο μοντέλα κοντά στον καρκινικό όγκο αναπαριστούν τη δράση των φαρμάκων με μια ακρίβεια, μπορεί να θεωρηθεί ότι η επιρροή στα καρκινικά κύτταρα είναι προσεγγιστικά ρεαλιστική.

Τελικά ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων στη συγκεκριμένη περίπτωση θεωρείται αποτελεσματικός. Ωστόσο σε επόμενη μελέτη πρέπει να εξετασθούν διάφορα δοσολογικά σχήματα καθώς και να ερευνηθούν οι συνθήκες κάτω από τις οποίες τα δύο φάρμακα δρουν ανταγωνιστικά. Μια ενδιαφέρουσα παραμετρική ανάλυση θα ήταν και η αλλαγή της σταθεράς ουδετεροποίησης, αφού αν τα ενδοθηλιακά μειώνονταν σημαντικά από τα πρώτα κιόλας χρονικά βήματα γύρω από τον όγκο, αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε μείωση της δραστηριότητας της κυτταροτοξικής θεραπείας.

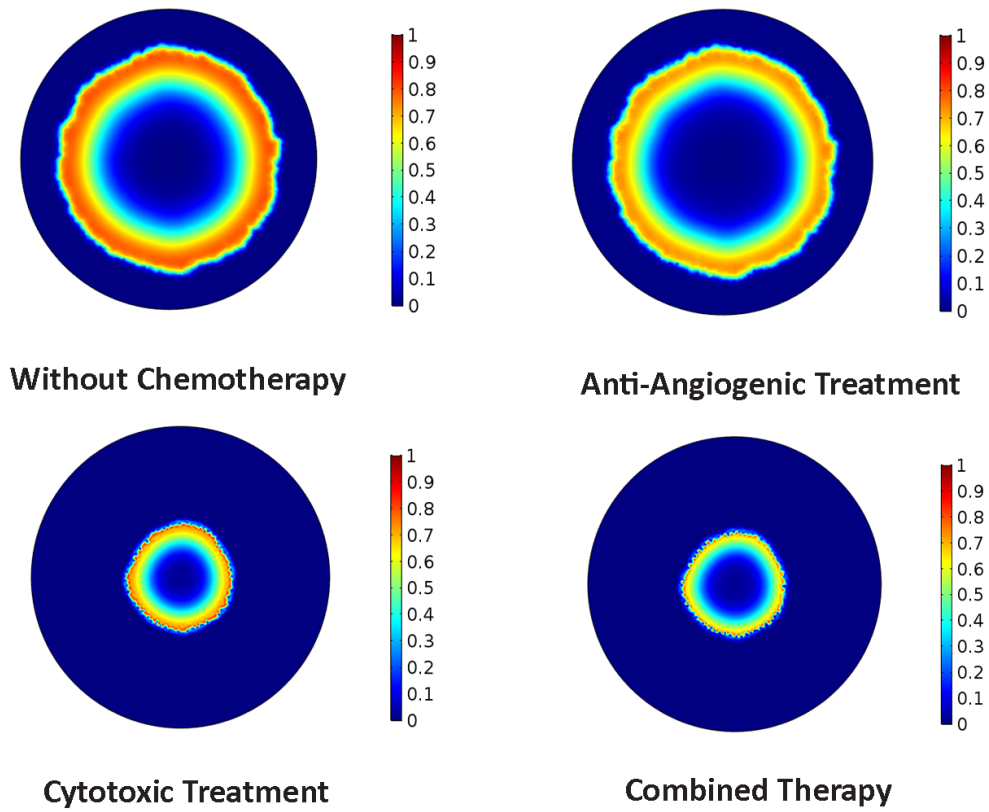
Επιπλέον αξίζει να αναφερθεί πως αν και το συγκεκριμένο μοντέλο δύναται να αναπαράξει τόσο τα συνεργιστικά όσο και τα ανταγωνιστικά φαινόμενα των δύο θεραπειών, αγνοεί ένα βασικό μηχανισμό ο οποίος τα τελευταία χρόνια έχει απασχολήσει την επιστημονική κοινότητα. Η βασική θεώρηση για το μηχανισμό αυτό είναι, πως η αντι-αγγειογενετική θεραπεία μπορεί να κανονικοποιήσει τα τριχοειδή αγγεία που δημιουργήθηκαν λόγω της καρκινογένεσης και ταυτόχρονα δε θλίφτηκαν από τις μεγάλες πιέσεις που ασκεί η φάση των καρκινικών κυττάρων. Αυτό το παροδικό αποτέλεσμα οδηγεί σε ένα πιο φυσιολογικό και οργανωμένο αγγειακό δίκτυο, το οποίο βοηθάει στην καλύτερη διανομή του κυτταροτοξικού φαρμάκου [53].



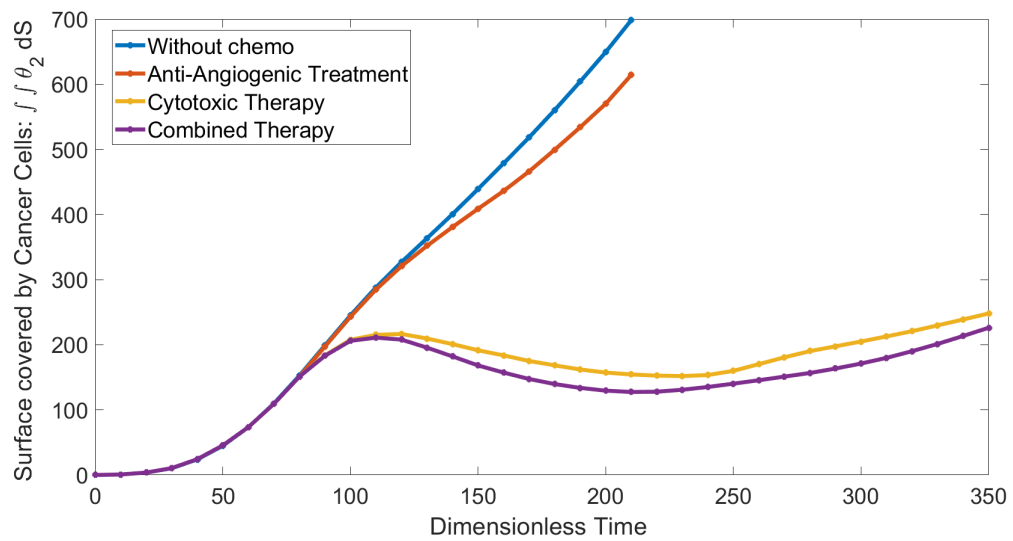
Σχήμα 9.1: a) Κλάσμα όγκου καρκινικών κυττάρων ( $\theta_2$ ) και b) κλάσμα όγκου υγιών κυττάρων ( $\theta_1$ ) για τη συνδυαστική θεραπεία.



Σχήμα 9.2: α) Κλάσμα όγκου ενδοθηλιακών κυττάρων ( $\theta_3$ ) και β) κλάσμα όγκου εξωκυτταρικής φάσης ( $\theta_4$ ) για τη συνδυαστική θεραπεία.



Σχήμα 9.3: Στιγμιότυπο καρκινικού όγκου για τις περιπτώσεις που εξετάστηκαν στην παρούσα εργασία. Το στιγμιότυπο αφορά τον αδιάστατο χρόνο 210.



Σχήμα 9.4: Χρονική εξέλιξη της επιφάνειας των καρκινικών κυττάρων για την περίπτωση χωρίς χημειοθεραπεία, την αντι-αγγειογενετική θεραπεία, την κυτταροτοξική θεραπεία και τη συνδυαστική θεραπεία.

## Κεφάλαιο 10

# Συμπεράσματα και Προτάσεις για Μελλοντική Έρευνα

Η παρούσα εργασία βασίστηκε σε αιτιοκρατικά μοντέλα τα οποία αντιμετωπίζουν τα κύτταρα, τα αγγεία και το εξωκυτταρικό υλικό, δηλαδή τα βασικά στοιχεία που συνθέτουν έναν ιστό, ως φάσεις ενός ιζώδους ρευστού. Για τις φάσεις αυτές, επιλύονται ισοζύγια μάζας, λαμβάνοντας υπόψη τη μεταφορά ορμής μεταξύ των φάσεων καθώς και κάποιες καταστατικές εξισώσεις που χαρακτηρίζουν τις ιδιότητες της κάθε φάσης. Τα παραπάνω μοντέλα ανήκουν στην ευρύτερη κατηγορία των μοντέλων ανειμιγμένων ζωνών όπου οι διάφορες ζώνες του καρκινικού όγκου προκύπτουν από την επίλυση των μαθηματικών εξισώσεων και δεν είναι ρητά ορισμένες στο μαθηματικό μοντέλο. Συγκεκριμένα η εργασία βασίστηκε στο μοντέλο των [28], ένα πολυφασικό μοντέλο τεσσάρων φάσεων (καρκινικά κύτταρα, υγιή κύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και εξωκυτταρικό υλικό), το οποίο τροποποιήθηκε, εισάγοντας εξισώσεις που μοντελοποιούν την επίδραση χημειοθεραπείας στην ανάπτυξη του καρκινικού όγκου. Οι θεραπείες που μελετήθηκαν ήταν η αντι-αγγειογενετική θεραπεία (anti-angiogenic treatment), η στοχευμένη κυτταροτοξική θεραπεία (phase-specific cytotoxic treatment) καθώς και ο συνδυασμός των δύο παραπάνω θεραπειών. Η υπολογιστική υλοποίηση έγινε με τη χρήση του COMSOL Multiphysics, ενός εμπορικού λογισμικού που χρησιμοποιεί τη μέθοδο των πεπερασμένων στοιχείων. Τα πιο βασικά συμπεράσματα που εξήχθησαν από την παρούσα μελέτη περιγράφονται παρακάτω:

- Το βασικό μοντέλο κατάφερε να αποτυπώσει με επιτυχία τις διαφορετικές ζώνες στη δυναμική εξέλιξη του καρκινικού όγκου. Το μέτωπο πολλαπλασιασμού, η ζώνη ηρεμίας και ο νεκρωτικός πυρήνας διαχωρίζονταν εμφανώς μεταξύ τους, με τη κάθε ζώνη να περιέχει διαφορετικές τιμές συγκέντρωσης των καρκινικών κυττάρων.
- Η αύξηση του όρου χημειοταξίας μετατρέπει τον καρκινικό όγκο λιγότερο συμπαγή, μειώνοντας τη συνολική επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων. Επιπλέον καθυστερεί την ανάπτυξη και την εξέλιξη του νεκρωτικού πυρήνα στο εσωτερικό του όγκου. Η βασική αιτία που προκαλεί τις δύο παραπάνω συμπεριφορές, είναι η έλξη των ενδοθηλιακών κυττάρων στο εσωτερικό του όγκου.
- Η αντι-αγγειογενετική θεραπεία, δεν μπορεί να εφαρμοσθεί ως αυτόνομη θεραπεία. Ακόμα και στην περίπτωση που ο ρυθμός ουδετεροποίησης του ενδοθηλιακού παράγοντα βελτιστοποιηθεί, η θεραπεία φτάνει μια μέγιστη θετική απόκριση την οποία δεν μπορεί να ξεπεράσει, ενώ ταυτόχρονα δεν είναι και αρκετή να παράξει μια σημαντική μείωση στη μάζα του καρκινικού όγκου.
- Στο συγκεκριμένο μοντέλο, η επίδραση της αντι-αγγειογενετικής θεραπείας επηρεάζει την ανάπτυξη του νεκρωτικού πυρήνα και τις πυκνότητες των καρκινικών κυττάρων

στην κάθε ζώνη, ενώ δεν παρουσιάζεται κάποια ουσιαστική επίδραση στην ακτίνα του καρκινικού όγκου.

- Η έλλειψη οξυγόνου στο εσωτερικό του καρκινικού όγκου αποτελεί περιοριστικό παράγοντα για την αποτελεσματικότητα της στοχευμένης κυτταροτοξικής θεραπείας. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται hypoxic drug resistance και αποτελεί έναν από τους λόγους που δεν παρατηρείται πλήρης εξάλειψη του καρκινικού όγκου.
- Μετά την εφαρμογή του κύκλου των θεραπειών, τα εναπομείναντα καρκινικά κύτταρα παρουσία περίσσειας εξωκυτταρικού υλικού αρχίζουν να αναπτύσσονται γρήγορα και ο καρκινικός όγκος υποτροπιάζει (relapse).
- Η σταθερά του ρυθμού δράσης του φαρμάκου παίζει καθοριστικό ρόλο στην αποτελεσματικότητα της κυτταροτοξικής θεραπείας και καθορίζει τη συνολική απόκριση του θεραπευόμενου όγκου. Για τιμές της σταθεράς, μικρότερες από μια κρίσιμη τιμή, η θεραπεία καθυστερεί την ανάπτυξη του όγκου. Για τιμές μεγαλύτερες αυτής της κρίσιμης τιμής η θεραπεία καταφέρνει να σταθεροποιήσει τον όγκο σε μια ακτίνα για κάποιο χρονικό διάστημα.
- Ο όρος της χημειοταξίας βελτιώνει την απόκριση της θεραπείας. Η χημειοταξία, μειώνοντας τη συγκέντρωση των ενδοθηλιακών κυττάρων στην περιφέρεια του όγκου, περιορίζει την παροχή του οξυγόνου στην ζώνη ηρεμίας με αποτέλεσμα να αυξάνει το ρυθμό ανάπτυξης του νεκρωτικού πυρήνα.
- Για τη συνδυαστική θεραπεία, τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μοντελοποίησης έδειξαν πως μπορεί να επιτευχθεί το βέλτιστο αποτέλεσμα.

Όσον αφορά τις προτάσεις για μελλοντική έρευνα ένα βασικό βήμα είναι ο διαχωρισμός του αγγειακού συστήματος σε δύο διαφορετικές φάσεις. Η μια φάση θα περιγράφει την ανάπτυξη του αγγειακού συστήματος λόγω της αγγειογένεσης κατά την ανάπτυξη του καρκινικού όγκου. Τα αγγεία αυτά θα πολλαπλασιάζονται γρήγορα, θα έχουν χαμηλότερες μηχανικές αντοχές και θα θλιβονται σχετικά εύκολα ακόμα και σε χαμηλές πιέσεις. Επιπλέον θα μπορούσε να γίνει η παραδοχή πως η συγκεκριμένη αγγειακή φάση παρέχει τα απαραίτητα θρεπτικά στον ιστό με μικρότερο ρυθμό, αφού τα αγγεία αυτά δεν έχουν την τάση να δημιουργούν ένα ώριμο και σταθερό αγγειακό δίκτυο το οποίο θα παρέχει κανονικές ποσότητες αίματος [53], ανά και τις συνήθεις ποσότητες θρεπτικών που παρέχονται από το κανονικό αγγειακό δίκτυο. Η δεύτερη φάση αγγείων θα περιέγραφε τα ώριμα τριχοειδή αγγεία, τα οποία θα έχουν πολύ χαμηλότερο ρυθμό αγγειογένεσης έτσι ώστε η απεικόνιση του κανονικού αγγειακού συστήματος μακριά από τον όγκο, να είναι πιο ρεαλιστική και να περιοριστεί η δυναμική συμπεριφορά του. Τα αγγεία αυτά θα εμφανίζουν επιπλέον μεγαλύτερες μηχανικές αντοχές και καλύτερη παροχή θρεπτικών στον ιστό. Μια τέτοια βασική μοντελοποίηση θα μπορούσε να αποτυπώσει καλύτερα την επίδραση της αντι-αγγειογενετικής θεραπείας, περιορίζοντας την επίδραση του φαρμάκου στην περιοχή γύρω από τον καρκινικό όγκο και μειώνοντας τη δραστική επιρροή που έχει, στον ομοιοστατικό ιστό, το υπάρχον μοντέλο. Επιπλέον ένας τέτοιος διαχωρισμός θα εξυπηρετούσε τη μοντελοποίηση της δράσης του αντι-αγγειογενετικού φαρμάκου να κανονικοποιεί εν μέρει το καρκινικό αγγειακό δίκτυο, όπως προαναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 9. Όπως αναφέρεται στους [53] το αντι-αγγειογενετικό φάρμακο Μπεβασιζουμάμπη θεωρείται πως μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία και τη μορφολογία του ανώμαλου αγγειακού δικτύου που δημιουργείται εξαιτίας της καρκινογένεσης. Το συγκεκριμένο φαινόμενο καλείται vascular normalization και είναι ζωτικής σημασίας, αφού ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα στην εφαρμογή της χημειοθεραπείας είναι η αδυναμία πρόσβασης και δράσης του φαρμάκου στον καρκινικό όγκο, εξαιτίας του άστατου και ανώμαλου αγγειακού δικτύου. [53].

Τέλος, αξίζει να εξεταστεί περαιτέρω το εύρος των συγκεντρώσεων για τον ενδοθηλιακό παράγοντα, αφού στο υπάρχον μοντέλο κυμαίνεται σε σχετικά μικρό εύρος και είναι ένας



πιθανός λόγος που το μοντέλο της αντι-αγγειογενετικής θεραπείας αντιμετωπίζει τα αγγεία, κοντά και μακριά από τον όγκο, με τον ίδιο τρόπο.

Για τις παραμετρικές αναλύσεις της αντι-αγγειογενετικής θεραπείας θα άξιζε να δοθεί περισσότερη βαρύτητα στην παραμετρική των δοσολογικών σχημάτων. Θα μπορούσαν να εξετασθούν περισσότερα δοσολογικά σχήματα σε συνδυασμό με αλλαγές κάποιων παραμέτρων όπως η μέση αποτελεσματική δόση, καθώς και η σταθερά του ρυθμού ουδετεροποίησης. Για παράδειγμα τα δοσολογικά σχήματα που εξετάστηκαν στην παρούσα εργασία αναμένεται να δώσουν όμοια συμπεριφορά με την κατάλληλη μείωση της σταθεράς της μέσης αποτελεσματικής δόσης αφού οι τιμές του όρου Michaelis-Menten και για τις δύο περιπτώσεις θα βρίσκονται στο πλατώ της καμπύλης. Επιπλέον οι παραμετρικές μελέτες θα μπορούσαν να βασισθούν σε δεδομένα για άλλα αντι-αγγειογενετικά φάρμακα με παρόμοιο μηχανισμό όπως αυτόν της Μπεβασιζουμάμπης (Bevacizumab).

Για την περίπτωση της κυτταροτοξικής θεραπείας, αρχικά ενδιαφέρον θα παρουσίαζε μια συγκριτική μελέτη ανάμεσα στη στοχευμένη θεραπεία και τη μη-στοχευμένη θεραπεία, καθώς και ένας συνδυασμός ανάμεσα σε αυτές τις δύο, ο οποίος θα στοχεύει στην αντιμετώπιση της αντίστασης λόγω υποξίας και πλήρη εξάλειψη του όγκου. Στη συνέχεια θα μπορούσε να γίνει μια παραμετρική ανάλυση με διάφορα δοσολογικά σχήματα όπως στην περίπτωση της αντι-αγγειογενετικής θεραπείας. Τέλος κάτι που θα παρουσίαζε ενδιαφέρον, και υπάρχουν ενδείξεις για το παρόν μοντέλο, είναι η διερεύνηση ενός παράδοξου φαινομένου όπου για υψηλούς αριθμούς αποσύνθεσης του φαρμάκου και χαμηλούς ρυθμούς δράσης του φαρμάκου ο καρκινικός όγκος μπορεί να εξαπλωθεί πιο γρήγορα ακόμα και από την περίπτωση χωρίς χημειοθεραπεία. Αναφορά για αυτό το παράδοξο φαινόμενο έχει γίνει από τους [10].

Τέλος αξίζει να αναφερθεί πως η επιστημονική κοινότητα τα τελευταία χρόνια έχει στρέψει το ενδιαφέρον της στην ετερογένεια που παρουσιάζεται τόσο μεταξύ των καρκινικών κυττάρων της ίδιας εστίας ή μεταξύ διαφορετικών εστιών. Η κατανόηση των μηχανισμών που οδηγούν στην ετερογένεια του καρκινικού όγκου φαίνεται να αποτελούν κλειδί για την αποτελεσματική αντιμετώπιση του αφού κάποιες μεταλλάξεις μπορεί να οδηγήσουν κάποια καρκινικά κύτταρα να αποκτήσουν ανοχή στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη χημειοθεραπεία [54]. Δεδομένης της σημασίας της μελέτης της ετερογένειας, μια πρόταση η οποία ήδη βρίσκεται σε εφαρμογή στο εργαστήριο, είναι να ενσωματωθούν στο υπάρχον μοντέλο περισσότερες φάσεις για τα καρκινικά κύτταρα έτσι ώστε αυτά να διαχωριστούν στα αρχικά και σε αυτά που έχουν μεταλλαχθεί. Τα μεταλλαγμένα καρκινικά κύτταρα θα παρουσιάζουν διαφορετικές ιδιότητες από τα αρχικά, όπως διαφορετικούς ρυθμούς μίτωσης ή απόπτωσης, αυξημένη έκκριση του ενδοθηλιακού παράγοντα, που είναι υπεύθυνος για την εκκίνηση της αγγειογένεσης [55] καθώς και ανοχή στην κυτταροτοξική θεραπεία.

# Βιβλιογραφία

- [1] Γιάννης Λαμπρόπουλος. Υπολογιστική Επίλυση Μοντέλων Ανάπτυξης Καρκινικών Όγκων με Αγγειογένεση. *Μεταπτυχιακή Διπλωματική- ΔΠΜΣ Υπολογιστική Μηχανική*.
- [2] Stanley Maloy and Kelly Hughes. *Brenner's encyclopedia of genetics*. Academic Press, 2013.
- [3] Κώστας Πισσαρίδης. Ο Κυτταρικός Κύκλος, η Φάση Ηρεμίας, η “Γήρανση” του Κυττάρου και οι Ελεύθερες Ρίζες Οξυγόνου.
- [4] Anke Maes, Eline Menu, Kim De Veirman, Ken Maes, et al. The therapeutic potential of cell cycle targeting in multiple myeloma. *Oncotarget*, 8(52):90501, 2017.
- [5] Ογκογονίδια- wikipedia. <https://el.wikipedia.org/wiki/Ογκογονίδιο>.
- [6] Δημήτριος Μήκας Βασίλειος Ζουμπουρλής Στέλλα Λογοθέτη, Σπύρος Βλαχόπουλος. Καρκινικά Γονίδια και τα Μονοπάτια που Ελέγχουν. *Ογκολογική Ενημέρωση*, 7(4):210–217, 2005. [https://helios-eie.ekt.gr/EIE/bitstream/10442/7334/2/Zoumpourlis\\_GRJ\\_09.pdf](https://helios-eie.ekt.gr/EIE/bitstream/10442/7334/2/Zoumpourlis_GRJ_09.pdf).
- [7] Douglas Hanahan and Robert A Weinberg. Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5):646–674, 2011.
- [8] Φ. Τζωρτζάτου-Σταθοπούλου. Διήθηση και Μετάσταση στον καρκίνο. *Ann Clin Paediatr*, 56(1):48–65, 2009. [http://iatrikionline.gr/Deltio\\_56a\\_2009/3.pdf](http://iatrikionline.gr/Deltio_56a_2009/3.pdf).
- [9] Γεωργία Δρόσου. Μελέτη του Ρόλου του Αυξητικού Παράγοντα harp (heparin affin regulatory peptide) στην Αγγειογένεση in vivo, 2007. [https://nemertes.lis.upatras.gr/jspui/bitstream/10889/753/1/Nimertis\\_Drosou%28G%29.pdf](https://nemertes.lis.upatras.gr/jspui/bitstream/10889/753/1/Nimertis_Drosou%28G%29.pdf).
- [10] Peter Hinow, Philip Gerlee, Lisa J McCawley, Vito Quaranta, Madalina Ciobanu, Shizhen Wang, Jason M Graham, Bruce P Ayati, Jonathan Claridge, Kristin R Swanson, et al. A spatial model of tumor-host interaction: application of chemotherapy. *Mathematical biosciences and engineering: MBE*, 6(3):521, 2009.
- [11] Mark AJ Chaplain and AM Stuart. A model mechanism for the chemotactic response of endothelial cells to tumour angiogenesis factor. *Mathematical Medicine and Biology: A Journal of the IMA*, 10(3):149–168, 1993.
- [12] Χημειοταξία- science wiki. <https://science.fandom.com/el/wiki/Χημειοταξία>.
- [13] Michael Papetti and Ira M Herman. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 282(5):C947–C970, 2002.
- [14] Naoyo Nishida, Hirohisa Yano, Takashi Nishida, Toshiharu Kamura, and Masamichi Kojiro. Angiogenesis in cancer. *Vascular health and risk management*, 2(3):213, 2006.

- [15] Lungevity foundation: Angiogenesis inhibitors. <https://lungevity.org/for-patients-caregivers/lung-cancer-101/treatment-options/angiogenesis-inhibitors3>.
- [16] Chemotherapeutic agents. *AMBOSS*. <https://www.amboss.com/us/knowledge>.
- [17] Drugs that block cancer blood vessel growth (anti angiogenics). *Cancer Research UK*. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/targeted-cancer-drugs/types/anti-angiogenics>.
- [18] Kelong Han, Thomas Peyret, Mathilde Marchand, Angelica Quartino, Nathalie H Gosselin, Sandhya Girish, David E Allison, and Jin Jin. Population pharmacokinetics of bevacizumab in cancer patients with external validation. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 78(2):341–351, 2016.
- [19] Marc Sturrock, Ian S Miller, Guiyeom Kang, N Hannis Arba'ie, Alice C O'Farrell, Ana Barat, Gemma Marston, Patricia L Coletta, AT Byrne, and JH Prehn. Anti-angiogenic drug scheduling optimisation with application to colorectal cancer. *Scientific reports*, 8(1):1–16, 2018.
- [20] Angela M Jarrett, Ernesto ABF Lima, David A Hormuth, Matthew T McKenna, Xinzeng Feng, David A Ekrut, Anna Claudia M Resende, Amy Brock, and Thomas E Yankeelov. Mathematical models of tumor cell proliferation: a review of the literature. *Expert review of anticancer therapy*, 18(12):1271–1286, 2018.
- [21] Azim Rivaz, Mahdieh Azizian, and Madjid Soltani. Various mathematical models of tumor growth with reference to cancer stem cells: a review. *Iranian Journal of Science and Technology, Transactions A: Science*, 43(2):687–700, 2019.
- [22] Monica Simeoni, Paolo Magni, Cristiano Cammia, Giuseppe De Nicolao, Valter Croci, Enrico Pesenti, Massimiliano Germani, Italo Poggesi, and Maurizio Rocchetti. Predictive pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of tumor growth kinetics in xenograft models after administration of anticancer agents. *Cancer research*, 64(3):1094–1101, 2004.
- [23] P Magni, M Simeoni, I Poggesi, M Rocchetti, and G De Nicolao. A mathematical model to study the effects of drugs administration on tumor growth dynamics. *Mathematical biosciences*, 200(2):127–151, 2006.
- [24] HP Greenspan. Models for the growth of a solid tumor by diffusion. *Studies in Applied Mathematics*, 51(4):317–340, 1972.
- [25] John P Ward and JR King. Mathematical modelling of avascular-tumour growth. *Mathematical Medicine and Biology: A Journal of the IMA*, 14(1):39–69, 1997.
- [26] CJW Breward, HM Byrne, and CE Lewis. The role of cell-cell interactions in a two-phase model for avascular tumour growth. *Journal of Mathematical Biology*, 45(2):125–152, 2002.
- [27] Christopher JW Breward, Helen M Byrne, and Claire E Lewis. A multiphase model describing vascular tumour growth. *Bulletin of mathematical biology*, 65(4):609–640, 2003.
- [28] ME Hubbard and HM Byrne. Multiphase modelling of vascular tumour growth in two spatial dimensions. *Journal of theoretical biology*, 316:70–89, 2013.

- [29] John Metzcar, Yafei Wang, Randy Heiland, and Paul Macklin. A review of cell-based computational modeling in cancer biology. *JCO clinical cancer informatics*, 2:1–13, 2019.
- [30] Paul Van Liedekerke, MM Palm, N Jagiella, and Dirk Drasdo. Simulating tissue mechanics with agent-based models: concepts, perspectives and some novel results. *Computational particle mechanics*, 2(4):401–444, 2015.
- [31] Amy L Bauer, Trachette L Jackson, Yi Jiang, and Thimo Rohlf. Receptor cross-talk in angiogenesis: mapping environmental cues to cell phenotype using a stochastic, boolean signaling network model. *Journal of theoretical biology*, 264(3):838–846, 2010.
- [32] Laurence A Hutton-Smith, Eamonn A Gaffney, Helen M Byrne, Philip K Maini, Dietmar Schwab, and Norman A Mazer. A mechanistic model of the intravitreal pharmacokinetics of large molecules and the pharmacodynamic suppression of ocular vascular endothelial growth factor levels by ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Molecular pharmaceuticals*, 13(9):2941–2950, 2016.
- [33] Johannes Kleinheinz, Susanne Jung, Kai Wermker, Carsten Fischer, and Ulrich Joos. Release kinetics of vegf 165 from a collagen matrix and structural matrix changes in a circulation model. *Head & face medicine*, 6(1):1–7, 2010.
- [34] Comsol: Chemical reaction engineering module - user’s guide. <https://doc.comsol.com/5.4/doc/com.comsol.help.chem/ChemicalReactionEngineeringModuleUsersGuide.pdf>.
- [35] Comsol blog: Solutions to linear systems of equations: Direct and iterative solvers. <https://www.comsol.com/blogs/solutions-linear-systems-equations-direct-iterative-solvers/>.
- [36] Comsol: Bdf, generalized alpha and runge-kutta methods. <https://www.comsol.com/support/knowledgebase/1062>.
- [37] Dávid Cserecsik and Levente Kovács. Dynamic modeling of the angiogenic switch and its inhibition by bevacizumab. *Complexity*, 2019, 2019.
- [38] Τζούλια Αττά-Πολίτου. Εισαγωγή στην Τοξικολογία. *Εργαστήριο Αναλυτικής Χημείας - Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Αθηνών*. [http://195.134.76.37/old\\_site\\_10-7-2016/courses/toxikologia/Toxic\\_Eisagwgh.pdf](http://195.134.76.37/old_site_10-7-2016/courses/toxikologia/Toxic_Eisagwgh.pdf).
- [39] About avastin: Dosing. <https://www.avastin.com/hcp/dosing.html>.
- [40] Wikipedia-bevacizumab. <https://en.wikipedia.org/wiki/Bevacizumab>.
- [41] Turku pet center: Pharmacokinetic one-compartment model. [http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/pk\\_1cm.html](http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/pk_1cm.html).
- [42] Ekkehard Krüger-Thiemer. Continous intravenous infusion and multicompartment accumulation. *European Journal of Pharmacology*, 4(3):317–324, 1968.
- [43] Volume of distribution - wikipedia. [https://en.wikipedia.org/wiki/Volume\\_of\\_distribution](https://en.wikipedia.org/wiki/Volume_of_distribution).
- [44] Nicholas Papadopoulos, Joel Martin, Qin Ruan, Ashique Rafique, Michael P Rosconi, Ergang Shi, Erica A Pyles, George D Yancopoulos, Neil Stahl, and Stanley J Wiegand. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (vegf) and related ligands by vegf trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*, 15(2):171–185, 2012.

- [45] Abhijit Ray, Nate Larson, Daniel B Pike, Michele Gruner, Sachin Naik, Hillevi Bauer, Alexander Malugin, Khaled Greish, and Hamidreza Ghandehari. Comparison of active and passive targeting of docetaxel for prostate cancer therapy by hpma copolymer–rgdfk conjugates. *Molecular pharmaceuticals*, 8(4):1090–1099, 2011.
- [46] Hirotugu Kenmotsu and Yusuke Tanigawara. Pharmacokinetics, dynamics and toxicity of docetaxel: why the japanese dose differs from the western dose. *Cancer Science*, 106(5):497–504, 2015.
- [47] Drugs.com: Docetaxel dosage. <https://www.drugs.com/dosage/docetaxel.html>.
- [48] D Du Bois. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition*, 5:303–313, 1989.
- [49] ES Norris, John R King, and Helen M Byrne. Modelling the response of spatially structured tumours to chemotherapy: Drug kinetics. *Mathematical and Computer Modelling*, 43(7-8):820–837, 2006.
- [50] Beverly A Teicher. Hypoxia and drug resistance. *Cancer and Metastasis Reviews*, 13(2):139–168, 1994.
- [51] Xiao-Hua Zhu, Jun-Xi Du, Dan Zhu, Shen-Zhen Ren, Kun Chen, and Hai-Liang Zhu. Recent research on methods to improve tumor hypoxia environment. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 2020.
- [52] Megan L Sulciner, Charles N Serhan, Molly M Gilligan, Dayna K Mudge, Jaimie Chang, Allison Gartung, Kristen A Lehner, Diane R Bielenberg, Birgitta Schmidt, Jesmond Dalli, et al. Resolvins suppress tumor growth and enhance cancer therapy. *Journal of Experimental Medicine*, 215(1):115–140, 2018.
- [53] Katerina D Argyri, Dimitra D Dionysiou, Fay D Misichroni, and Georgios S Stamatikos. Numerical simulation of vascular tumour growth under antiangiogenic treatment: addressing the paradigm of single-agent bevacizumab therapy with the use of experimental data. *Biology direct*, 11(1):1–31, 2016.
- [54] Ioannis Lampropoulos and Michail Kavousanakis. Assessment of intra-tumor heterogeneity in a two-dimensional vascular tumor growth model. *arXiv preprint arXiv:2102.05937*, 2021.
- [55] Ming-Szu Hung, I Chen, Paul-Yann Lin, Jr-Hau Lung, Ya-Chin Li, Yu-Ching Lin, Cheng-Ta Yang, Ying-Huang Tsai, et al. Epidermal growth factor receptor mutation enhances expression of vascular endothelial growth factor in lung cancer. *Oncology letters*, 12(6):4598–4604, 2016.