



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

Σχολή Χημικών Μηχανικών
Δ.Π.Μ.Σ “Υπολογιστική Μηχανική”

Υπολογιστική διερεύνηση της ανταγωνιστικής δράσης των
μακροφάγων M_1 και M_2 σε αναπτυσσόμενο
νεοπλασματικό όγκο

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Δήμητρα Χ. Μουστόγιαννη

Επιβλέπων Καθηγητής: Μιχάλης Καβουσανάκης

Αθήνα, Οκτώβριος 2022

Μουστόγιαννη Δ. Χ. (2022).
Υπολογιστική διερεύνηση της ανταγωνιστικής δράσης των μακροφάγων M_1 και M_2 σε
αναπτυσσόμενο νεοπλασματικό όγκο
Διπλωματική Εργασία
Τομέας Ανάλυσης, Σχεδιασμού και Ανάπτυξης Διεργασιών
και Συστημάτων, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Αθήνα.

Moustogianni D. C. (2022).
A computational study of the competitive action of type M_1 and M_2 macrophages in
growing tumors
Diploma Thesis
Department of Process Analysis and Plant Design, National Technical University of
Athens, Greece

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη	- 2 -
Abstract	- 3 -
Ευχαριστίες	- 4 -
1 Εισαγωγή	- 5 -
1.1 Παρουσίαση προβλήματος.....	- 5 -
1.1.1 Καρκίνος	- 5 -
1.1.2 Καρκίνος και Αγγειογένεση.....	- 5 -
1.1.3 Καρκίνος και Μακροφάγα M1 M2.....	- 7 -
1.2 Μαθηματικά μοντέλα ανάπτυξης καρκινικών όγκων.....	- 9 -
2 Μαθηματικά μοντέλα συνεχούς μέσου για την ανάπτυξη καρκινικών όγκων	- 11 -
2.1 Μονοδιάστατο μοντέλο ανάπτυξης όγκου χωρίς αγγειακό σύστημα.....	- 11 -
2.1.1 Εξισώσεις συνέχειας μάζας:.....	- 12 -
2.1.2 Αρχή Διατήρησης ορμής:.....	- 14 -
2.1.3 Απλοποίηση μαθηματικού μοντέλου.....	- 15 -
2.1.4 Τελικό σύστημα εξισώσεων.....	- 17 -
2.1.5 Αρχικές και συνοριακές συνθήκες προβλήματος.....	- 18 -
2.2 Μονοδιάστατο μοντέλο ανάπτυξης όγκου με ανάπτυξη αγγειακού συστήματος	- 19 -
2.3 Μονοδιάστατο μοντέλο ανάπτυξης όγκου με ανταγωνιστική δράση των μακροφάγων M1 και M2.....	- 24 -
3 Μέθοδοι επίλυσης μαθηματικού μοντέλου.....	- 31 -
3.1 Η μέθοδος των Πεπερασμένων στοιχείων	- 31 -
3.2 Σταθμισμένα υπόλοιπα Galerkin και συναρτήσεις βάσεις.....	- 31 -
3.3 Υπολογισμός εξισώσεων διακριτοποίησης.....	- 32 -
3.4 Τελικό σύστημα εξισώσεων για υλοποίηση σε Matlab®	- 35 -
3.5 Επιλύτες συνήθων διαφορικών εξισώσεων Matlab® ODEs solver Matlab®.....	- 43 -
4 Αποτελέσματα.....	- 45 -
4.1 Ανάπτυξη καρκινικού όγκου χωρίς αγγειακό σύστημα.....	- 45 -
4.2 Ανάπτυξη καρκινικού όγκου παρουσία αγγειακού συστήματος.....	- 49 -
4.3 Επίδραση μακροφάγων M ₁ M ₂ σε δυναμική όγκου.....	- 53 -
5 Συμπεράσματα και προτάσεις για μελλοντική έρευνα	- 59 -
6 Βιβλιογραφία	- 61 -
Παράρτημα Α. Κώδικας επίλυσης μαθηματικού μοντέλου σε Matlab®	- 65 -
Παράρτημα Β. Τιμές παραμέτρων.....	- 89 -

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Υπολογιστική διερεύνηση της ανταγωνιστικής δράσης των μακροφάγων
 M_1 και M_2 σε αναπτυσσόμενο νεοπλασματικό όγκο**

Μουστόγιαννη Δ. Χ. (Επιβλέπων: Καβουσανάκης Μ.)

Περίληψη

Η αντιμετώπιση του καρκίνου έχει απασχολήσει εδώ και πολλές δεκαετίες την επιστημονική κοινότητα. Όσο τα ποσοστά θνησιμότητας που οφείλονται σε αυτόν αυξάνονται τόσο ραγδαία, η εύρεση πιθανών μορφών θεραπείας είναι ζήτημα ανοιχτό και γεμάτο προκλήσεις. Αν και υπάρχουν πλέον πειραματικά δεδομένα/κλινικές μετρήσεις, η μαθηματική μοντελοποίηση είναι απαραίτητη για την κατανόηση των μηχανισμών ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων, αλλά και αντιμετώπισης του καρκίνου μέσω διαφορετικών θεραπευτικών μεθόδων.

Στην παρούσα εργασία, αναπτύσσεται ένα πολυφασικό μοντέλο συνεχούς μέσου το οποίο αναπαριστά βασικούς μηχανισμούς σε ένα αναπτυσσόμενο όγκο. Οι φάσεις που αποτελούν το μοντέλο είναι τα μακροφάγα κύτταρα (κύτταρα του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος), τα οποία διακρίνονται σε μακροφάγα τύπου M_1 και τύπου M_2 ανάλογα με τον φαινότυπο που παρουσιάζουν, τα καρκινικά κύτταρα, και το μεσοκυττάριο υγρό. Για την περίπτωση μοντέλου που μελετάει καρκινικούς όγκους με αναπτυσσόμενο κυκλοφορικό σύστημα προστίθενται ως φάση τα αγγεία. Μαζί με τις κυτταρικές φάσεις το μοντέλο που παρουσιάζεται στην εργασία, εξετάζει παράλληλα και τη δυναμική συμπεριφορά του οξυγόνου, και του χημειοτακτικού παράγοντα. Ο χημειοτακτικός παράγοντας κατευθύνει τα μακροφάγα σε περιοχές έλλειψης οξυγόνου όπου και θα συνδράμουν στην θανάτωση καρκινικών κυττάρων. Στόχος είναι η διερεύνηση της δράσης των μακροφάγων στην ανάπτυξη του όγκου, καθώς τα μακροφάγα M_1 καταστέλλουν τη δράση των καρκινικών κυττάρων (anti-tumor), ενώ τα μακροφάγα M_2 ενισχύουν την ανάπτυξη αυτών (pro-tumor).

Η επίλυση του πολυφασικού μοντέλου πραγματοποιείται με την αριθμητική μέθοδο των Πεπερασμένων Στοιχείων. Βασική υπόθεση στους υπολογισμούς είναι η σφαιρική συμμετρία του αναπτυσσόμενου καρκινικού όγκου, που επιτρέπει την απλοποίηση των υπολογισμών (το τριδιάστατο μοντέλο απλοποιείται σε μονοδιάστατο).

Η υλοποίηση των αριθμητικών υπολογισμών πραγματοποιείται σε περιβάλλον Matlab[®]. Τα αποτελέσματα που παράγονται προβλέπουν το σχηματισμό νεκρωτικής, αδρανούς και της ταχέως αναπτυσσόμενης ζώνης του όγκου (όπως παρατηρείται από κλινικά δεδομένα). Στο μοντέλο με αγγειακό σύστημα όπως αναμένεται, η ανάπτυξη του καρκινικού όγκου είναι ταχύτερη και παράλληλα παρατηρείται η διαδικασία της ρήξης των αγγείων όπου εμφανίζονται υψηλές πιέσεις. Τέλος στο μοντέλο δράσης και των δύο τύπων μακροφάγων M_1 - M_2 παρατηρήθηκε πως τα μακροφάγα τύπου M_1 συγκεντρώνονται στην περιφέρεια του όγκου, ενώ τα M_2 διεισδύουν σε κάποιο βάθος του όγκου.

A computational study of the competitive action of type M_1 and M_2 macrophages in growing tumors

Moustogianni D. C. (supervised by Kavousanakis M.)

Abstract

Treating cancer has proven to be a difficult problem which concerns the scientific community for decades. Since the cancer mortality rates increase rapidly, it is crucial to discover anti-cancer therapies. The existing experimental data can be used in mathematical modeling and computational study of tumor growth. Mathematical models and computational tools have the ability to make predictions about tumor growth and research new anti-cancer treatments.

In this study, the analyzed mathematical models are based on the multiphase, continuous approach, in order to simulate tumor growth. The initial model is composed by macrophages, tumor cells and the interstitial fluid phase. In the case of vascular model, the vessels were added and finally macrophages were separated in M_1 and M_2 macrophages. The models take into account the levels of oxygen and include a chemoattractant proxy. The goal is the computational study of the competitive action of M_1 and M_2 macrophages in growing tumors, since type M_1 has anti-cancer properties whereas, type M_2 contributes to tumor growth.

The numerical Finite Element Method is used for the simulation and computational study of the multiphase model. Assuming spherical symmetry, the three-dimensional system is reduced to a one-dimensional model. The model uses the independent variable r , indicating the distance from the tumor's centre.

For the mathematical and computational simulation of this model, the corresponding algorithms are composed and developed in Matlab[®]. The model succeeds in simulating the necrotic, quiescent and proliferating zones of the tumor. In the vascular model, vascular occlusion is also observed due to high pressure. Finally, the polarity shift between M_1 and M_2 phenotypes of macrophages can be observed in the model, along with the phenomenon's impact in cancer growth.

Ευχαριστίες

Κλείνοντας λοιπόν τη μεταπτυχιακή μου εργασία, ολοκληρώνεται και ο κύκλος σπουδών στο ΔΠΜΣ της “Υπολογιστικής Μηχανικής”. Θα ευχαριστήσω λοιπόν τον επιβλέποντα καθηγητή κ.Μιχάλη Καβουσανάκη που μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με τον πολύ ιδιαίτερο και ενδιαφέρον τομέα της Εμβιομηχανικής. Καθόλη τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας, ήταν σημαντική η βοήθεια και ο χρόνος που διέθετε για την ανάπτυξη του μοντέλου αλλά και για τη συγγραφή του κειμένου.

Συγχρόνως, θέλω να ευχαριστήσω και τον υποψήφιο διδάκτορα κ.Γιάννη Λαμπρόπουλο, καθώς η καθοδήγηση και οι συμβουλές του συνετέλεσαν ώστε να ολοκληρώσω αυτή την εργασία.

Τέλος, η στήριξη σε όλο τον κύκλο των μεταπτυχιακών μου σπουδών, από την οικογένεια μου και τους αγαπημένους μου φίλους, ήταν καθοριστική και απαραίτητη για να ολοκληρωθεί αυτή η προσπάθεια.

1 Εισαγωγή

1.1 Παρουσίαση προβλήματος

1.1.1 Καρκίνος

Η νόσος του καρκίνου θεωρείται μία από τις κύριες αιτίες θνησιμότητας παγκοσμίως. Μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα, αποτελεί την δεύτερη πιο κοινή αιτία θανάτου παρά την τεράστια πρόοδο που πραγματοποιείται στον τομέα της έρευνας του καρκίνου. Υπάρχουν πάνω από 100 διαφορετικοί τύποι καρκίνου που εμφανίζονται σε συγκεκριμένα όργανα [1].

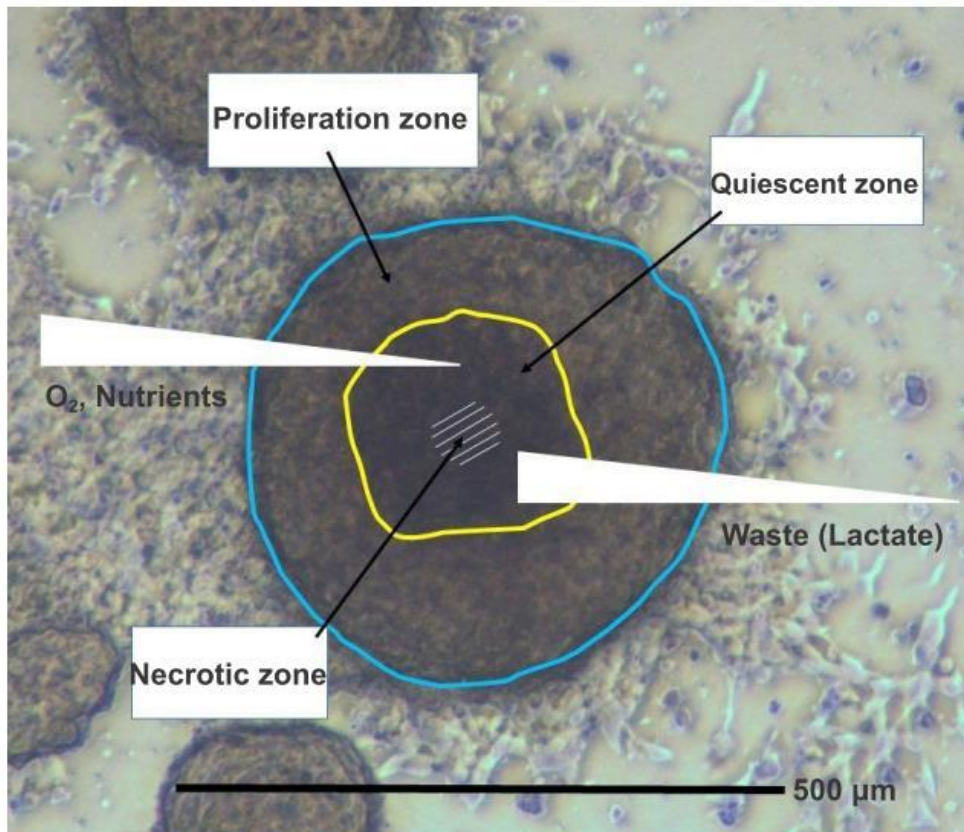
Ενδεικτικά [2]:

- Περίπου 10 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν από καρκίνο το 2020, δηλαδή 1 στις 6 αιτίες θανάτου.
- Ετησίως πάνω από 1.5 εκατομμύριο άνθρωποι διαγιγνώσκονται με καρκίνο.
- Η θνησιμότητα των Αφροαμερικάνων στον καρκίνο είναι υψηλότερη από οποιασδήποτε φυλή ή εθνικότητα

Τι είναι λοιπόν ο καρκίνος. Βασικές λειτουργίες των φυσιολογικών κυττάρων σε έναν οργανισμό, είναι η ομαλή ανάπτυξη, η διαίρεση και ο θάνατος τους. Ο καρκίνος είναι μία παθογενής κατάσταση που χαρακτηρίζεται από τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αγνοώντας τους κανόνες κυτταρικής διαίρεσης που ακολουθούν τα υγιή κύτταρα, και τη δυσκολία θανάτωσης των μη υγιών κυττάρων. Οι ανεξέλεγκτες κυτταρικές διαιρέσεις οδηγούν στο σχηματισμό μία μάζας ιστού, που ονομάζεται όγκος, ο οποίος αναπτύσσεται διαρκώς εις βάρος του οργανισμού.

1.1.2 Καρκίνος και Αγγειογένεση

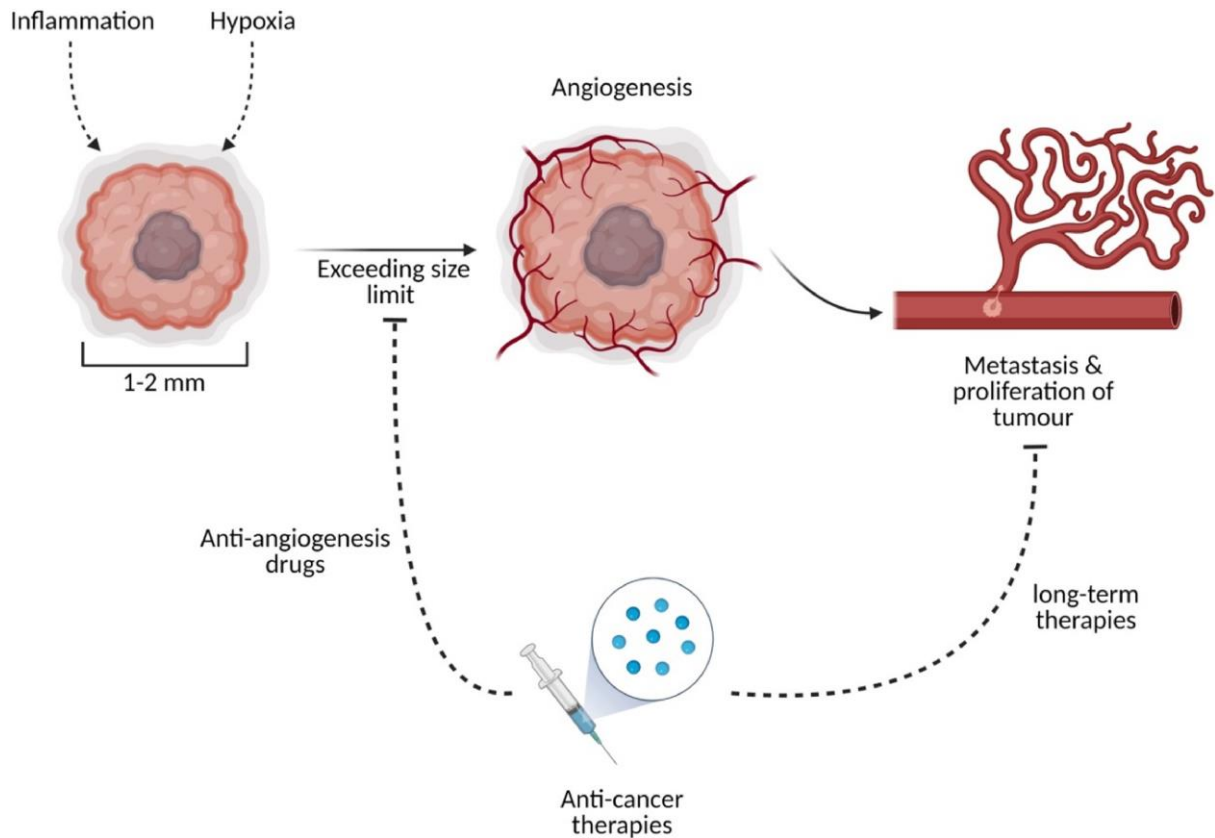
Ο καρκινικός όγκος εμφανίζει τρεις διακριτές ζώνες. Τη ζώνη ταχείας ανάπτυξης (proliferating zone), την αδρανή (quiescent zone), και την νεκρωτική (necrotic zone) (βλ. Σχ.1.1). Η ζώνη ταχείας ανάπτυξης, είναι αυτή στην επιφάνεια του όγκου, όπου τα κύτταρα βρίσκονται σε πλήρη λειτουργικότητα και εμφανίζουν το μέγιστο ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Επομένως, στη ζώνη αυτή συναντάται και η υψηλότερη συγκέντρωση καρκινικών κυττάρων. Προς το εσωτερικό του όγκου, όπου τα επίπεδα οξυγόνου μειώνονται, τα κύτταρα γίνονται αδρανή. Είτε θα καταναλώσουν το απαραίτητο οξυγόνο και έτσι μεταβάλλεται η κατάστασή τους σε πλήρως λειτουργική, είτε μετακινούνται προς εσωτερικό του όγκου και πεθαίνουν. Στο κέντρο που δεν υπάρχει διαθέσιμο οξυγόνο για τα κύτταρα, προκαλείται η λύση και ο θάνατός τους. Δημιουργείται λοιπόν μία άλλη ζώνη, η νεκρωτική, όπου συναντώνται μάζες νεκρών κυττάρων[3].



Σχήμα 1. 1 Καρκινικός όγκος: Ζώνη ταχείας ανάπτυξης – Αδρανής ζώνη – Νεκρωτική ζώνη[39]

Η αγγειογένεση είναι μία φυσική διεργασία του οργανισμού. Πρόκειται για τη δημιουργία νέων αιμοφόρων αγγείων από προϋπάρχοντα, και συμβαίνει και σε φυσιολογικές καταστάσεις αλλά και παθολογικές. Στην περίπτωση του καρκίνου, όπως αναφέρθηκε και από τον Judah Folkman, η ανάπτυξη του έχει άμεση σχέση με την αγγειογένεση[4]. Τα καρκινικά κύτταρα για να πολλαπλασιαστούν χρειάζονται οξυγόνο και θρεπτικές ουσίες. Για να τα εξασφαλίσουν, εκκρίνουν τους λεγόμενους αυξητικούς παράγοντες, οι οποίοι ενεργοποιούν την ανάπτυξη των τριχοειδών αγγείων μέσω της αγγειογένεσης. Τα αγγεία αυτά τροφοδοτούν με αίμα και θρεπτικά συστατικά τον καρκινικό όγκο[5].

Στους όγκους με αγγειακό σύστημα, η οξυγόνωση των κυττάρων γίνεται σε περιοχές που είναι παρούσα η αγγειακή φάση. Θεωρητικά, τα αγγεία στο εσωτερικό του όγκου δεν καταστρέφονται και υπάρχει συνεχής ροή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών. Με σταθερή την παρουσία του αγγειακού συστήματος, αναμένεται να μην συμβεί η νέκρωση κυττάρων, κι έτσι δεν εμφανίζεται νεκρωτική ζώνη αλλά η συγκέντρωση κυττάρων συγκλίνει προς μία σταθερή τιμή. Ωστόσο, στην πραγματικότητα, ο ταχύτατος ρυθμός κυτταρικής διαίρεσης, οδηγεί σε υπερπληθυσμό κυττάρων στο εσωτερικό του όγκου, αυξάνοντας επομένως τις πιέσεις που του ασκούνται. Τότε λοιπόν, αρχίζει η διαδικασία απόφραξης των αγγείων, τα οποία πλέον δεν τροφοδοτούν με θρεπτικά συστατικά τα κύτταρα στο εσωτερικό του όγκου με αποτέλεσμα τη δημιουργία της νεκρωτικής ζώνης.

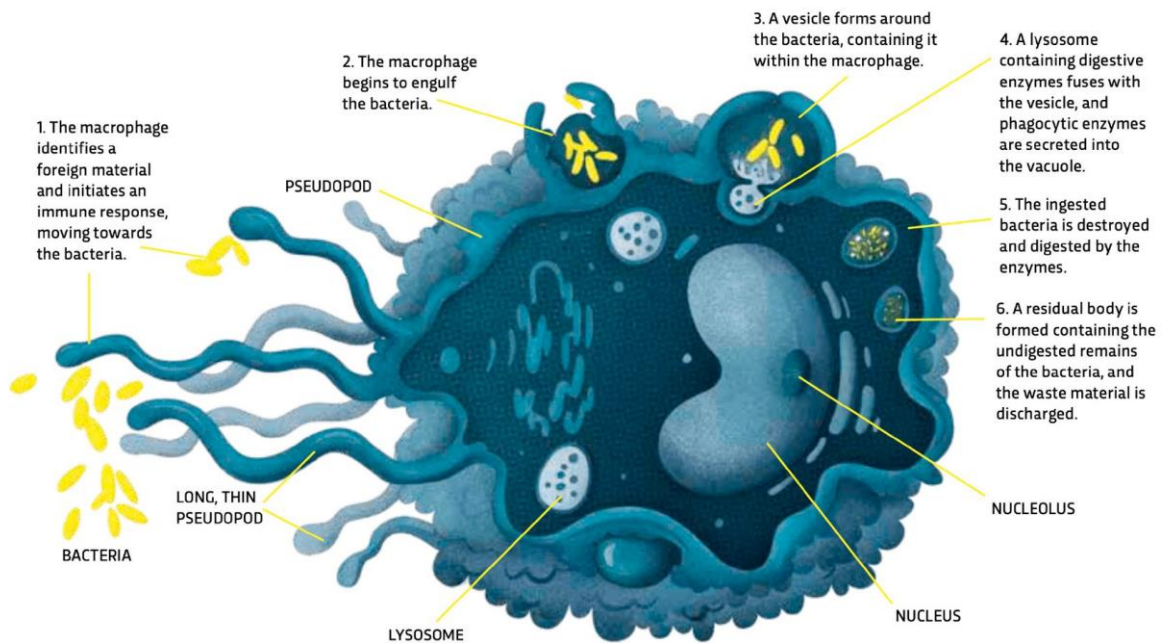


Σχήμα 1. 2 Ανάπτυξη και ρόλος αγγειακού συστήματος σε καρκινικό όγκο [40]

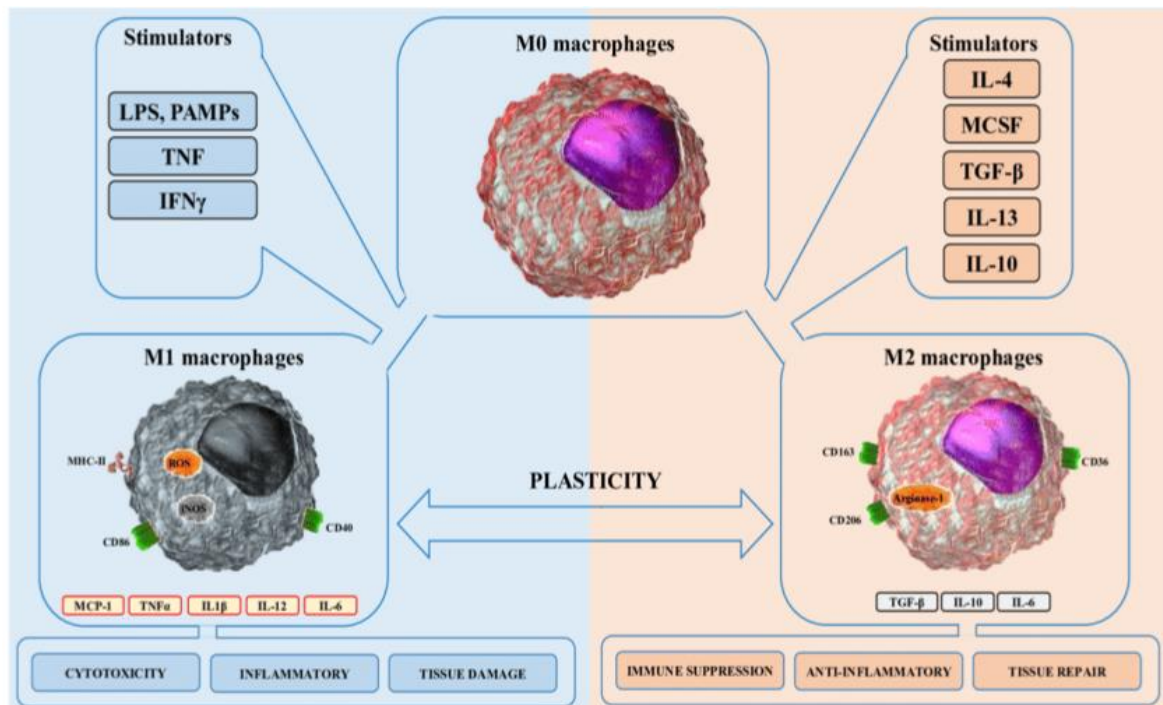
1.1.3 Καρκίνος και Μακροφάγα M1 M2

Τα μακροφάγα είναι κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που υπάρχουν στους υγιείς ιστούς και σε αδρανή κύτταρα. Τα μακροφάγα αυτά, όταν έχουν φαινότυπο M₁, καταστρέφουν επικίνδυνους για τον οργανισμό ξενιστές, όπως είναι τα καρκινικά κύτταρα, μικρόβια, κυτταρικά υπολείμματα, ξένες ουσίες, μέσω μίας διαδικασίας που ονομάζεται φαγοκύτωση (βλ. Σχ. 1.3). Βασική δράση των μακροφάγων είναι η αντικαρκινική. Τα μακροφάγα μπορούν να συνδράμουν σε όλες τις θεραπευτικές μεθόδους, όπως η χειρουργική επέμβαση, η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία και η ανοσοθεραπεία.

Ωστόσο, έχει διαπιστωθεί ότι σε περιβάλλον καρκινικών κυττάρων, είναι δυνατή η αλλαγή του τρόπου λειτουργίας των μακροφάγων και συγκεκριμένα με αλλαγή πολικότητας (βλ. Σχ. 1.4), να μετατρέπονται σε μακροφάγους τύπου M₂ ο οποίος προάγει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων[6]–[8]. Συγκεκριμένα, με αλλαγή της πολικότητας των μακροφάγων σε τύπο M₂ ενεργοποιείται η παραγωγή πρωτεϊνών που αποτρέπουν την θανάτωση καρκινικών κυττάρων και προάγουν τον πολλαπλασιασμό τους. Τα μακροφάγα M₂ έλκονται από περιοχές με χαμηλή συγκέντρωση οξυγόνου και συμβάλουν στην ενίσχυση της αγγειογένεσης. Επομένως, συμβάλουν στην ανάπτυξη και εξέλιξη του όγκου, προάγοντας τον πολλαπλασιασμό και την εισβολή των καρκινικών κυττάρων.



Σχήμα 1. 3 Δομή μακροφάγου και διαδικασία φαγοκύτωσης[9]



Σχήμα 1. 4 Ανταγωνιστική δράση μακροφάγων φαινοτύπου M1 και φαινοτύπου M2[10]

1.2 Μαθηματικά μοντέλα ανάπτυξης καρκινικών όγκων

Λόγω των εντατικών ερευνών εδώ και πολλές δεκαετίες για την αντιμετώπιση του καρκίνου, έχουν συγκεντρωθεί πλήθος πειραματικών δεδομένων. Τα δεδομένα αυτά μπορούν να αξιοποιηθούν από μαθηματικά μοντέλα, η επίλυση των οποίων μπορεί να δώσει επιπλέον πληροφορία για τους μηχανισμούς των βιολογικών δράσεων που παρατηρούνται σε ένα σύνθετο βιολογικό σύστημα, όπως είναι αυτό ενός αναπτυσσόμενου καρκινικού όγκου. Η επίλυση των μοντέλων αυτών επί της ουσίας είναι υπολογιστικά πειράματα, τα οποία δίνουν τη δυνατότητα να μελετηθεί η επίδραση διαφόρων παραμέτρων και μηχανισμών με μικρό υπολογιστικό κόστος και να αξιοποιηθούν κατάλληλα ώστε να γίνει η καλύτερη δυνατή κατανόηση των βιολογικών δράσεων αλλά και να γίνουν ασφαλείς και αξιόπιστες προβλέψεις του φαινομένου. Βασικό πλεονέκτημα των υπολογιστικών πειραμάτων, είναι ότι πρόκειται για οικονομικότερο και ταχύτερο τρόπο εξέτασης φαινομένων, σε σχέση με τα *in vitro* πειράματα, κι έτσι υπάρχει δυνατότητα διερεύνησης μηχανισμών ανάπτυξης αλλά και καταπολέμησης καρκινικών όγκων. Επομένως, η μαθηματική μοντελοποίηση είναι το βασικό και πλέον απαραίτητο εργαλείο στην έρευνα αντιμετώπισης και θεραπείας του καρκίνου, εκμεταλλευόμενοι παράλληλα τα διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα.

Υπάρχουν τρεις βασικές κατηγορίες μοντέλων που μπορούν να απεικονίσουν και να περιγράψουν τους καρκινικούς όγκους και την ανάπτυξή τους. Πρόκειται για τα διακριτά μοντέλα (*discrete / cell based*), τα μοντέλα συνεχούς μέσου (*continuous level model*) και τα πολλαπλής κλίμακας (*multiscale model*) [11].

Τα διακριτά μοντέλα, αντιμετωπίζουν κάθε κύτταρο μεμονωμένα λαμβάνοντας υπόψη την αλληλεπίδραση με τα γειτονικά του. Στην κατηγορία αυτή συμπεριλαμβάνονται τα κυτταρικά αυτόματα (*cellular automata*), τα οποία εφαρμόζονται για την περιγραφή διαφόρων φυσικών φαινομένων, και εμφανίζουν τα εξής χαρακτηριστικά[12]–[14].

- Καταλαμβάνουν συγκεκριμένη θέση στο χώρο
- Αλληλεπιδρούν τοπικά με τα γειτονικά
- Έχουν διακριτή δυναμική, δηλαδή σε κάθε χρονικό βήμα ανανεώνουν ταυτόχρονα την κατάσταση τους
- Εμφανίζουν διακριτές καταστάσεις

Τα κυτταρικά αυτόματα παρέχουν τη δυνατότητα αναπαράστασης της δυναμικής σε επίπεδο κυττάρου. Επομένως, προκύπτει πιο ρεαλιστική μοντελοποίηση αυξάνοντας παράλληλα τις υπολογιστικές απαιτήσεις κατά την επίλυση. Χρησιμοποιούνται σε πολλές έρευνες για την μοντελοποίηση καρκινικών όγκων. Οι Mallet and De Pillis και οι Kavouras et al., θεωρώντας τα κύτταρα διακριτές οντότητες, χρησιμοποίησαν τα κυτταρικά αυτόματα για να μοντελοποιήσουν την ανάπτυξη όγκου χωρίς αγγειακό σύστημα[3],[15]. Οι Alarcón et al., ανέπτυξαν κυτταρικά αυτόματα για την προσομοίωση ανάπτυξης υγιών και καρκινικών κυττάρων σε ανομοιογενές περιβάλλον τριχοειδών αγγείων[16].

Από την άλλη, τα μοντέλα του συνεχούς μέσου προσεγγίζουν μακροσκοπικά το πρόβλημα[17]–[20]. Περιγράφονται από χωρικές μεταβλητές, και οδηγούν στη διατύπωση ενός συστήματος μερικών διαφορικών εξισώσεων και κάποιων καταστατικών αλγεβρικών εξισώσεων. Γίνονται απλουστευτικές παραδοχές που οδηγούν σε γρήγορη και εύκολη επίλυση του μοντέλου. Τα καρκινικά κύτταρα στην προσέγγιση αυτή, εκφράζονται με τη μορφή συγκεντρώσεων ή κλασμάτων ενός πολυφασικού μείγματος. Κάποια από τα χαρακτηριστικά του μοντέλου συνεχούς μέσου είναι:

- Το συνεχές μέσο μπορεί να αποτελείται από διάφορες φάσεις του ρευστού
- Η διακριτοποίηση της γεωμετρίας του μοντέλου, για απλούστευση κατά την επίλυση, γίνεται με τη βοήθεια των πεπερασμένων στοιχείων ή του σχήματος των πεπερασμένων όγκων
- Μοντελοποιούνται και τα θρεπτικά συστατικά που μεταφέρονται στην κυτταρική φάση μέσω αντιδράσεων διάχυσης-αντίδρασης. [21]

Μοντέλα συνεχούς μέσου έχουν χρησιμοποιηθεί σε πολλές έρευνες ανάπτυξης καρκινικών όγκων. Συγκεκριμένα, οι Ward & King [22], [23] μοντελοποίησαν την ανάπτυξη καρκινικού όγκου σφαιρικής συμμετρίας χωρίς κυκλοφορικό σύστημα. Οι Byrne et al. ανέπτυξαν μοντέλα καρκινικού όγκου θεωρώντας ρευστό δύο φάσεων [24]. Τέλος οι Beward et al. εξέτασαν την καρκινική ανάπτυξη, για όγκους σφαιρικής συμμετρίας, χωρίς αλλά και με την παρουσία αγγειακού συστήματος [25],[26].

Συνδυάζοντας τις δύο παραπάνω προσεγγίσεις, προκύπτουν υβριδικά μοντέλα. Τέτοια παραδείγματα υβριδικών μοντέλων αναπτύχθηκαν από τους Kim and Othmer, οι οποίοι μοντελοποίησαν διακριτά την ζώνη πολλαπλασιασμού, ενώ οι υπόλοιπες ζώνες μελετήθηκαν με μοντέλα συνεχούς μέσου [27]. Επίσης, οι Jeon et al. επέλεξαν το διακριτό μοντέλο για την προσέγγιση της κυτταρικής συμπεριφοράς και των κυτταρικών αλληλεπιδράσεων, ενώ τα συστατικά όπως οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά, προσομοιώνονται με το μοντέλο του συνεχούς μέσου [28].

Το μοντέλο που αναπτύσσεται στο πλαίσιο της εργασίας αυτής ανήκει στην κατηγορία των μοντέλων συνεχούς μέσου. Η επιλογή αυτή γίνεται, καθώς πρόκειται για ένα ευέλικτο τρόπο προσομοίωσης, προσεγγίζει την κινητική πολλών βιολογικών διεργασιών, μπορεί να λαμβάνει υπόψιν αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών κυτταρικών πληθυσμών και έχει μικρές υπολογιστικές απαιτήσεις.

Συγκεκριμένα, το μοντέλο που αναπτύσσεται βασίζεται στο μοντέλο των Boemo and Byrne[29] το οποίο μοντελοποιεί την ανάπτυξη καρκινικού όγκου χωρίς αγγειακό σύστημα σε περιβάλλον με μακροφάγα κύτταρα. Στην παρούσα εργασία το μοντέλο επεκτείνεται ώστε να προσομοιώνει αναπτυσσόμενους καρκινικούς όγκους με αγγειακό σύστημα, καθώς και την αλλαγή πολικότητας των μακροφάγων M_1 σε M_2 , ώστε να εξεταστεί η επίδρασή τους στη δυναμική του όγκου.

Τα μοντέλα αυτά επιλύονται αριθμητικά με τη μέθοδο των πεπερασμένων στοιχείων σε περιβάλλον Matlab®, εξασφαλίζοντας γρήγορους και ακριβείς υπολογισμούς. Η υπολογιστική ταχύτητα εξασφαλίζεται επιλύοντας τα αναπτυσσόμενα μοντέλα σε μία χωρική διάσταση, υποθέτοντας ότι οι αναπτυσσόμενοι όγκοι έχουν σφαιρική συμμετρία.

2 Μαθηματικά μοντέλα συνεχούς μέσου για την ανάπτυξη καρκινικών όγκων

Το μαθηματικό μοντέλο που επιλύεται στην παρούσα εργασία, βασίζεται στην προσέγγιση που χρησιμοποιήθηκε από τους Breward et al. [25], [26]. Βασική υπόθεση του μοντέλου είναι ότι οι επιμέρους κυτταρικοί πληθυσμοί συμπεριφέρονται σαν διακριτές και μη αναμίξιμες ρευστές φάσεις. Οι εξισώσεις του μοντέλου προκύπτουν εφαρμόζοντας την αρχή διατήρησης της μάζας και της ορμής σε κάθε φάση. Λαμβάνοντας υπόψιν σφαιρική συμμετρία του καρκινικού όγκου, το τριδιάστατο μοντέλο μπορεί σε απλοποιηθεί σε μονοδιάστατο, κι έτσι η ανεξάρτητη μεταβλητή του μοντέλου θα είναι η ακτινική θέση r , που δηλώνει την απόσταση από το κέντρο του όγκου.

Στο μοντέλο αυτό ακολουθώντας τους Webb et al.[6], προστίθεται και η φάση των μακροφάγων. Επομένως το πρώτο μοντέλο που εξετάζεται αποτελείται από τη φάση των μακροφάγων, των καρκινικών κυττάρων και του μεσοκυττάρου υγρού. Τα κλάσματα όγκου συμβολίζονται με l , m , n αντίστοιχα. Για τον συμβολισμό των ταχυτήτων αντίστοιχα χρησιμοποιούνται $\bar{v}_l, \bar{v}_m, \bar{v}_n$, για τον τανυστή των τάσεων $\sigma_l, \sigma_m, \sigma_n$, και για την πίεση P_l, P_m, P_n . Στο μοντέλο αυτό υπάρχει και διαλυτό θρεπτικό συστατικό, το οξυγόνο c , το οποίο διαχέεται εντός της κυτταρικής φάσης, καθώς και το χημικό είδος του χημειοτακτικού παράγοντα a , το οποίο διασφαλίζει την κίνηση των μακροφάγων προς περιοχές του κυττάρου με χαμηλή συγκέντρωση οξυγόνου. Ο όγκος ωστόσο που καταλαμβάνουν οι χημικές αυτές ουσίες είναι αμελητέος.

Τέλος, εξετάζονται και άλλες δύο περιπτώσεις μοντέλων. Στη μία περίπτωση προστίθεται η αγγειακή φάση b , [25],[26], και στην άλλη τα μακροφάγα διακρίνονται σε δύο είδη M_1 και M_2 , ανάλογα τη δράση τους προς τα καρκινικά κύτταρα.

2.1 Μονοδιάστατο μοντέλο ανάπτυξης όγκου χωρίς αγγειακό σύστημα

Αρχικά, εξετάζεται το μοντέλο χωρίς αγγειακό σύστημα (avascular), στο οποίο το κύτταρο τροφοδοτείται με οξυγόνο μόνο μέσω του μηχανισμού της διάχυσης. Επομένως, η θανάτωση των καρκινικών κυττάρων οφείλεται αποκλειστικά σε χαμηλή συγκέντρωση οξυγόνου. Κατά την θανάτωση των καρκινικών κυττάρων, προκύπτει προϊόν που εμπλουτίζει το μεσοκυττάριο υγρό. Συγχρόνως, όσο στο κύτταρο εισέρχεται θρεπτικό συστατικό, σε αυτή την περίπτωση οξυγόνο αυξάνεται ο ρυθμός της μίτωσης κι έτσι ο όγκος εξαπλώνεται [25].

Ξεκινώντας με την παραδοχή ότι σε κάθε φάση η πυκνότητα είναι σταθερή και κοινή, υπολογίζονται οι κατανομές των κλασμάτων όγκου όλων των φάσεων μέσω της εξίσωσης της συνέχειας. Η κίνηση του ρευστού στις φάσεις των μακροφάγων, καρκινικών κυττάρων και του μεσοκυττάρου υγρού, οφείλονται στο μηχανισμό της μεταγωγής (advection) λόγω της μακροσκοπικής τους ταχύτητας. Οι φάσεις αυτές δεν διαχέονται [29].

2.1.1 Εξισώσεις συνέχειας μάζας:

$$\frac{\partial l}{\partial t} + \nabla \cdot (l\vec{v}_l) = S_l$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} + \nabla \cdot (m\vec{v}_m) = S_m \quad (2.1)$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \nabla \cdot (n\vec{v}_n) = S_n$$

όπου οι όροι S_l, S_m, S_n είναι οι όροι πηγής κάθε φάσης που περιγράφουν την παραγωγή ή κατανάλωσή τους λόγω π.χ., του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της κυτταρικής θανάτωσης. Οι όροι $\nabla \cdot (l\vec{v}_l), \nabla \cdot (m\vec{v}_m), \nabla \cdot (n\vec{v}_n)$ περιγράφουν την κίνηση ρευστού λόγω μεταγωγής.

Στην περίπτωση όμως του οξυγόνου και του χημειοτακτικού παράγοντα, υπάρχει διάχυση εντός του ρευστού και έχουμε μεταφορά μάζας μέσω του μηχανισμού της διάχυσης, με D_c, D_a τους συντελεστές διάχυσης και S_c, S_a τους όρους πηγής.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D_c \nabla c) + S_c \quad (2.2)$$

$$\frac{\partial a}{\partial t} = \nabla \cdot (D_a \nabla a) + S_a$$

Επιπλέον, για να εξασφαλιστεί η διατήρηση της μάζας, γίνεται η θεώρηση ενός κλειστού συστήματος, στο οποίο το συνολικό άθροισμα των κλασμάτων όγκου είναι ίσο με 1 (no void assumption). Το οξυγόνο και ο χημειοτακτικός παράγοντας λόγω του αμελητέου όγκου που καταλαμβάνουν, δεν λαμβάνονται υπόψιν στον συνολικό όγκο. Προκύπτει λοιπόν ο παρακάτω περιορισμός.

$$l(r,t) + m(r,t) + n(r,t) = 1 \quad (2.3)$$

Οι όροι πηγής περιλαμβάνουν το σύνολο των αντιδράσεων κάθε χημικού είδους, δηλαδή

$$S_i = \begin{cases} \text{παραγωγή} & \text{λόγω} & \text{μίτωσης} & \text{κυττάρου} \\ & & - & \\ \text{κατανάλωση} & \text{λόγω} & \text{καρκινικού} & \text{θανάτου} & \text{κυττάρου} \end{cases}$$

Για τον ορισμό των όρων πηγής γενικά, χρησιμοποιήθηκε και η συνάρτηση βήτα β η οποία δέχεται τα δύο ορίσματα A, B . Το B είναι η τιμή κατώφλι της συνάρτησης. Όταν $A = B$, τότε η συνάρτηση β , παίρνει τιμή ίση με το μισό του μέγιστού της. Η ομαλότητα της συνάρτησης εξαρτάται από την παράμετρο α .

$$\beta(A, B) = \frac{A^\alpha (B^\alpha + 1)}{(A^\alpha + B^\alpha)} \quad (2.4)$$

Συγκεκριμένα, για κάθε φάση ο όρος πηγής έχει ως εξής

Μακροφάγα I:

Τα μακροφάγα δεν παράγονται, παρά μόνο πεθαίνουν σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου, και συγκεκριμένα όταν η συγκέντρωση του οξυγόνου πέσει κάτω από μία κρίσιμη τιμή/κατώφλι, c_c , με ρυθμό θανάτωσης (death) d_l . Όσο μειώνεται η συγκέντρωση οξυγόνου, τόσο αυξάνεται ο ρυθμός θανάτωσης.

$$S_l = -l \cdot d_{l(c)}, \quad \text{όπου } d_{l(c)} = \widehat{d}_l [1 - \beta(c, c_c)] \quad (2.5)$$

Καρκινικά κύτταρα m:

Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να παραχθούν μέσω του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (cell proliferation) με ρυθμό p_m . Ο ρυθμός πολλαπλασιασμού αυξάνεται όσο το οξυγόνο βρίσκεται πάνω από μία τιμή, c_p . Ωστόσο, καθώς παράγονται νέα καρκινικά κύτταρα, απαιτούνται μεγαλύτερες ποσότητες οξυγόνου και όταν αυξηθούν αρκετά και φτάσουν σε κάποια κρίσιμη συγκέντρωση, m_p , ο ρυθμός πολλαπλασιασμού θα αρχίσει να πέφτει. Παράλληλα, τα καρκινικά κύτταρα πεθαίνουν με ρυθμό θανάτωσης d_m . Ο θάνατος τους οφείλεται σε δύο μηχανισμούς. Όσο η τιμή οξυγόνου πέφτει κάτω από το όριο c_c , ο ρυθμός θανάτωσης d_m αυξάνεται. Επιπλέον, στο ρυθμό θανάτωσης d_m περιλαμβάνεται, ότι τα μακροφάγα καταπολεμούν τον όγκο, και παράλληλα πεθαίνουν όταν το διαθέσιμο οξυγόνο πέσει κάτω από την κρίσιμη τιμή c_p .

$$p_{m(m,c)} = \widehat{p}_m \beta(c, c_p) [1 - \beta(m, m_p)]$$

$$S_m = m \cdot p_{m(m,c)} - m \cdot d_{m(c)} \quad (2.6)$$

$$d_{m(c)} = \widehat{d}_m [1 - \beta(c, c_c)] + \widehat{k}l [1 - \beta(c, c_p)]$$

Μεσοκυττάριο υγρό n:

Μέσω της παραδοχής κλειστού συστήματος, όπου δεν αφαιρείται ούτε προστίθεται μάζα σε αυτό, ο υπολογισμός του όρου πηγής για το μεσοκυττάριο υγρό S_n υπολογίζεται μέσω των όρων πηγής των άλλων φάσεων του συστήματος. Άρα,

$$S_l + S_m + S_n = 0 \quad (2.7)$$

Θρεπτικό συστατικό c:

Το οξυγόνο καταναλώνεται από τα μακροφάγα ώστε να επιβιώσουν, και από τα καρκινικά κύτταρα, τόσο για την επιβίωση τους όσο και για τον πολλαπλασιασμό τους. Επομένως, ο πρώτος όρος αφορά στο οξυγόνο που απαιτείται για την επιβίωση των l , m ενώ ο δεύτερος περιγράφει την κατανάλωση οξυγόνου από τα καρκινικά κύτταρα καθώς παράγονται με ρυθμό p_m .

$$S_c = -c[\widehat{d}_{cl}l + \widehat{d}_{cm}m] - \widehat{d}_{cp}mp_{m(m,c)} \quad (2.8)$$

όπου \widehat{d}_{cl} σταθερά ρυθμού κατανάλωσης οξυγόνου από μακροφάγα, \widehat{d}_{cm} σταθερά ρυθμού κατανάλωσης οξυγόνου από καρκινικά κύτταρα, και \widehat{d}_{cp} σταθερά ρυθμού κατανάλωσης οξυγόνου για μίτωση καρκινικών κυττάρων

Χημειοτακτικός παράγοντας a:

Η έκκριση της χημειοτοκίνης εξαρτάται από τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των μακροφάγων και των καρκινικών κυττάρων που συμβαίνει σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου. Τα μακροφάγα εκκρίνουν συνδυασμούς κυτοκινών, που ενισχύουν τη δράση κατά του όγκου. Όσο αφορά στον όρο κατανάλωσής της, συμβαίνει με τη φυσιολογική αποσύνθεσή τους με ρυθμό λ_a .

$$S_a = [1 - \beta(c, c_c)](\widehat{p}_{al}l + \widehat{p}_{am}m) - \lambda_a a \quad (2.9)$$

όπου \widehat{p}_{am} σταθερά ρυθμού παραγωγής χημειοτοκίνης από καρκινικά κύτταρα, \widehat{p}_{al} σταθερά ρυθμού παραγωγής χημειοτοκίνης από μακροφάγα.

2.1.2 Αρχή Διατήρησης ορμής:

Στη συνέχεια, γίνεται ο υπολογισμός των ταχυτήτων μέσω της αρχής διατήρησης της ορμής για κάθε φάση. Καθώς έχει θεωρηθεί ιξώδες ρευστό με έρπουσα ροή, δηλαδή αριθμό *Reynolds* $Re < 1$, οι αδρανειακές δυνάμεις μπορούν να αμεληθούν. Αναπτύσσονται δυνάμεις στη διεπιφάνεια των φάσεων, οπισθέλκουσες δυνάμεις F_{ij} μεταξύ των φάσεων ij , όπου ισχύει $F_{ij} = -F_{ji}$ σύμφωνα με το νόμο της δράσης αντίδρασης, και δυνάμεις λόγω των σχετικών πιέσεων P_i . Τα μακροφάγα, λόγω του χημειοτακτικού παράγοντα, ωθούνται προς το κέντρο του όγκου. Επομένως, στην εξίσωση διατήρησης ορμής των μακροφάγων, λόγω και αυτού του μηχανισμού μεταφοράς, εμφανίζεται μία επιπλέον δύναμη F_a , που είναι ανάλογη της συγκέντρωσης των μακροφάγων και του χημειοτακτικού παράγοντα. Προκύπτουν λοιπόν οι παρακάτω εξισώσεις:

$$0 = \nabla \cdot (l\sigma_l) + F_{ln} + F_{lm} + P\nabla l + F_a$$

$$0 = \nabla \cdot (m\sigma_m) + F_{mn} + F_{ml} + P\nabla m \quad (2.10)$$

$$0 = \nabla \cdot (n\sigma_n) + F_{nl} + F_{nm} + P\nabla n$$

Ο υπολογισμός των οπισθελκουσών δυνάμεων F_{ij} θα γίνει σύμφωνα με τους Beward et al. [25] και Hubbard and Byrne[30], όπου η τιμή κάθε δύναμης είναι γραμμικά ανάλογη των σχετικών ταχυτήτων μεταξύ των αντίστοιχων φάσεων. Η σταθερά αναλογίας δυνάμεων k που εμφανίζεται, θεωρείται σταθερή για κάθε φάση.

$$F_{ln} = k \ln (v_n - v_l)$$

$$F_{lm} = klm(v_m - v_l)$$

(2.11)

$$F_{mn} = kmn(v_n - v_m)$$

$$F_a = \chi l \nabla a$$

όπου v_i είναι η ταχύτητα που αναπτύσσει κάθε χημικό είδος και χ η σταθερά που προσδιορίζει την ένταση που τα μακροφάγα ωθούνται προς το κέντρο. Τέλος, σ_i είναι η τάση που αναπτύσσεται σε κάθε φάση.

Τέλος, ο υπολογισμός της πίεσης σε κάθε φάση, βασίζεται στην προσέγγιση των Beward et al., σύμφωνα με την οποία η πίεση του μεσοκυττάριου υγρού P_n ισούται με την πίεση του ρευστού που περιβάλλει τον όγκο. Για απλοποίηση έγινε επίσης η θεώρηση, πως και οι πιέσεις των άλλων φάσεων είναι ίσες της P_n , προσθέτοντας κάποια διορθωτική τιμή, και συγκεκριμένα τους συντελεστές D_i .

Προκύπτουν λοιπόν,

$$\sigma_n = -P_n = -P$$

$$\sigma_l = -P_l = -(P + D_l) \quad (2.12)$$

$$\sigma_m = -P_m = -(P + D_m)$$

2.1.3 Απλοποίηση μαθηματικού μοντέλου

Για την αριθμητική επίλυση του μαθηματικού μοντέλου, απαιτείται η απλοποίηση του. Παρακάτω παρουσιάζεται η προετοιμασία που θα οδηγήσει στο τελικό, προς επίλυση σύστημα εξισώσεων, που απαιτείται για να παραχθούν τα απαραίτητα αποτελέσματα.

Αρχικά, προστίθενται τα ισοζύγια μάζας (2.1)

$$\frac{\partial l}{\partial t} + \nabla \cdot (l\vec{v}_l) + \frac{\partial m}{\partial t} + \nabla \cdot (m\vec{v}_m) + \frac{\partial n}{\partial t} + \nabla \cdot (n\vec{v}_n) = S_l + S_m + S_n$$

και

$$S_l + S_m + S_n = 0 \quad (2.13)$$

όπου

$$v_l(0, t) = v_m(0, t) = v_n(0, t) = 0$$

$$\Rightarrow lv_l + mv_m + nv_n = 0 \quad (2.14)$$

Στη συνέχεια γίνεται αντικατάσταση της ταχύτητας όπως προκύπτει από την (2.16) στα ισοζύγια της ορμής, λαμβάνοντας υπόψιν και τις σχέσεις για τις οπισθέλκουσες δυνάμεις από την (2.11). Προκύπτουν οι παρακάτω εξισώσεις υπολογισμού της ταχύτητας:

$$0 = \nabla \cdot (l(-P - D_l)) + P\nabla l + [kl(nv_n - nv_l + mv_m - mv_l)] + F_a$$

$$0 = \frac{\partial l}{\partial r} \cdot (-P - D_l) + l \cdot \frac{\partial(-P - D_l)}{\partial r} + P \frac{\partial l}{\partial r} + [-kl(n + m + l)v_l] + \chi l \frac{\partial a}{\partial r} \quad (2.15)$$

όπου

$$n + m + l = 1 \quad \Rightarrow \quad \frac{\partial P}{\partial r} l + \frac{\partial l}{\partial r} D_l + klv_l = \chi l \frac{\partial a}{\partial r}$$

$$\Rightarrow v_l = -\frac{1}{\kappa} \left(\frac{\partial P}{\partial r} + \frac{D_l}{l} \frac{\partial l}{\partial r} - \chi \frac{\partial a}{\partial r} \right) \quad (2.16)$$

Με αντίστοιχο τρόπο υπολογίζονται όλες οι ταχύτητες.

$$v_m = -\frac{1}{\kappa} \left(\frac{\partial P}{\partial r} + \frac{D_m}{m} \frac{\partial m}{\partial r} \right)$$

$$v_n = -\frac{1}{\kappa} \left(\frac{\partial P}{\partial r} \right) \quad (2.17)$$

Επιπλέον, με την πάροδο του χρόνου ο όγκος αναπτύσσεται, κι έτσι μεταβάλλεται η ακτίνα της σφαίρας που τον αναπαριστά. Επομένως, το μοντέλο έχει κινητό και όχι σταθερό όριο. Για να είναι δυνατός ο υπολογισμός του ορίου σε κάθε χρόνο, γίνεται η

παραδοχή πως το όριο κινείται με την ίδια ταχύτητα που κινούνται τα καρκινικά κύτταρα. Δηλαδή,

$$\frac{dR}{dt} = v_m(R, t) \quad (2.18)$$

όπου R η τιμή της ακτίνας του όγκου όπως αυτή εξελίσσεται σε χρόνο t .

Ο υπολογισμός της πίεσης γίνεται αθροίζοντας τα ισοζύγια ορμής (2.10), και έπειτα η σχέση για την πίεση που προκύπτει αντικαθίστανται στις σχέσεις ταχυτήτων (2.16) και (2.17) ώστε να εξαλειφθεί η μεταβλητή της πίεσης.

$$P\nabla(l+m+n) + \nabla \cdot (l(-P - D_l)) + \nabla \cdot (m(-P - D_m)) + \nabla \cdot (n(-P)) + \dots \\ \dots + F_{ln} + F_{lm} + F_a + F_{mn} + F_{ml} + F_{nl} + F_{nm} = 0$$

$$\Rightarrow \frac{\partial P}{\partial r} = \chi l \frac{\partial a}{\partial r} - D_l \frac{\partial l}{\partial r} - D_m \frac{\partial m}{\partial r} \quad (2.19)$$

$$v_l = \frac{1}{k} \left(D_l \left(1 - \frac{1}{l} \right) \frac{\partial l}{\partial r} + D_m \frac{\partial m}{\partial r} + (1-l)\chi \frac{\partial a}{\partial r} \right) \quad (2.20)$$

$$v_m = \frac{1}{k} \left(D_m \left(1 - \frac{1}{m} \right) \frac{\partial m}{\partial r} + D_l \frac{\partial l}{\partial r} - \chi \frac{\partial a}{\partial r} \right)$$

2.1.4 Τελικό σύστημα εξισώσεων

Αντικαθιστώντας τις σχέσεις ταχυτήτων όπως αυτές υπολογίζονται στις (2.16) και (2.17), στα ισοζύγια μάζας, λαμβάνοντας υπόψιν και τους όρους πηγής που υπολογίστηκαν αναλυτικά παραπάνω. Προκύπτει το τελικό μοντέλο, το οποίο και θα επιλυθεί σε επόμενη ενότητα. Άρα,

$$\frac{\partial l}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{r^2}{k} \left(D_l (1-l) \frac{\partial l}{\partial r} - l D_m \frac{\partial m}{\partial r} - \chi l (1-l) \frac{\partial a}{\partial r} \right) \right] - l d_{l(c)}$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{r^2}{k} \left(D_m (1-m) \frac{\partial m}{\partial r} - m D_l \frac{\partial l}{\partial r} + \chi l m \frac{\partial a}{\partial r} \right) \right] + m p_{m(m,c)} - m d_{m(c)}$$
(2.21)

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{r^2}{k} \left(D_c \frac{\partial c}{\partial r} \right) \right] - c (\hat{d}_{cl} l + \hat{d}_{cm} m) - \hat{d}_{cp} m p_{m(m,c)}$$

$$\frac{\partial a}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{r^2}{k} \left(D_a \frac{\partial a}{\partial r} \right) \right] + [1 - \beta(c, c_p)] (\hat{p}_{al} l + \hat{p}_{am} m) - \lambda_a \alpha$$

$$\frac{dR}{dt} = v_m(R, t)$$

$$v_l = \frac{1}{k} \left(D_l \left(1 - \frac{1}{l} \right) \frac{\partial l}{\partial r} + D_m \frac{\partial m}{\partial r} + (1-l) \chi \frac{\partial a}{\partial r} \right)$$

$$v_m = \frac{1}{k} \left(D_m \left(1 - \frac{1}{m} \right) \frac{\partial m}{\partial r} + D_l \frac{\partial l}{\partial r} - \chi \frac{\partial a}{\partial r} \right)$$
(2.22)

$$v_l l + v_m m + v_n n = 0$$

2.1.5 Αρχικές και συνοριακές συνθήκες προβλήματος

Τελικό βήμα πριν την αριθμητική επίλυση του μαθηματικού μοντέλου, είναι ο προσδιορισμός αρχικών τιμών και συνοριακών συνθηκών για τις διαφορικές εξισώσεις. Με m_0 δίνεται η αρχική τιμή της συγκέντρωσης του κλάσματος όγκου καρκινικών κυττάρων, c_∞ η ποσότητα οξυγόνου στο συνεχές μέσο και R_0 η αρχική τιμή της ακτίνας. Οι ταχύτητες υπολογίζονται μέσω αλγεβρικών εξισώσεων, έτσι δεν απαιτούνται αρχικές και συνοριακές συνθήκες.

Αρχικές συνθήκες

$$\begin{aligned} m(r, t=0) &= m_0 \\ l(r, t=0) &= 0 \\ n(r, t=0) &= 1 - m_0 \\ c(r, t=0) &= c_\infty \\ a(r, t=0) &= 0 \\ R(t=0) &= R_0 \end{aligned}$$
(2.23)

Συνοριακές συνθήκες

Στη φάση των μακροφάγων, των καρκινικών κυττάρων και του οξυγόνου επιβάλλεται στην περιφέρεια του όγκου, $r = R$, συνθήκη Dirichlet καθώς δεν παρουσιάζεται υψηλή κινητικότητα και διατηρούν την τοπολογία τους, ενώ στη φάση του χημειοτακτικού παράγοντα λόγω διάχυσης τους επιβάλλεται συνθήκη Robin. Στο κέντρο του όγκου όπου $r = 0$, επιβάλλεται σε όλες τις φάσεις Zero Flux συνθήκη. Επομένως,

$$\begin{aligned} l &= \frac{h_l}{h_l - v_l + v_m} l_\infty \\ m &= 1 - l - \frac{h_n}{h_n - v_n + v_m} n_\infty \quad r = R(t) \\ c(r, t = 0) &= c_\infty \\ \frac{\partial a}{\partial r} &= h_a (a_\infty - a) \end{aligned} \quad (2.24)$$

$$\frac{\partial l}{\partial r} = \frac{\partial m}{\partial r} = \frac{\partial c}{\partial r} = \frac{\partial a}{\partial r} = 0 \quad r = 0$$

όπου h_l , h_n , h_a , είναι σταθερές και περιγράφουν την διαπερατότητα του συνόρου του όγκου από τα μακροφάγα, το μεσοκυττάριο υγρό και του χημειοτακτικού παράγοντα αντίστοιχα.

2.2 Μονοδιάστατο μοντέλο ανάπτυξης όγκου με ανάπτυξη αγγειακού συστήματος

Στο επόμενο μοντέλο που θα εξεταστεί στα πλαίσια της εργασίας, εισάγεται και η αγγειακή φάση (vascularity), όπου στον όγκο αναπτύσσεται κυκλοφορικό σύστημα τριχοειδών αγγείων. Η αγγειακή φάση, παράγεται μέσω της αγγειογένεσης, ενώ συνυπολογίζονται σε αυτήν και προϋπάρχοντα αγγεία συνδεδεμένα με τον όγκο. Πλέον το οξυγόνο μεταφέρεται και μέσω του αγγειακού συστήματος πέρα από το φαινόμενο της διάχυσης που συμβαίνει ήδη. Επομένως, ενισχύεται η μεταφορά θρεπτικών συστατικών προς το εσωτερικό του όγκου και έτσι ο όγκος αναπτύσσεται με πιο γοργούς ρυθμούς.

Για την περιγραφή αυτού του μοντέλου, στο οποίο πλέον αναπτύσσεται και το κυκλοφορικό σύστημα, εμφανίζεται ξανά η σφαιρική συμμετρία, όπως το προσέγγισαν οι Beward et al. [26], με την ακτίνα της σφαίρας που αναπαριστά τον όγκο να μεταβάλλεται στην πάροδο του χρόνου. Η λογική που χρησιμοποιήθηκε στο προηγούμενο μοντέλο για την ανάπτυξη του μοντέλου, χρησιμοποιείται με όμοιο τρόπο και τώρα. Έχουμε προσθήκη επιπλέον μίας φάσης και παρατηρούνται αλλαγές στους όρους πηγής.

Τα μακροφάγα δεν επηρεάζονται από την παρουσία του αγγειακού συστήματος. Στην περίπτωση των καρκινικών κυττάρων, τα αγγεία ενισχύουν τον ρυθμό πολλαπλασιασμού τους, καθώς όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το κύτταρο τροφοδοτείται με οξυγόνο από μία ακόμα πηγή. Δεν επηρεάζουν όμως τον ρυθμό θανάτωσης τους. Στον όρο πηγής της αγγειακής φάσης, υπάρχει όρος παραγωγής με ρυθμό πολλαπλασιασμού p_b , λόγω αγγειογένεσης αλλά και κατανώσεως που συμβαίνει με τη ρήξη των αγγείων (occlusion).

Όταν η συγκέντρωση του οξυγόνου φτάσει μία τιμή c_a , παρατηρείται ο μέγιστος ρυθμός αγγειογένεσης. Η απόφραξη του αγγειακού συστήματος οφείλεται στις πιέσεις που του ασκούνται από τα καρκινικά κύτταρα, τα οποία αναπτύσσονται διαρκώς. Όταν λοιπόν η πίεση p_{sum} από τα κύτταρα ξεπεράσει μία οριακή τιμή p_{crit} , γίνεται έναρξη της καταστροφής των αγγείων με ρυθμό d_b .

Πλέον, στον όρο πηγής του οξυγόνου c δεν υπάρχει μόνο ο όρος κατανάλωσης του από τα κύτταρα, αλλά και όρος παραγωγής καθώς λόγω των αιμοφόρων αγγείων πραγματοποιείται αναπλήρωση του θρεπτικού συστατικού. Στα αιμοφόρα αγγεία, η συγκέντρωση του οξυγόνου είναι ίση με κάποια τιμή c_v . Παράλληλα, το οξυγόνο συνεχίζει να καταναλώνεται από τα μακροφάγα και τα καρκινικά κύτταρα, και χρησιμοποιείται και για την παραγωγή νέων καρκινικών κυττάρων. Τέλος, η παρουσία αγγείων δεν επηρεάζει το χημειοτακτικό παράγοντα.

Ακολουθούν παρακάτω τα επιπλέον ισοζύγια μάζας και ορμής που προκύπτουν, και αναλύονται οι νέοι όροι πηγής για κάθε φάση. Επιπλέον, σημειώνεται ότι ένα ποσοστό της μάζας του όγκου καταλαμβάνεται πλέον από τα αγγεία b (blood vessels).

$$l(r,t) + m(r,t) + b(r,t) + n(r,t) = 1 \quad (2.25)$$

Ισοζύγια μάζας:

$$\frac{\partial b}{\partial t} + \nabla \cdot (b \vec{v}_b) = S_b \quad (2.26)$$

Όροι πηγής:

$$p_{m(m,c)} = \hat{p}_m \beta(c, c_p) [1 - \beta(m, m_p)] \beta(b, b_p) \quad (2.27)$$

$$S_m = m \cdot p_{m(m,c)} - m \cdot d_{m(c)}$$

$$d_{m(c)} = \hat{d}_m [1 - \beta(c, c_c)] + \hat{k}l [1 - \beta(c, c_p)]$$

$$p_{b(c)} = \hat{p}_b \cdot \beta(c, c_a)$$

$$S_b = b \cdot m \cdot p_{b(c)} - b \cdot d_{b(p)}$$

$$d_{b(p)} = \hat{d}_b \cdot [1 - \beta(p_{sum}, p_{crit})] \quad (2.28)$$

$$\text{όπου} \quad p_{sum} = l \cdot P_l + m \cdot P_m$$

$$S_n = -(S_l + S_m + S_b + S_n) \quad (2.29)$$

$$S_c = p_{b(c)} b(c_v - c) - c[\widehat{d}_{cl} l + \widehat{d}_{cm} m] - \widehat{d}_{cp} m p_{m(m,c)} \quad (2.30)$$

Ισοζύγια ορμής:

$$0 = \nabla \cdot (l\sigma_l) + F_{ln} + F_{lm} + F_{lb} + P\nabla l + F_a$$

$$0 = \nabla \cdot (m\sigma_m) + F_{mn} + F_{ml} + F_{mb} + P\nabla m$$

$$0 = \nabla \cdot (b\sigma_b) + F_{bn} + F_{bl} + F_{bm} + P\nabla b \quad (2.31)$$

$$0 = \nabla \cdot (n\sigma_n) + F_{nl} + F_{nm} + F_{nb} + P\nabla n$$

όπου

$$F_{bl} = kbl(v_l - v_b)$$

$$F_{bm} = kbm(v_m - v_b) \quad (2.32)$$

$$F_{bn} = kbn(v_n - v_b)$$

$$\sigma_b = -P_b = -(P + D_b) \quad (2.33)$$

Απλοποίηση μαθηματικού μοντέλου

$$\frac{\partial l}{\partial t} + \nabla \cdot (l\vec{v}_l) + \frac{\partial m}{\partial t} + \nabla \cdot (m\vec{v}_m) + \frac{\partial b}{\partial t} + \nabla \cdot (b\vec{v}_b) + \frac{\partial n}{\partial t} + \nabla \cdot (n\vec{v}_n) = S_l + S_m + S_b + S_n$$

και

$$S_l + S_m + S_b + S_n = 0 \quad (2.34)$$

όπου

$$v_l(0, t) = v_m(0, t) = v_b(0, t) = v_n(0, t) = 0$$

$$\Rightarrow lv_l + mv_m + bv_b + nv_n = 0 \quad (2.35)$$

$$\Rightarrow v_b = -\frac{1}{\kappa} \left(\frac{\partial P}{\partial r} + \frac{D_b}{b} \frac{\partial b}{\partial r} \right)$$

Με αντίστοιχο τρόπο υπολογίζονται όλες οι ταχύτητες.

$$v_l = -\frac{1}{\kappa} \left(\frac{\partial P}{\partial r} + \frac{D_l}{l} \frac{\partial l}{\partial r} - \chi \frac{\partial a}{\partial r} \right) \quad (2.36)$$

$$v_m = -\frac{1}{\kappa} \left(\frac{\partial P}{\partial r} + \frac{D_m}{m} \frac{\partial m}{\partial r} \right)$$

$$v_n = -\frac{1}{\kappa} \left(\frac{\partial P}{\partial r} \right)$$

Ο υπολογισμός της πίεσης γίνεται ξανά αθροίζοντας τα ισοζύγια ορμής, έπειτα η σχέση για την πίεση που προκύπτει αντικαθίστανται στις σχέσεις ταχυτήτων και προκύπτει το τελικό σύστημα εξισώσεων.

$$\Rightarrow \frac{\partial P}{\partial r} = \chi l \frac{\partial a}{\partial r} - D_l \frac{\partial l}{\partial r} - D_m \frac{\partial m}{\partial r} - D_b \frac{\partial b}{\partial r} \quad (2.37)$$

Τελικό σύστημα εξισώσεων

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial l}{\partial t} &= \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{r^2}{k} \left(D_l (1-l) \frac{\partial l}{\partial r} - l D_m \frac{\partial m}{\partial r} - l D_b \frac{\partial b}{\partial r} - \chi l (1-l) \frac{\partial a}{\partial r} \right) \right] - l d_{l(c)} \\
 \frac{\partial m}{\partial t} &= \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{r^2}{k} \left(D_m (1-m) \frac{\partial m}{\partial r} - m D_l \frac{\partial l}{\partial r} - m D_b \frac{\partial b}{\partial r} + \chi l m \frac{\partial a}{\partial r} \right) \right] + m p_{m(m,c)} - m d_{m(c)} \\
 \frac{\partial b}{\partial t} &= \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{r^2}{k} \left(D_b (1-b) \frac{\partial b}{\partial r} - b D_l \frac{\partial l}{\partial r} - b D_m \frac{\partial m}{\partial r} + \chi l b \frac{\partial a}{\partial r} \right) \right] + m b p_{b(c)} - b d_{b(p_{sum})} \\
 \frac{\partial c}{\partial t} &= \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{r^2}{k} \left(D_c \frac{\partial c}{\partial r} \right) \right] + b p_{b(c)} (c_v - c) - c (\hat{d}_{cl} l + \hat{d}_{cm} m) - \hat{d}_{cp} m p_{m(m,c)} \\
 \frac{\partial a}{\partial t} &= \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{r^2}{k} \left(D_a \frac{\partial a}{\partial r} \right) \right] + [1 - \beta(c, c_p)] (\hat{p}_{al} l + \hat{p}_{am} m) - \lambda_a a
 \end{aligned} \tag{2.38}$$

$$\begin{aligned}
 v_l &= \frac{1}{k} \left(D_l \left(1 - \frac{1}{l} \right) \frac{\partial l}{\partial r} + D_m \frac{\partial m}{\partial r} + D_b \frac{\partial b}{\partial r} + (1-l) \chi \frac{\partial a}{\partial r} \right) \\
 v_m &= \frac{1}{k} \left(D_m \left(1 - \frac{1}{m} \right) \frac{\partial m}{\partial r} + D_l \frac{\partial l}{\partial r} + D_b \frac{\partial b}{\partial r} - \chi \frac{\partial a}{\partial r} \right) \\
 v_b &= \frac{1}{k} \left(D_b \left(1 - \frac{1}{b} \right) \frac{\partial b}{\partial r} + D_l \frac{\partial l}{\partial r} + D_m \frac{\partial m}{\partial r} - \chi \frac{\partial a}{\partial r} \right)
 \end{aligned} \tag{2.39}$$

$$v_l l + v_m m + v_b b + v_n n = 0$$

Αρχικές συνθήκες

$$\begin{aligned}
 b(r, t = 0) &= b_0 \\
 n(r, t = 0) &= 1 - m_0
 \end{aligned} \tag{2.40}$$

Συνοριακές συνθήκες

Στη φάση των αγγείων επιβάλλεται στην περιφέρεια του όγκου, $r = R$, συνθήκη Dirichlet. Στο κέντρο του όγκου όπου $r = 0$, επιβάλλεται σε όλες τις φάσεις Zero Flux συνθήκη. Επομένως,

$$b(r, t = 0) = b_{\infty}$$

$$\frac{\partial l}{\partial r} = \frac{\partial m}{\partial r} = \frac{\partial b}{\partial r} = \frac{\partial c}{\partial r} = \frac{\partial a}{\partial r} = 0 \quad r = 0 \quad (2.41)$$

2.3 Μονοδιάστατο μοντέλο ανάπτυξης όγκου με ανταγωνιστική δράση των μακροφάγων M_1 και M_2

Τα μακροφάγα όπως αναλύθηκε παραπάνω είναι κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που έλκονται από φλεγμονές. Στην περίπτωση καρκινικού όγκου, εντοπίζονται τα καρκινικά κύτταρα και τα σκοτώνουν. Ωστόσο, έχουν πολλαπλό φαινότυπο ο οποίος είναι και μεταβλητός. Μία από τις ιδιότητες των καρκινικών κυττάρων είναι να μεταβάλλουν τη δράση των μακροφάγων. Επομένως, από την αρχική τους αντικαρκινική δράση, υφίστανται μεταβολή πολικότητας (polarity shift) και συνεισφέρουν στην ανάπτυξη του καρκινικού όγκου[6].

Το επόμενο μοντέλο λοιπόν που εξετάζεται, είναι επίσης παρουσία αγγειακού συστήματος και ερευνάται το πώς τελικά επιδρά η παρουσία μακροφάγων στην ανάπτυξη ή την καταπολέμηση του καρκινικού όγκου. Τα μακροφάγα πλέον χωρίζονται σε δύο κατηγορίες. Υπάρχουν τα μακροφάγα με φαινότυπο M_1 , που εντοπίζουν τα καρκινικά κύτταρα και τα καταπολεμούν, και τα μακροφάγα με φαινότυπο M_2 που συνεισφέρουν στην ανάπτυξη του καρκινικού όγκου. Ωστόσο, αρχικά παρατηρούνται στο σύστημα μόνο μακροφάγα M_1 . Τα αρχικά μακροφάγα έχουν αντικαρκινική δράση, αλλά με την πάροδο του χρόνου προκύπτει η μεταβολή δράσης και εμφανίζονται πλέον και τα M_2 .

Για τη διαμόρφωση του τελικού συστήματος, ακολουθείται ίδια ακριβώς διαδικασία, προσθέτοντας μία ακόμα φάση, την l_2 η οποία συμβολίζει τα M_2 μακροφάγα. Αλλάζουν βέβαια οι όροι πηγής και των υπόλοιπων φάσεων παρουσία των μακροφάγων M_2 .

Συγκεκριμένα, τα M_1 δεν πεθαίνουν πλέον, αλλά μετατρέπονται σε μακροφάγα M_2 με ρυθμό μετατροπής πολικότητας p_{ol} (polarization shift) όταν η τιμή συγκέντρωσης οξυγόνου σε κάποια περιοχή πέσει κάτω από μία κρίσιμη τιμή. Η τιμή αυτή ορίζεται ίση με $c_p = 0.60$ σύμφωνα με τους Boemo et al [29]. Αντίστοιχα, τα M_2 παράγονται με ρυθμό p_{ol} , δεν προϋπάρχουν, αλλά και πεθαίνουν με ρυθμό d_l όταν το οξυγόνο πέσει κάτω από c_c . Ο ρόλος των M_2 , όπως αναφέρθηκε, είναι να συνεισφέρουν στην ανάπτυξη του καρκινικού όγκου. Άρα, συμμετέχουν στην μίτωση καρκινικών κυττάρων, κι επομένως στον ρυθμό πολλαπλασιασμού. Δεν έχουν κανένα ρόλο στην καταστροφή τους, αντίθετα με τα M_1 που εξακολουθούν να ενισχύουν τον ρυθμό θανάτωσής τους.

Εν αντιθέσει με τα M_1 , που δεν είχαν καμία συμμετοχή στην παραγωγή ή καταστροφή του αγγειακού συστήματος, τα M_2 συνεισφέρουν στον ρυθμό της αγγειογένεσης. Η απόφραξή τους εξακολουθεί να συμβαίνει αποκλειστικά λόγω της πίεσης που ασκούνται στα αγγεία από τις άλλες φάσεις. Το οξυγόνο πλέον θα καταναλώνεται και από τα δύο είδη μακροφάγων ενώ και το φαινόμενο της χημειοταξίας θα επιδρά στο μηχανισμό μεταφοράς και των δύο τύπων.

Ακολουθούν παρακάτω τα νέα ισοζύγια μάζας και ορμής, και αναλύονται οι νέοι όροι πηγής για κάθε φάση. Επιπλέον, σημειώνεται ότι ένα ποσοστό της μάζας του όγκου θα καταλαμβάνεται και από νέο τύπο μακροφάγων l_2 (M_2).

$$l_1(r,t) + l_2(r,t) + m(r,t) + b(r,t) + n(r,t) = 1 \quad (2.42)$$

Ισοζύγια μάζας:

$$\frac{\partial l_1}{\partial t} + \nabla \cdot (l_1 \vec{v}_{l_1}) = S_{l_1} \quad (2.43)$$

$$\frac{\partial l_2}{\partial t} + \nabla \cdot (l_2 \vec{v}_{l_2}) = S_{l_2}$$

Όροι πηγής:

$$S_{l_1} = -l_1 \cdot p_{ol(c)}, \quad \text{όπου } p_{ol(c)} = \hat{p}_{ol} [1 - \beta(c, c_p)] \quad (2.44)$$

$$S_{l_2} = l_1 \cdot p_{ol(c)} - l_2 \cdot d_{l(c)}, \quad \text{όπου } d_{l(c)} = \hat{d}_l [1 - \beta(c, c_c)] \quad (2.45)$$

$$S_m = m \cdot p_{m(c)} - m \cdot d_{m(c)} \quad (2.46)$$

$$p_{m(c)} = (\hat{p}_m + \hat{a} \cdot l_2) \beta(c, c_p) [1 - \beta(m, m_p)] \beta(b, b_p)$$

$$d_{m(c)} = \hat{d}_m [1 - \beta(c, c_c)] + \hat{k} l_1 [1 - \beta(c, c_p)]$$

$$S_b = b \cdot (m + l_2) \cdot p_{b(c)} - b \cdot d_{b(p)} \quad (2.47)$$

$$p_{b(c)} = \hat{p}_b \cdot \beta(c, c_a)$$

$$d_{b(p)} = \hat{d}_b \cdot [1 - \beta(p_{sum}, p_{crit})]$$

$$\text{όπου } p_{sum} = (l_1 + l_2) \cdot P_l + m \cdot P_m$$

$$S_n = -(S_{l_1} + S_{l_2} + S_m + S_b + S_n) \quad (2.48)$$

$$S_c = p_{b(c)}b(c_v - c) - c[\widehat{d}_{cl}(l_1 + l_2) + \widehat{d}_{cm}m] - \widehat{d}_{cp}mp_{m(m,c)} \quad (2.49)$$

$$S_a = [1 - \beta(c, c_c)](\widehat{p}_{al}(l_1 + l_2) + \widehat{p}_{am}m) - \lambda_a a \quad (2.50)$$

Ισοζύγια ορμής:

$$0 = \nabla \cdot (l_1 \sigma_{l1}) + F_{l1n} + F_{l1l2} + F_{l1m} + F_{l1b} + P \nabla l_1 + F_{a1}$$

$$0 = \nabla \cdot (l_2 \sigma_{l2}) + F_{l2n} + F_{l2l1} + F_{l2m} + F_{l2b} + P \nabla l_2 + F_{a2}$$

$$0 = \nabla \cdot (m \sigma_m) + F_{mn} + F_{ml1} + F_{ml2} + F_{mb} + P \nabla m \quad (2.51)$$

$$0 = \nabla \cdot (b \sigma_b) + F_{bn} + F_{bl1} + F_{bl2} + F_{bm} + P \nabla b$$

$$0 = \nabla \cdot (n \sigma_n) + F_{nl1} + F_{nl2} + F_{nm} + F_{nb} + P \nabla n$$

όπου

$$F_{l1l2} = kl_1 l_2 (v_{l2} - v_{l1})$$

$$F_{bl2} = kbl_2 (v_{l2} - v_b)$$

$$F_{ml2} = kml_2 (v_{l2} - v_m) \quad (2.52)$$

$$F_{nml2} = knl_2 (v_{l2} - v_n)$$

$$\sigma_b = -P_b = -(P + D_b) \quad (2.53)$$

Απλοποίηση μαθηματικού μοντέλου

$$\frac{\partial l_1}{\partial t} + \nabla \cdot (l_1 \vec{v}_{l_1}) + \frac{\partial l_2}{\partial t} + \nabla \cdot (l_2 \vec{v}_{l_2}) + \frac{\partial m}{\partial t} + \nabla \cdot (m \vec{v}_m) + \frac{\partial b}{\partial t} + \nabla \cdot (b \vec{v}_b) + \frac{\partial n}{\partial t} + \nabla \cdot (n \vec{v}_n) = S_{l_1} + S_{l_2} + S_m + S_b + S_n$$

και

$$S_{l_1} + S_{l_2} + S_m + S_b + S_n = 0$$

όπου

$$v_{l_1}(0, t) = v_{l_2}(0, t) = 0 \tag{2.54}$$

$$\Rightarrow l_1 v_{l_1} + l_2 v_{l_2} + m v_m + b v_b + n v_n = 0 \tag{2.55}$$

$$\frac{\partial P}{\partial r} l_2 + \frac{\partial l_2}{\partial r} D_{l_2} + k l_2 v_{l_2} = 0 \tag{2.56}$$

$$\Rightarrow v_{l_2} = -\frac{1}{\kappa} \left(\frac{\partial P}{\partial r} + \frac{D_{l_2}}{l_2} \frac{\partial l_2}{\partial r} - \chi \frac{\partial a}{\partial r} \right)$$

Με αντίστοιχο τρόπο υπολογίζονται όλες οι ταχύτητες.

$$v_{l_1} = -\frac{1}{\kappa} \left(\frac{\partial P}{\partial r} + \frac{D_{l_1}}{l_1} \frac{\partial l_1}{\partial r} - \chi \frac{\partial a}{\partial r} \right) \tag{2.57}$$

$$\Rightarrow \frac{\partial P}{\partial r} = \chi (l_1 + l_2) \frac{\partial a}{\partial r} - D_l \left(\frac{\partial l_1}{\partial r} + \frac{\partial l_2}{\partial r} \right) - D_m \frac{\partial m}{\partial r} - D_b \frac{\partial b}{\partial r} \tag{2.58}$$

Τελικό σύστημα εξισώσεων

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial l_1}{\partial t} &= \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{r^2}{k} \left(D_{l_1} (1-l_1) \frac{\partial l_1}{\partial r} - l_1 D_l \frac{\partial l_2}{\partial r} - l_1 D_m \frac{\partial m}{\partial r} - l_1 D_b \frac{\partial b}{\partial r} - \chi l_1 (1-l_1-l_2) \frac{\partial a}{\partial r} \right) \right] - l_1 p_{ol(c)} \\
 \frac{\partial l_2}{\partial t} &= \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{r^2}{k} \left(D_{l_2} (1-l_2) \frac{\partial l_2}{\partial r} - l_2 D_l \frac{\partial l_1}{\partial r} - l_2 D_m \frac{\partial m}{\partial r} - l_2 D_b \frac{\partial b}{\partial r} - \chi l_2 (1-l_1-l_2) \frac{\partial a}{\partial r} \right) \right] + l_1 p_{ol(c)} - l_2 d_{l(c)} \\
 \frac{\partial m}{\partial t} &= \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{r^2}{k} \left(D_m (1-m) \frac{\partial m}{\partial r} - m D_l \left(\frac{\partial l_1}{\partial r} + \frac{\partial l_2}{\partial r} \right) - m D_b \frac{\partial b}{\partial r} + \chi (l_1 + l_2) m \frac{\partial a}{\partial r} \right) \right] + m p_{m(m,c)} - m d_{m(c)} \\
 \frac{\partial b}{\partial t} &= \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{r^2}{k} \left(D_b (1-b) \frac{\partial b}{\partial r} - b D_l \left(\frac{\partial l_1}{\partial r} + \frac{\partial l_2}{\partial r} \right) - b D_m \frac{\partial m}{\partial r} + \chi (l_1 + l_2) b \frac{\partial a}{\partial r} \right) \right] + (m + l_2) b p_{b(c)} - b d_{b(p_{sum})} \\
 \frac{\partial c}{\partial t} &= \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{r^2}{k} \left(D_c \frac{\partial c}{\partial r} \right) \right] + b p_{b(c)} (c_v - c) - c (\hat{d}_{cl} (l_1 + l_2) + \hat{d}_{cm} m) - \hat{d}_{cp} m p_{m(m,c)} \\
 \frac{\partial a}{\partial t} &= \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{r^2}{k} \left(D_a \frac{\partial a}{\partial r} \right) \right] + [1 - \beta(c, c_p)] (\hat{p}_{al} (l_1 + l_2) + \hat{p}_{am} m) - \lambda_a a
 \end{aligned} \tag{2.59}$$

$$\begin{aligned}
 v_{l_1} &= \frac{1}{k} \left(D_l \left(1 - \frac{1}{l_1} \right) \frac{\partial l_1}{\partial r} + D_l \frac{\partial l_2}{\partial r} + D_m \frac{\partial m}{\partial r} + D_b \frac{\partial b}{\partial r} + (1-l_1-l_2) \chi \frac{\partial a}{\partial r} \right) \\
 v_{l_2} &= \frac{1}{k} \left(D_l \left(1 - \frac{1}{l_2} \right) \frac{\partial l_2}{\partial r} + D_l \frac{\partial l_1}{\partial r} + D_m \frac{\partial m}{\partial r} + D_b \frac{\partial b}{\partial r} + (1-l_1-l_2) \chi \frac{\partial a}{\partial r} \right) \\
 v_m &= \frac{1}{k} \left(D_m \left(1 - \frac{1}{m} \right) \frac{\partial m}{\partial r} + D_l \left(\frac{\partial l_1}{\partial r} + \frac{\partial l_2}{\partial r} \right) + D_b \frac{\partial b}{\partial r} - \chi \frac{\partial a}{\partial r} \right) \\
 v_b &= \frac{1}{k} \left(D_b \left(1 - \frac{1}{b} \right) \frac{\partial b}{\partial r} + D_l \left(\frac{\partial l_1}{\partial r} + \frac{\partial l_2}{\partial r} \right) + D_m \frac{\partial m}{\partial r} - \chi \frac{\partial a}{\partial r} \right)
 \end{aligned} \tag{2.60}$$

$$v_{l_1} l_1 + v_{l_2} l_2 + v_m m + v_b b + v_n n = 0$$

Αρχικές συνθήκες

$$\begin{aligned}l_1(r, t = 0) &= 0 \\l_2(r, t = 0) &= 0\end{aligned}\tag{2.61}$$

Συνοριακές συνθήκες

Στη φάση των μακροφάγων M_1 , των καρκινικών κυττάρων, των αγγείων και του οξυγόνου επιβάλλεται στην περιφέρεια του όγκου, $r = R$, συνθήκη Dirichlet, ενώ στη φάση του χημιοτακτικού παράγοντα επιβάλλεται συνθήκη Robin. Στο κέντρο του όγκου όπου $r = 0$, επιβάλλεται σε όλες τις φάσεις Zero Flux συνθήκη. Επομένως,

$$\begin{aligned}l_1 &= \frac{h_l}{h_l - v_{l1} + v_m} l_\infty \\m &= 1 - l_1 - \frac{h_n}{h_n - v_n + v_m} n_\infty\end{aligned}\tag{2.62}$$
$$\begin{aligned}r &= R(t) \\r &= 0\end{aligned}$$
$$\frac{\partial l_1}{\partial r} = \frac{\partial l_2}{\partial r} = \frac{\partial m}{\partial r} = \frac{\partial b}{\partial r} = \frac{\partial c}{\partial r} = \frac{\partial a}{\partial r} = 0$$

3 Μέθοδοι επίλυσης μαθηματικού μοντέλου

3.1 Η μέθοδος των Πεπερασμένων στοιχείων

Για την αριθμητική ανάλυση σύνθετων φυσικών προβλημάτων, που περιγράφονται με μερικές διαφορικές εξισώσεις, με τη χρήση σύγχρονων υπολογιστικών συστημάτων, χρησιμοποιούνται διάφορες αριθμητικές μέθοδοι. Αν και η διατύπωση των περισσότερων προβλημάτων είναι πλέον δυνατή, η εύρεση της ακριβούς λύσεως, απαιτεί ιδιαίτερο υπολογιστικό χρόνο. Γι' αυτό λοιπόν, αναπτύχθηκαν οι προσεγγιστικές μέθοδοι. Η μέθοδος των Πεπερασμένων Στοιχείων, πρόκειται για μία αριθμητική μέθοδο επίλυσης προβλημάτων συνοριακών τιμών, βασισμένη στις μεθόδους Rayleigh-Ritz [31] και σταθμισμένων υπολοίπων, δίνοντας αποτελέσματα ικανοποιητικής ακρίβειας.

Οι αρχές της μεθόδου Πεπερασμένων Στοιχείων, αναπτύχθηκαν το 1909 από τον Γερμανό μαθηματικό Ritz ενώ το 1915 μελετήθηκαν σε βάθος από τον Ρώσο μαθηματικό Galerkin. Ωστόσο, λόγω της απουσίας ηλεκτρονικού υπολογιστή, η μέθοδος δεν αναπτύχθηκε περαιτέρω αλλά ούτε και διαδόθηκε. Τα πρώτα ουσιαστικά βήματα έγιναν το 1941 όταν ο Hrenikoff επινόησε μία μέθοδο για την επίλυση προβλημάτων ελαστικότητας δύο διαστάσεων, προσεγγίζοντας το πεδίο με ισοδύναμες ράβδους και δοκούς [32]. Ακολούθησε το 1943, η θεωρία του Γερμανού μαθηματικού Courant αλλά δεν εφαρμόστηκε καθώς δεν υπήρχε ακόμα ο ηλεκτρονικός υπολογιστής [33]. Ακολούθησαν αρκετές δημοσιεύσεις, την περίοδο 1954-1960, όπως αυτές του I. Αργύρη και των συνεργατών του, καθώς και των Αμερικανών Turner, Clough, Martin και Top [34]. Η πρώτη επίσημη παρουσίαση της μεθόδου έγινε το 1960, από τους I. Αργύρη και Kelsey [35]. Η ονομασία «Μέθοδος Πεπερασμένων Στοιχείων» (Finite Element Method – F.E.M) χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά το 1960, από τον καθηγητή Clough του πανεπιστημίου Berkeley, και από τότε καθιερώθηκε.

Το πραγματικό χωρίο που περιγράφει το πρόβλημα, διαιρείται σε απλούστερα υποχωρία τα οποία συνδέονται σε έναν πεπερασμένο αριθμό κόμβων. Έτσι είναι δυνατή η ακριβής αναπαράσταση σύνθετης γεωμετρίας ακόμα και όταν υπάρχει ανομοιογένεια ιδιοτήτων του υλικού μέσου. Βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου των πεπερασμένων στοιχείων είναι ότι η μεταβολική διαμόρφωση των διαφορικών εξισώσεων (weak or variational formulation) συνδέεται άμεσα με τη διαμόρφωση του αριθμητικού προβλήματος.

3.2 Σταθμισμένα υπόλοιπα Galerkin και συναρτήσεις βάσεις

Με τη μέθοδο Πεπερασμένων στοιχείων γίνεται διακριτοποίηση του προβλήματος και προκύπτει ένα σύστημα αλγεβρικών εξισώσεων [36],[37]. Τα υποχωρία που προκύπτουν έπειτα από την διακριτοποίηση, περιγράφονται από τοπικές εξισώσεις. Η λύση της εξίσωσης u σε κάθε θέση του χωρίου, προσεγγίζεται από μία πεπερασμένη σειρά συναρτήσεων. Για την προσέγγιση της λύσης χρησιμοποιούνται κάποια πολυώνυμα, $1^{\text{ο}}$ ή $2^{\text{ο}}$ βαθμού συνήθως, που ονομάζονται *συναρτήσεις βάσεις* φ^i (*basis functions*). Ο αριθμός των συναρτήσεων που απαιτούνται είναι ίσος με N , τον αριθμό δηλαδή των κόμβων του χωρίου.

Στην εργασία αυτή, στο στοιχείο αναφοράς που είναι το μοναδιαίο $[0,1]$, οι συναρτήσεις βάσεις που χρησιμοποιήθηκαν, είναι τα παρακάτω πολυώνυμα β' βαθμού, με ξ τη χωρική μεταβλητή.

$$\begin{aligned}\phi_1 &= 1 - 3\xi + 2\xi^2 & \frac{d\phi_1}{d\xi} &= -3 + 4\xi \\ \phi_2 &= 4\xi - 4\xi^2 & \frac{d\phi_2}{d\xi} &= -4 + 8\xi \\ \phi_3 &= -\xi + 2\xi^2 & \frac{d\phi_3}{d\xi} &= -1 + 4\xi\end{aligned}\tag{3.1}$$

Ωστόσο η ανάλυση δεν γίνεται απευθείας στο μοναδιαίο στοιχείο. Αρχικά ορίζονται οι συναρτήσεις βάσης στα στοιχεία που προκύπτουν από την διακριτοποίηση του πλέγματος, και έπειτα ανάγονται οι τιμές στο στοιχείο αναφοράς, μέσω της ισοπαραμετρικής θεώρησης. Με τη διαδικασία της ισοπαραμετρικής απεικόνισης, γίνεται μετασχηματισμός των συντεταγμένων των κόμβων του υποχωρίου στις συντεταγμένες των κόμβων του συνολικού χωρίου και οι τοπικές εξισώσεις ανάγονται στο ολικό σύστημα.

Η ισοπαραμετρική θεώρηση βασίζεται στη θεώρηση ενός δευτέρου συστήματος συντεταγμένων, το οποίο ορίζεται στο *Καρτεσιανό σύστημα* (x) μέσω μίας απεικόνισης και ονομάζεται *φυσικό σύστημα* (ξ). Για την σύνδεση των συναρτήσεων μεταξύ των δύο συστημάτων, ορίζεται το Ιακωβιανό μητρώο, το οποίο εκφράζει την Ιακωβιανή της απεικόνισης.

$$x = \sum_{j=1}^N x_j \phi_j(\xi)\tag{3.2}$$

Οι εξισώσεις αυτές στην παρούσα εργασία σχηματίζονται μέσω της μεθόδου σταθμισμένων υπολοίπων *Galerkin* (*Galerkin method of weighted residuals*). Στη μέθοδο αυτή, γίνεται ολοκλήρωση του εσωτερικού γινομένου της αρχικής εξίσωσης με μία συνάρτηση βάσης. Οι διαφορικές εξισώσεις προσεγγίζονται μέσω συναρτήσεων γνωστού τύπου. Για την ελαχιστοποίηση του σφάλματος, απαιτείται το ολοκλήρωμα να ισούται με το μηδέν.

Το σύστημα εξισώσεων που θα προκύψει θα είναι σύστημα αλγεβρικών εξισώσεων για προβλήματα σε μόνιμη κατάσταση (*steady state*) ή σύστημα διαφορικών εξισώσεων για χρονικά μεταβαλλόμενα προβλήματα (*transient state*). Οι αλγεβρικές εξισώσεις επιλύονται με τη βοήθεια της γραμμικής άλγεβρας. Οι συνήθεις διαφορικές εξισώσεις επιλύονται με μεθόδους όπως οι Euler και Runge-Kutta, ενώ τα μη γραμμικά, που είναι αποτέλεσμα μη γραμμικών μερικών διαφορικών εξισώσεων, επιλύονται με τη βοήθεια επαναληπτικών μεθόδων, όπως η Newton-Raphson.

3.3 Υπολογισμός εξισώσεων διακριτοποίησης

Η διαδικασία επίλυσης με τη μέθοδο Πεπερασμένων Στοιχείων περιγράφεται συνοπτικά παρακάτω [37]:

Έστω ένα πρόβλημα συνοριακών τιμών του οποίου αναζητείται η λύση στο χωρίο D . Με L ορίζεται ένας διαφορικός συντελεστής, που δρα στη συνάρτηση u και f , μία γνωστή

συνάρτηση. Σε κάποιο υποσύνоро Γ_D υπάρχει συνθήκη *Dirichlet* και σε κάποιο άλλο Γ_N συνοριακή συνθήκη *Neumann*.

$$Lu - f = 0 \quad \text{στο} \quad D$$

$$u = u_0 \quad \text{σε} \quad \Gamma_D \in \partial D \quad (3.3)$$

$$\frac{\partial^m u}{\partial n^m} \quad \text{σε} \quad \Gamma_N \in \partial D$$

όπου m η τάξη της παραγώγου που εμφανίζεται στη γενικευμένη συνοριακή συνθήκη *Neumann*.

Πολλαπλασιάζοντας την (3.1) με κάποιο παράγοντα στάθμισης, που είναι οι ίδιες συναρτήσεις με τις συναρτήσεις βάσεις ϕ^i , και ολοκληρώνοντας το γινόμενο, προκύπτει το σταθμισμένο υπόλοιπο.

$$\int_D (Lu - f) \cdot \phi \, dx = 0 \Rightarrow$$

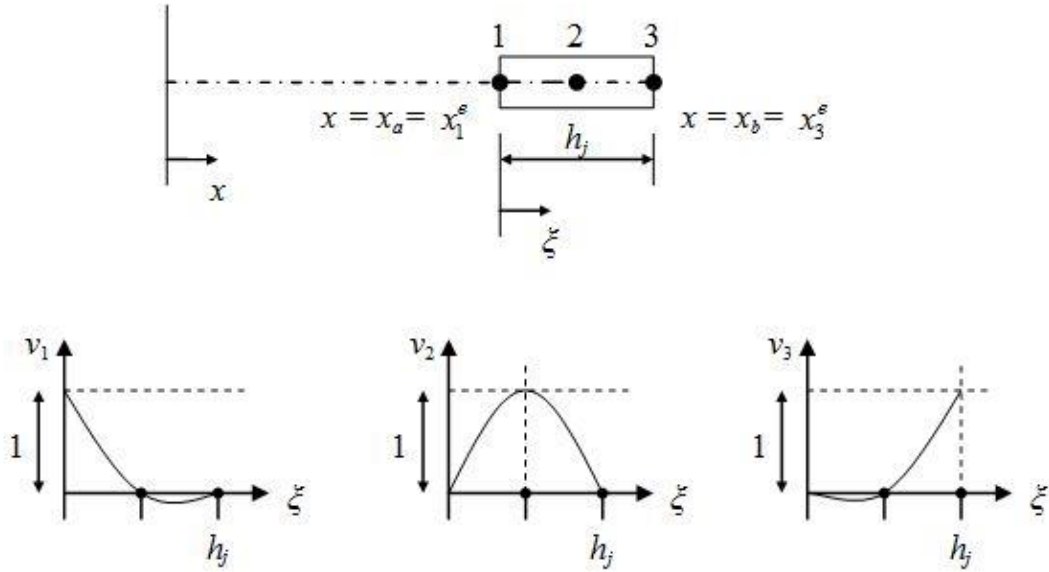
$$\int_D (Lu) \cdot \phi \, dx - \int_D f \cdot \phi \, dx = 0 \quad (3.4)$$

Μία ιδιότητα των συναρτήσεων βάσης είναι ότι παίρνουν μηδενικές τιμές σε όλους τους κόμβους, εκτός από έναν κόμβο k όπου εκεί παίρνουν τιμή ίση με τη μονάδα. Απεικονίζοντας τις συναρτήσεις βάσεις σε μονοδιάστατο χώρο, προκύπτει το παρακάτω σχήμα

$$\phi_j(x_k) = 1 \quad \text{όταν} \quad j = k$$

(3.5)

$$\phi_j(x_k) = 0 \quad \text{όταν} \quad j \neq k$$



Σχήμα 3.1 Τρικομβικό στοιχείο και συναρτήσεις βάσεις 2^{ου} βαθμού [36]

Στην περίπτωση που ο τελεστής \mathbf{L} είναι γραμμικός και η μεγαλύτερη τάξη διαφορίσης που εμφανίζεται είναι $m+1$, τότε ο \mathbf{L}_m είναι ο διαφορικός τελεστής που περιέχει όλους τους όρους διαφορίσης, εκτός της διαφορίσης $m+1$ τάξης. Έπειτα από κάποιους υπολογισμούς, προκύπτει η μεταβολική μορφή του προβλήματος.

$$\int_{\partial D} \frac{\partial^m u}{\partial n^m} \cdot \phi ds - \int_D \nabla^m u \cdot \nabla \phi dx + \int_D L_m u \phi dx - \int_D f \phi dx = 0 \quad (3.6)$$

$$\Rightarrow \int_{\partial D} g \cdot \phi ds - \int_D \nabla^m u \cdot \nabla \phi dx + \int_D L_m u \phi dx - \int_D f \phi dx = 0$$

Η λύση προσεγγίζεται από μία πεπερασμένη σειρά συναρτήσεων, ως γραμμικός συνδυασμός των συναρτήσεων βάσης:

$$u = \sum_{j=1}^N U_j \phi_j(x) \quad \text{και} \quad \frac{du}{dx} = \sum_{j=1}^N U_j \frac{d\phi_j}{dx} \quad (3.7)$$

όπου U είναι το διάνυσμα των τιμών της συνάρτησης u στους κόμβους.

Αντικαθιστώντας τη μορφή της λύσης, όπως προκύπτει στην (3.4), στη μεταβολική μορφή του προβλήματος (3.3), το πρόβλημα έχει ως εξής:

$$\Rightarrow \int_{\Gamma_N} g \cdot \phi_i ds - \sum_{j=1}^N U_j \int_D \nabla^m u \cdot \nabla \phi_j dx + \sum_{j=1}^N U_j \int_D L_m \phi_i \phi_j dx - \int_D f \phi_i dx = 0 \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (3.8)$$

Προκύπτει τελικά, ένα γραμμικό σύστημα της παρακάτω μορφής, το οποίο μπορεί πλέον να επιλυθεί κι έτσι να υπολογιστεί η προσεγγιστική λύση της u .

$$AU = b \quad (3.9)$$

$$A_{ij} = \int_D \nabla^m u \cdot \nabla \phi_j dx + \int_D L_m \phi_i \phi_j dx$$

όπου

$$(3.10)$$

$$b_i = \int_D f \phi_i dx = 0 - \int_{\Gamma_N} g \cdot \phi_i ds$$

3.4 Τελικό σύστημα εξισώσεων για υλοποίηση σε Matlab®

Καθένα από τα μαθηματικά μοντέλα διαφορικών εξισώσεων που διατυπώθηκαν στις προηγούμενες παραγράφους, θα διαμορφωθεί κατάλληλα ώστε να είναι δυνατή η επίλυσή τους με τη Μέθοδο των Πεπερασμένων Στοιχείων. Εφαρμόζονται τα βήματα που περιγράφηκαν προηγουμένως ώστε να διαμορφωθεί κατάλληλα το σύστημα εξισώσεων. Αφού οριστούν τα A_{ij} (μητρώο sk) και b (διάνυσμα), το σύστημα έχει έρθει σε κατάλληλη μορφή ώστε να μπορεί να επιλυθεί σε περιβάλλον Matlab®.

Σε καθεμία όμως περίπτωση, πρέπει να ληφθεί υπόψιν πως το χωρίο δεν έχει σταθερό σύνορο αλλά κινείται με την ταχύτητα που κινούνται τα καρκινικά κύτταρα v_m , με αποτέλεσμα η ακτίνα του όγκου να μεταβάλλεται ως προς το χρόνο. Για την μετατροπή του προβλήματος ελεύθερου συνόρου, σε πρόβλημα με σταθερό χωρίο και συγκεκριμένα στο $\rho = [0,1]$, γίνεται η κανονικοποίηση του ως προς την ακτίνα R . Εφαρμόζοντας τον κανόνα αλυσίδας, όπου $\frac{du}{dx} = \frac{du}{dy} \frac{dy}{dx}$, εκφράζεται πλέον όλο το σύστημα ως προς τη μεταβλητή ρ . Έτσι, έχουμε τις παρακάτω αλλαγές:

$$\rho = \frac{r}{R(t)} \Rightarrow r = \rho R(t) \quad \mu\epsilon \quad \rho \in [0,1] \quad (3.11)$$

$$u = \sum_{j=1}^N U_j \phi_j(x) \quad (3.12)$$

$$\frac{\partial u}{\partial r} = \frac{\partial u}{\partial \rho} \frac{\partial \rho}{\partial r} = \frac{\partial u}{\partial \rho} \frac{1}{R} \quad (3.13)$$

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\partial u}{\partial \rho} \left(-\frac{\rho}{R} \frac{dR}{dt} \right) \quad (3.14)$$

Οι τελικές διαφορικές εξισώσεις που προέκυψαν στα προηγούμενα μοντέλα, πολλαπλασιάζονται αρχικά με r^2 και έπειτα γίνονται αντικαταστάσεις των παραπάνω σχέσεων (3.15)-(3.12). Προκύπτει λοιπόν, νέο σύστημα εξισώσεων εκφρασμένο ως προς τη μεταβλητή ρ . Η διαδικασία γίνεται αναλυτικά για τη μεταβλητή 1, στην περίπτωση του μοντέλου χωρίς ανάπτυξη αγγειακού συστήματος. Για τις άλλες μεταβλητές όλων των μαθηματικών μοντέλων, για εξοικονόμηση παρατίθενται μόνο τα αποτελέσματα.

Μονοδιάστατο μοντέλο ανάπτυξης όγκου χωρίς ανάπτυξη αγγειακού συστήματος

$$r^2 \frac{\partial l}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{r^2}{k} \left(D_l(1-l) \frac{\partial l}{\partial r} - l D_m \frac{\partial m}{\partial r} - \chi l(1-l) \frac{\partial a}{\partial r} \right) \right] - l d_{l(c)}$$

$$r = \rho R$$

$$(\rho R)^2 \cdot \left\{ \frac{\partial l}{\partial t} + \frac{\partial l}{\partial \rho} \left(-\frac{\rho}{R} \frac{dR}{dt} \right) \right\} = \frac{1}{R} \frac{\partial}{\partial \rho} \left[\frac{(\rho R)^2}{k} \left(D_l(1-l) \frac{\partial l}{\partial \rho} \frac{1}{R} - l D_m \frac{\partial m}{\partial \rho} \frac{1}{R} - \chi l(1-l) \frac{\partial a}{\partial \rho} \frac{1}{R} \right) \right] - \rho^2 l d_{l(c)}$$

$$\div R^2$$

$$\rho^2 \frac{\partial l}{\partial t} - \frac{\rho^2}{R} \frac{\partial l}{\partial \rho} \left(\frac{\rho}{R} \frac{dR}{dt} \right) = \frac{1}{R^2} \frac{\partial}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_l(1-l) \frac{\partial l}{\partial \rho} - l D_m \frac{\partial m}{\partial \rho} - \chi l(1-l) \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] - \rho^2 l d_{l(c)}$$

$$\Rightarrow \rho^2 \frac{\partial l}{\partial t} = \frac{1}{R^2} \frac{\partial}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_l(1-l) \frac{\partial l}{\partial \rho} - l D_m \frac{\partial m}{\partial \rho} - \chi l(1-l) \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] - \rho^2 l d_{l(c)} + \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial l}{\partial \rho}$$

$$\Rightarrow \int_0^R \rho^2 \phi_i \sum \left(\frac{dl_j}{dt} \right) \phi_j d\rho = -\frac{1}{R^2} \int_0^R \frac{\partial \phi_i}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_l(1-l) \frac{\partial l}{\partial \rho} - l D_m \frac{\partial m}{\partial \rho} - \chi l(1-l) \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] d\rho + \dots$$

$$\dots + \frac{1}{R^2} \left| \phi_i \left\{ \frac{\rho^2}{k} \left(D_l(1-l) \frac{\partial l}{\partial \rho} - l D_m \frac{\partial m}{\partial \rho} - \chi l(1-l) \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right\} \right|_0^R - \int_0^R \rho^2 l d_{l(c)} \phi_i d\rho + \int_0^R \phi_i \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial l}{\partial \rho} d\rho$$

Επιβολή συνοριακών συνθηκών

$$\text{Dirichlet condition: } \phi_i = 0 \quad \rho = 0$$

$$\text{Zero-flux condition: } \frac{\partial l}{\partial \rho} = \frac{\partial m}{\partial \rho} = \frac{\partial c}{\partial \rho} = \frac{\partial a}{\partial \rho} = 0 \quad \rho = R$$

$$\Rightarrow \frac{1}{R^2} \left| \phi_i \left\{ \frac{\rho^2}{k} \left(D_l(1-l) \frac{\partial l}{\partial \rho} - l D_m \frac{\partial m}{\partial \rho} - \chi l(1-l) \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right\} \right|_0^R = 0$$

Άρα,

$$\int_0^R \rho^2 \phi_i \sum \left(\frac{dl_j}{dt} \right) \phi_j d\rho = -\frac{1}{R^2} \int_0^R \frac{\partial \phi_i}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_l(1-l) \frac{\partial l}{\partial \rho} - l D_m \frac{\partial m}{\partial \rho} - \chi l(1-l) \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] d\rho - \int_0^R \rho^2 l d_{l(c)} \phi_i d\rho + \int_0^R \phi_i \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial l}{\partial \rho} d\rho$$

$$v_l = \frac{1}{k} \left(D_l \left(1 - \frac{1}{l} \right) \frac{1}{R} \frac{\partial l}{\partial \rho} + D_m \frac{1}{R} \frac{\partial m}{\partial \rho} + (1-l) \chi \frac{1}{R} \frac{\partial a}{\partial \rho} \right)$$

\Rightarrow

$$v_l = \frac{1}{kR} \left(D_l \left(1 - \frac{1}{l} \right) \frac{\partial l}{\partial \rho} + D_m \frac{\partial m}{\partial \rho} + (1-l) \chi \frac{\partial a}{\partial \rho} \right)$$

$$\rho^2 \frac{\partial m}{\partial t} = \frac{1}{R^2} \frac{\partial}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_m (1-m) \frac{\partial m}{\partial \rho} - m D_l \frac{\partial l}{\partial \rho} + \chi l m \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] + \rho^2 \cdot (m p_{m(c)} - m d_{m(c)}) + \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial m}{\partial \rho} \Rightarrow$$

$$\int_0^R \rho^2 \phi_i \sum \frac{d m_j}{dt} \phi_j d\rho = - \frac{1}{R^2} \int_0^R \frac{\partial \phi_i}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_m (1-m) \frac{\partial m}{\partial \rho} - m D_l \frac{\partial l}{\partial \rho} + \chi l m \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] d\rho + \dots +$$

$$\int_0^R \phi_i \rho^2 \cdot (m p_{m(c)} - m d_{m(c)}) d\rho + \int_0^R \phi_i \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial m}{\partial \rho} d\rho$$

$$\rho^2 \frac{\partial c}{\partial t} = \frac{1}{R^2} \frac{\partial}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_c \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) \right] + \rho^2 \cdot \left(-c(\hat{d}_{cl} l + \hat{d}_{cm} m) - \hat{d}_{cp} m p_{m(c)} \right) + \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial c}{\partial \rho} \Rightarrow$$

$$\int_0^R \rho^2 \phi_i \sum \frac{d c_j}{dt} \phi_j d\rho = - \frac{1}{R^2} \int_0^R \frac{\partial \phi_i}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_c \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) \right] d\rho + \int_0^R \phi_i \rho^2 \cdot \left(-c(\hat{d}_{cl} l + \hat{d}_{cm} m) - \hat{d}_{cp} m p_{m(c)} \right) d\rho + \dots$$

$$\dots + \int_0^R \phi_i \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial c}{\partial \rho} d\rho$$

$$\rho^2 \frac{\partial a}{\partial t} = \frac{1}{R^2} \frac{\partial}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_a \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] + (\rho R)^2 \cdot [1 - \beta(c, c_p)] (\hat{p}_{al} l + \hat{p}_{am} m) - \rho^2 \cdot \lambda_a a + \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial a}{\partial \rho} \Rightarrow$$

$$\int_0^R \rho^2 \phi_i \sum \frac{d \alpha_j}{dt} \phi_j d\rho = - \frac{1}{R^2} \int_0^R \frac{\partial \phi_i}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_a \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] d\rho + \int_0^R \phi_i \rho^2 \cdot \left(\rho^2 \cdot [1 - \beta(c, c_p)] (\hat{p}_{al} l + \hat{p}_{am} m) - \rho^2 \cdot \lambda_a a \right) d\rho + \dots$$

$$\dots + \int_0^R \phi_i \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial \alpha}{\partial \rho} d\rho$$

$$\frac{dR}{dt} = v_m(R, t)$$

$$v_m = \frac{1}{kR} \left(D_m \left(1 - \frac{1}{m} \right) \frac{\partial m}{\partial \rho} + D_l \frac{\partial l}{\partial \rho} - \chi \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \quad (3.16)$$

Μονοδιάστατο μοντέλο ανάπτυξης όγκου με ανάπτυξη αγγειακού συστήματος

$$\rho^2 \frac{\partial l}{\partial t} = \frac{1}{R^2} \frac{\partial}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_l(1-l) \frac{\partial l}{\partial \rho} - l D_m \frac{\partial m}{\partial \rho} - l D_b \frac{\partial b}{\partial \rho} - \chi l(1-l) \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] - (\rho R)^2 l d_{l(c)} + \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial l}{\partial \rho}$$

$$\int_0^P \rho^2 \phi_i \sum \frac{dl_j}{dt} d\rho = -\frac{1}{R^2} \int_0^R \frac{\partial \phi_i}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_l(1-l) \frac{\partial l}{\partial \rho} - l D_m \frac{\partial m}{\partial \rho} - l D_b \frac{\partial b}{\partial \rho} - \chi l(1-l) \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] d\rho - \int_0^R \phi_i \rho^2 l d_{l(c)} d\rho + \dots$$

$$\dots + \int_0^R \phi_i \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial l}{\partial \rho} d\rho$$

$$\rho^2 \frac{\partial m}{\partial t} = \frac{1}{R^2} \frac{\partial}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_m(1-m) \frac{\partial m}{\partial \rho} - m D_l \frac{\partial l}{\partial \rho} - m D_b \frac{\partial b}{\partial \rho} + \chi l m \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] + \rho^2 (m p_{m(c)} - m d_{m(c)}) + \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial m}{\partial \rho}$$

$$\int_0^P \rho^2 \phi_i \sum \frac{dm_j}{dt} d\rho = -\frac{1}{R^2} \int_0^R \frac{\partial \phi_i}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_m(1-m) \frac{\partial m}{\partial \rho} - m D_l \frac{\partial l}{\partial \rho} - m D_b \frac{\partial b}{\partial \rho} + \chi l m \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] d\rho + \int_0^R \phi_i \rho^2 (m p_{m(c)} - m d_{m(c)}) d\rho + \dots$$

$$\dots + \int_0^R \phi_i \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial m}{\partial \rho} d\rho$$

$$\rho^2 \frac{\partial b}{\partial t} = \frac{1}{R^2} \frac{\partial}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_b(1-b) \frac{\partial b}{\partial \rho} - b D_l \frac{\partial l}{\partial \rho} - b D_m \frac{\partial m}{\partial \rho} + \chi l b \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] + \rho^2 (m b p_{b(c)} - b d_{b(p_{sum})}) + \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial b}{\partial \rho}$$

$$\int_0^P \rho^2 \phi_i \sum \frac{db_j}{dt} d\rho = -\frac{1}{R^2} \int_0^R \frac{\partial \phi_i}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_b(1-b) \frac{\partial b}{\partial \rho} - b D_l \frac{\partial l}{\partial \rho} - b D_m \frac{\partial m}{\partial \rho} + \chi l b \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] d\rho + \int_0^R \phi_i \rho^2 (m b p_{b(c)} - b d_{b(p_{sum})}) d\rho + \dots$$

$$\dots + \int_0^R \phi_i \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial b}{\partial \rho} d\rho$$

$$\rho^2 \frac{\partial c}{\partial t} = \frac{1}{R^2} \frac{\partial}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_c \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) \right] + \rho^2 (b p_{b(c)} (c_v - c) - c (\hat{d}_{cl} l + \hat{d}_{cm} m) - \hat{d}_{cp} m p_{m(c)}) + \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial c}{\partial \rho}$$

$$\int_0^P \rho^2 \phi_i \sum \frac{dc_j}{dt} d\rho = -\frac{1}{R^2} \int_0^R \frac{\partial \phi_i}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_c \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) \right] d\rho + \int_0^R \phi_i \rho^2 (b p_{b(c)} (c_v - c) - c (\hat{d}_{cl} l + \hat{d}_{cm} m) - \hat{d}_{cp} m p_{m(c)}) d\rho + \dots$$

$$\dots + \int_0^R \phi_i \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial c}{\partial \rho} d\rho$$

$$\rho^2 \frac{\partial a}{\partial t} = \frac{1}{R^2} \frac{\partial}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_a \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] + \rho^2 \left([1 - \beta(c, c_p)] (\hat{p}_{al} l + \hat{p}_{am} m) \right) - \rho^2 (\lambda_\alpha \alpha) + \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial a}{\partial \rho}$$

$$\int_0^P \rho^2 \phi_t \sum \frac{da_j}{dt} d\rho = -\frac{1}{R^2} \int_0^R \frac{\partial \phi_t}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_a \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] d\rho + \int_0^R \phi_t \rho^2 [1 - \beta(c, c_p)] (\hat{p}_{al} l + \hat{p}_{am} m) d\rho - \int_0^R \phi_t \rho^2 (\lambda_\alpha \alpha) d\rho + \dots$$

$$\dots + \int_0^R \phi_t \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial a}{\partial \rho} d\rho$$

$$\frac{dR}{dt} = v_m(R, t)$$

$$v_l = \frac{1}{kR} \left(D_l \left(1 - \frac{1}{l} \right) \frac{\partial l}{\partial \rho} + D_m \frac{\partial m}{\partial \rho} + D_b \frac{\partial b}{\partial \rho} + (1-l) \chi \frac{\partial a}{\partial \rho} \right)$$

$$v_m = \frac{1}{kR} \left(D_m \left(1 - \frac{1}{m} \right) \frac{\partial m}{\partial \rho} + D_l \frac{\partial l}{\partial \rho} + D_b \frac{\partial b}{\partial \rho} - \chi \frac{\partial a}{\partial \rho} \right)$$

(3.17)

$$v_b = \frac{1}{kR} \left(D_b \left(1 - \frac{1}{b} \right) \frac{\partial b}{\partial \rho} + D_l \frac{\partial l}{\partial \rho} + D_m \frac{\partial m}{\partial \rho} - \chi \frac{\partial a}{\partial \rho} \right)$$

$$v_l l + v_m m + v_b b + v_n n = 0$$

Μονοδιάστατο μοντέλο ανάπτυξης όγκου με ανταγωνιστική δράση των μακροφάγων M₁ και M₂

$$\rho^2 \frac{\partial l_1}{\partial t} = \frac{1}{R^2} \frac{\partial}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_{l_1}(1-l_1) \frac{\partial l_1}{\partial \rho} - l_1 D_l \frac{\partial l_2}{\partial \rho} - l_1 D_m \frac{\partial m}{\partial \rho} - l_1 D_b \frac{\partial b}{\partial \rho} - \chi l_1(1-l_1-l_2) \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] + \dots$$

$$\dots - \rho^2 l_1 p_{ol(c)} + \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial l_1}{\partial \rho}$$

$$\int_0^R \rho^2 \phi_i \sum \frac{dl_{1j}}{dt} d\rho = -\frac{1}{R^2} \int_0^R \frac{\partial \phi_i}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_{l_1}(1-l_1) \frac{\partial l_1}{\partial \rho} - l_1 D_l \frac{\partial l_2}{\partial \rho} - l_1 D_m \frac{\partial m}{\partial \rho} - l_1 D_b \frac{\partial b}{\partial \rho} - \chi l_1(1-l_1-l_2) \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] d\rho + \dots$$

$$\dots - \int_0^R \phi_i \rho^2 l_1 p_{ol(c)} d\rho + \int_0^R \phi_i \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial l_1}{\partial \rho} d\rho$$

$$\frac{\partial l_2}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_{l_2}(1-l_2) \frac{\partial l_2}{\partial \rho} - l_2 D_l \frac{\partial l_1}{\partial \rho} - l_2 D_m \frac{\partial m}{\partial \rho} - l_2 D_b \frac{\partial b}{\partial \rho} - \chi l_2(1-l_1-l_2) \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] + \dots$$

$$\dots + \rho^2 (l_1 p_{ol(c)} - l_2 d_{l(c)}) + \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial l_2}{\partial \rho}$$

$$\int_0^R \rho^2 \phi_i \sum \frac{dl_{2j}}{dt} d\rho = -\frac{1}{R^2} \int_0^R \frac{\partial \phi_i}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_{l_2}(1-l_2) \frac{\partial l_2}{\partial \rho} - l_2 D_l \frac{\partial l_1}{\partial \rho} - l_2 D_m \frac{\partial m}{\partial \rho} - l_2 D_b \frac{\partial b}{\partial \rho} - \chi l_2(1-l_1-l_2) \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] d\rho + \dots$$

$$\dots - \int_0^R \phi_i \rho^2 (l_1 p_{ol(c)} - l_2 d_{l(c)}) d\rho + \int_0^R \phi_i \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial l_2}{\partial \rho} d\rho$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_m(1-m) \frac{\partial m}{\partial \rho} - m D_l \left(\frac{\partial l_1}{\partial \rho} + \frac{\partial l_2}{\partial \rho} \right) - m D_b \frac{\partial b}{\partial \rho} + \chi (l_1 + l_2) m \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] + \dots$$

$$\dots + \rho^2 (m p_{m(c)} - m d_{m(c)}) + \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial m}{\partial \rho}$$

$$\int_0^R \rho^2 \phi_i \sum \frac{dm_j}{dt} d\rho = -\frac{1}{R^2} \int_0^R \frac{\partial \phi_i}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_m(1-m) \frac{\partial m}{\partial \rho} - m D_l \left(\frac{\partial l_1}{\partial \rho} + \frac{\partial l_2}{\partial \rho} \right) - m D_b \frac{\partial b}{\partial \rho} + \chi (l_1 + l_2) m \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] d\rho + \dots$$

$$\dots - \int_0^R \phi_i \rho^2 (m p_{m(c)} - m d_{m(c)}) d\rho + \int_0^R \phi_i \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial m}{\partial \rho} d\rho -$$

$$\frac{\partial b}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_b (1-b) \frac{\partial b}{\partial \rho} - b D_l \left(\frac{\partial l_1}{\partial \rho} + \frac{\partial l_2}{\partial \rho} \right) - b D_m \frac{\partial m}{\partial \rho} + \chi (l_1 + l_2) b \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] + \dots$$

$$\dots + \rho^2 \left[(m + l_2) b p_{b(c)} - b d_{b(p_{sum})} \right] + \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial b}{\partial \rho}$$

$$\int_0^R \rho^2 \phi_i \sum \frac{db_j}{dt} d\rho = -\frac{1}{R^2} \int_0^R \frac{\partial \phi_i}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_b (1-b) \frac{\partial b}{\partial \rho} - b D_l \left(\frac{\partial l_1}{\partial \rho} + \frac{\partial l_2}{\partial \rho} \right) - b D_m \frac{\partial m}{\partial \rho} + \chi (l_1 + l_2) b \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] d\rho + \dots$$

$$\dots - \int_0^R \phi_i \rho^2 \left[(m + l_2) b p_{b(c)} - b d_{b(p_{sum})} \right] d\rho + \int_0^R \phi_i \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial b}{\partial \rho} d\rho$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_c \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) \right] + \rho^2 \left[b p_{b(c)} (c_v - c) - c (\bar{d}_{cl} (l_1 + l_2) + \bar{d}_{cm} m) - \bar{d}_{cp} m p_{m(c)} \right] + \dots$$

$$\dots + \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial c}{\partial \rho}$$

$$\int_0^R \rho^2 \phi_i \sum \frac{dc_j}{dt} d\rho = -\frac{1}{R^2} \int_0^R \frac{\partial \phi_i}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_c \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) \right] d\rho - \int_0^R \phi_i \rho^2 \left[b p_{b(c)} (c_v - c) - c (\bar{d}_{cl} (l_1 + l_2) + \bar{d}_{cm} m) - \bar{d}_{cp} m p_{m(c)} \right] d\rho + \dots$$

$$\dots + \int_0^R \phi_i \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial c}{\partial \rho} d\rho$$

$$\frac{\partial a}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_a \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \right] + \rho^2 \left[1 - \beta(c, c_p) \right] (\bar{p}_{al} (l_1 + l_2) + \bar{p}_{am} m) - \rho^2 \lambda_a a + \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial a}{\partial \rho}$$

$$\int_0^R \rho^2 \phi_i \sum \frac{d\alpha_j}{dt} d\rho = -\frac{1}{R^2} \int_0^R \frac{\partial \phi_i}{\partial \rho} \left[\frac{\rho^2}{k} \left(D_c \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) \right] d\rho - \int_0^R \phi_i \rho^2 \left[1 - \beta(c, c_p) \right] (\bar{p}_{al} (l_1 + l_2) + \bar{p}_{am} m) d\rho + \dots$$

$$\dots - \int_0^R \phi_i \rho^2 \lambda_a a d\rho + \int_0^R \phi_i \frac{\rho^3}{R} \frac{dR}{dt} \frac{\partial a}{\partial \rho} d\rho$$

$$\frac{dR}{dt} = v_m(R, t)$$

$$v_{l_1} = \frac{1}{kR} \left(D_l \left(1 - \frac{1}{l_1} \right) \frac{\partial l_1}{\partial \rho} + D_l \frac{\partial l_2}{\partial \rho} + D_m \frac{\partial m}{\partial \rho} + D_b \frac{\partial b}{\partial \rho} + (1 - l_1 - l_2) \chi \frac{\partial a}{\partial \rho} \right)$$

$$v_{l_2} = \frac{1}{kR} \left(D_l \left(1 - \frac{1}{l_2} \right) \frac{\partial l_2}{\partial \rho} + D_l \frac{\partial l_1}{\partial \rho} + D_m \frac{\partial m}{\partial \rho} + D_b \frac{\partial b}{\partial \rho} + (1 - l_1 - l_2) \chi \frac{\partial a}{\partial \rho} \right)$$

$$v_m = \frac{1}{kR} \left(D_m \left(1 - \frac{1}{m} \right) \frac{\partial m}{\partial \rho} + D_l \left(\frac{\partial l_1}{\partial \rho} + \frac{\partial l_2}{\partial \rho} \right) + D_b \frac{\partial b}{\partial \rho} - \chi \frac{\partial a}{\partial \rho} \right) \quad (3.18)$$

$$v_b = \frac{1}{kR} \left(D_b \left(1 - \frac{1}{b} \right) \frac{\partial b}{\partial \rho} + D_l \left(\frac{\partial l_1}{\partial \rho} + \frac{\partial l_2}{\partial \rho} \right) + D_m \frac{\partial m}{\partial \rho} - \chi \frac{\partial a}{\partial \rho} \right)$$

$$v_{l_1} l_1 + v_{l_2} l_2 + v_m m + v_b b + v_n n = 0$$

3.5 Επιλύτες συνήθων διαφορικών εξισώσεων Matlab®

Στα πλαίσια τη εργασίας, για την επίλυση του συστήματος εξισώσεων που περιγράφουν τα παραπάνω μαθηματικά μοντέλα, συντάχθηκαν οι απαραίτητοι αλγόριθμοι σε περιβάλλον Matlab®. Η επιλογή Matlab® έγινε καθώς διαθέτει έτοιμες βιβλιοθήκες με προηγμένους επιλύτες συνήθων διαφορικών εξισώσεων, παρέχει ευκολία χρήσης και καλού συντακτικού αλλά και τη δυνατότητα άμεσου εντοπισμού λαθών. Επιπλέον, δίνει τη δυνατότητα εικονικής αποτύπωσης των αποτελεσμάτων. Παρακάτω παρουσιάζεται συνοπτικά η διαδικασία με την οποία επιλύθηκαν τα μοντέλα ανάπτυξης καρκινικών όγκων.

Αρχικά, ορίζεται το μονοδιάστατο χωρίο μοντελοποίησης του καρκινικού όγκου. Λόγω της παραδοχής σφαιρικής συμμετρίας του σφαιρικού όγκου, η προσομοίωση γίνεται σε μία διάσταση, την ακτινική διεύθυνση. Το σύστημα που επιλύεται, πρέπει θα έχει τη μορφή σύμφωνα με την (3.7), $M(t,y)\{u'\} = f(t,y)$. Το M, δίνεται μέσω της *function* *sk*, και περιλαμβάνει τους συντελεστές των άγνωστων τιμών (*mass matrix*). Το δεξί μέλος *f*, είναι ένα διάνυσμα που περιέχει όλες τις γνωστές εκφράσεις της εξίσωσης.

Αφού λοιπόν έρθει στην παραπάνω μορφή το σύστημα, επιλύονται οι χρονικές παράγωγοι των μεταβλητών και δίνονται οι τιμές τους σε κάθε κόμβο. Η επίλυση διαφορικών εξισώσεων στο Matlab® πραγματοποιείται με τη βοήθεια έτοιμων επιλυτών διαφορικών εξισώσεων που ανήκουν στη βιβλιοθήκη των *ode solvers* [38]. Η εξέλιξη του όγκου να σημειωθεί πως είναι ένα δυναμικό ως προς το χρόνο φαινόμενο. Οι επιλύτες, εκτελούν την ολοκλήρωση εξισώσεων της παραπάνω μορφής, από τη χρονική στιγμή $t = 0$ έως μία δοθείσα από τον χρήστη χρονική στιγμή t . Αφού εξετάστηκαν πιθανοί επιλύτες, έγινε επιλογή του *ode15s* καθώς παρατηρήθηκε πιο γρήγορη σύγκλιση λύσης αλλά και σταθερότητα λύσεων. Συγκεκριμένα, ο *ode15s* δέχεται ως ορίσματα τις χρονικές διαφορικές εξισώσεις, το χρονικό διάστημα επίλυσης και τις αρχικές συνθήκες, και επιστρέφει τον πίνακα $[t,u]$. Η μεταβλητή t να περιέχει τις χρονικές στιγμές στις οποίες υπολογίζονται οι λύσεις u .

Το αρχικό χωρίο διακριτοποιείται σε επιμέρους τμήματα, που ονομάζονται στοιχεία και ορίζονται στο $[0, 1]$, δημιουργώντας ένα πλέγμα. Η διακριτοποίηση εκτελείται μέσω της *function discretization* (βλ. Παράρτημα Α) κατά την οποία το αρχικό χωρίο διακριτοποιείται σε επιμέρους στοιχεία πλήθους N , που ενώνονται μεταξύ τους σε σημεία που ονομάζονται κόμβοι στοιχείου. Στους κόμβους είναι γνωστές οι τιμές των συναρτήσεων κα ζητείται η τιμή της άγνωστης συνάρτησης στο εσωτερικό κάθε στοιχείου.

Οι άγνωστες αυτές τιμές προσεγγίζονται με τη βοήθεια των συναρτήσεων βάσης.

$$u = \sum_{j=1}^N U_j \phi_j(x) \quad (3.19)$$

Οι συναρτήσεις βάσεις που χρησιμοποιήθηκαν στην εργασία είναι πολυώνυμα β' βαθμού και καλούνται μέσω της *function tsfun* (βλ. Παράρτημα). Συγκεκριμένα, σε κάθε στοιχείο ορίζονται 3 κόμβοι, άρα και 3 συναρτήσεις βάσεις.

Το δεξί μέλος της εξίσωσης προς επίλυση, περιέχει όλες τις γνωστές εκφράσεις της εξίσωσης. Διαμορφώνεται λοιπόν ένα διάνυσμα $\{rhs\}$, διάστασης $M * nnx$, όπου M το πλήθος φάσεων του μοντέλου και nnx ο αριθμός των κόμβων. Το διάνυσμα rhs , είναι της μορφής (3.8), και αποτελείται από τα σταθμισμένα υπόλοιπα των διαφορικών εξισώσεων. Τα σταθμισμένα αυτά υπόλοιπα, περιέχουν τιμές των χωρικών παραγώγων των μεταβλητών. Ο υπολογισμός των παραπάνω, γίνεται με αριθμητική ολοκλήρωση, καθώς η αναλυτική δεν είναι πάντα δυνατή.

Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι αριθμητικής ολοκλήρωσης, όπως η ολοκλήρωση *Newton-Cotes* και η ολοκλήρωση *Gauss*. Εν προκειμένω επιλέχθηκε η μέθοδος ολοκλήρωσης *Gauss*. Πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι η επιλογή των σημείων υπολογισμού της συνάρτησης f είναι τυχαία και έτσι είναι δυνατή η βελτίωση της ακρίβειας αλλάζοντας τα σημεία αυτά. Προσδιορίζονται οι θέσεις g_{pi} , με τους αντίστοιχους συντελεστές βάρους w_{gpi} , για αριθμό σημείων $n=1\div 3$, καθώς χρησιμοποιούνται 3-κομβικά στοιχεία. Η αριθμητική ολοκλήρωση γίνεται στο $[0, 1]$. Οι υπολογισμοί αυτοί γίνονται μέσω της *function residuals* (Βλ. Παράρτημα)..

Έπειτα, απαιτείται ο υπολογισμός των ταχυτήτων και της πίεσης σε κάθε στοιχείο. Με γνωστές τις τιμές των μεταβλητών στους κόμβους $[0, 0.5, 1]$, γίνεται αριθμητική προσέγγιση της τιμής των παραγώγων, και έπειτα αντικαθίστανται στις αλγεβρικές σχέσεις ταχυτήτων και πίεσης. Για την υλοποίηση των παραπάνω, καλούνται οι *function velocities* και *function pressure* (Βλ. Παράρτημα). .

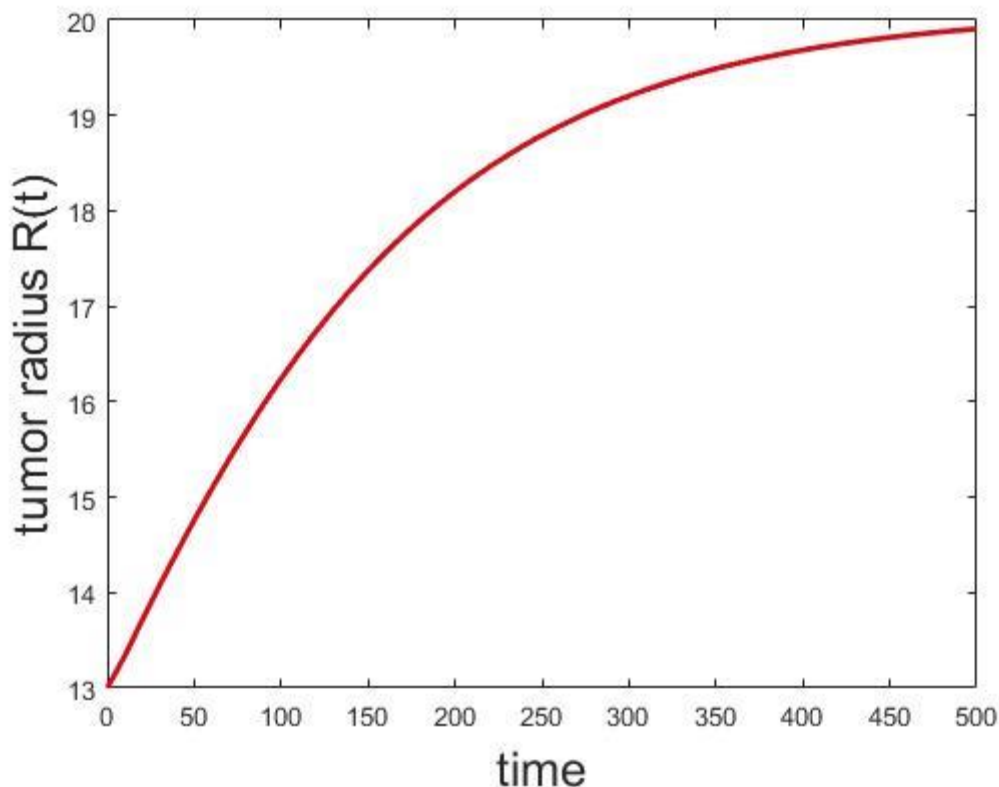
Η άγνωστη λοιπόν συνάρτηση κάθε κόμβου j , ορίζεται στη *function f* όπου επιβάλλονται και οι *Dirichlet* συνοριακές συνθήκες του προβλήματος. Ολοκληρώνεται λοιπόν η προετοιμασία, δίνοντας ως ορίσματα τον επιθυμητό αριθμό των στοιχείων διακριτοποίησης και το επιθυμητό χρονικό διάστημα εξέλιξης του φαινομένου. Σε αυτήν, περιέχονται οι απαραίτητες τιμές παραμέτρων, συνοριακών και αρχικών τιμών, καλούνται όλες οι προηγούμενες *functions* και διαμορφώνεται κατάλληλα το σύστημα, ώστε να επιλυθεί με τη βοήθεια του *ode solver*, δίνοντας την τιμή των μεταβλητών σε κάθε κόμβο για κάθε χρονικό βήμα t . Για τις φάσεις των μακροφάγων M1, των καρκινικών κυττάρων, των αγγείων καθώς και του οξυγόνου επιλέχθηκε σε όλο το μήκος του ορίου συνοριακές συνθήκες τύπου *Dirichlet*. Ενώ για τη φάση του χημειοτακτικού παράγοντα, επιλέγεται συνθήκη *Robin*, και συνθήκη *Neumann* για τη φάση μακροφάγων M2.

4 Αποτελέσματα

4.1 Ανάπτυξη καρκινικού όγκου χωρίς αγγειακό σύστημα

Τα αποτελέσματα προέκυψαν έπειτα από επίλυση σε Matlab[®] με αλγόριθμο που συντάχθηκε για σκοπούς της εργασίας. Πριν λοιπόν γίνει επέκταση του μοντέλου ώστε να εξεταστούν και άλλα φαινόμενα, γίνεται επαλήθευση της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων συγκρίνοντας τα με τα αντίστοιχα που αναφέρονται στη δημοσίευση των Boemo and Byrne [29]. Γι' αυτό λοιπόν, αφού δόθηκαν οι προτεινόμενες, από τους Boemo and Byrne, τιμές παραμέτρων, δημιουργήθηκαν κάποια σχήματα και συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα της δημοσίευσης. Αφού έγινε η πρώτη αυτή επαλήθευση, αξίζει να σημειωθεί πως η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων προκύπτει έπειτα και από παρατήρηση εμφάνισης των βασικών χαρακτηριστικών ενός αναπτυσσόμενου όγκου. Συγκεκριμένα, εμφανίστηκε η νεκρωτική ζώνη, η ζώνη ηρεμίας και η ζώνη πολλαπλασιασμού.

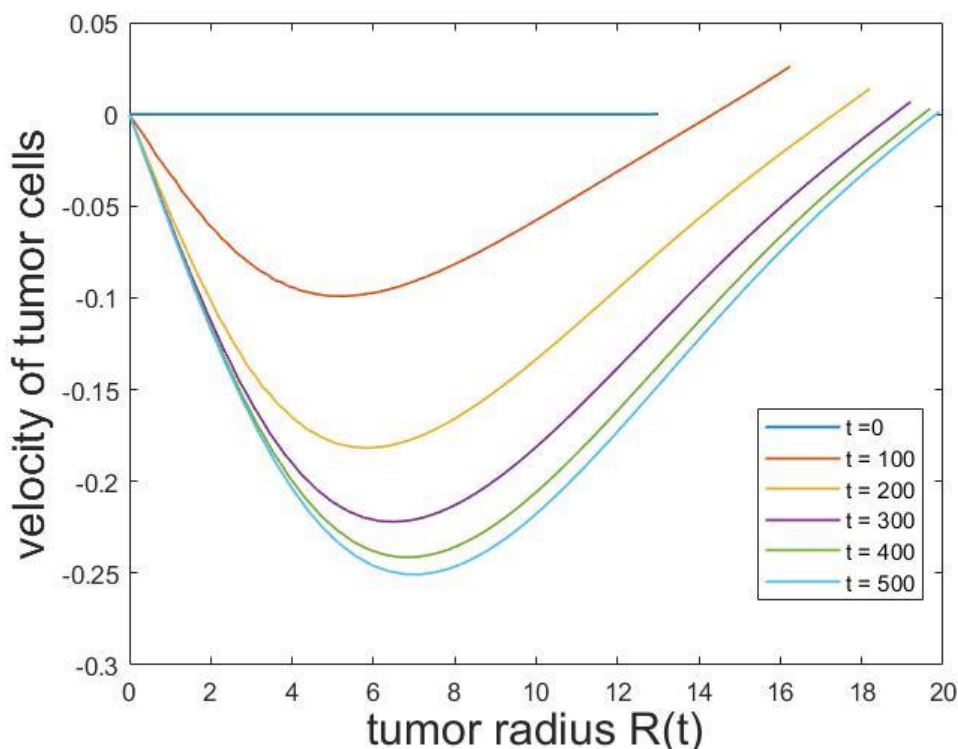
Αρχικά, απεικονίζεται η εξέλιξη της ακτίνας του όγκου ως προς τον χρόνο. Έτσι λοιπόν, θα γίνει γνωστό με τι ρυθμό εξελίσσεται ο όγκος και αν τείνει να σταθεροποιηθεί. Να σημειωθεί πως όλες οι παράμετροι είναι αδιάστατα μεγέθη και κατ' επέκταση τα αποτελέσματα που προκύπτουν θα είναι επίσης αδιάστατα. Οι τιμές αυτές βασίζονται στο κριτήριο αδιαστατοποίησης όπως χρησιμοποιήθηκε από τους Webb et al. [6] και συγκεκριμένα, η αδιάστατη τιμή χρόνου αντιστοιχεί σε περίπου μία ημέρα.



Σχήμα 4.1 Ανάπτυξη ακτίνας καρκινικού όγκου συναρτήσει του χρόνου, έως $t = 500$

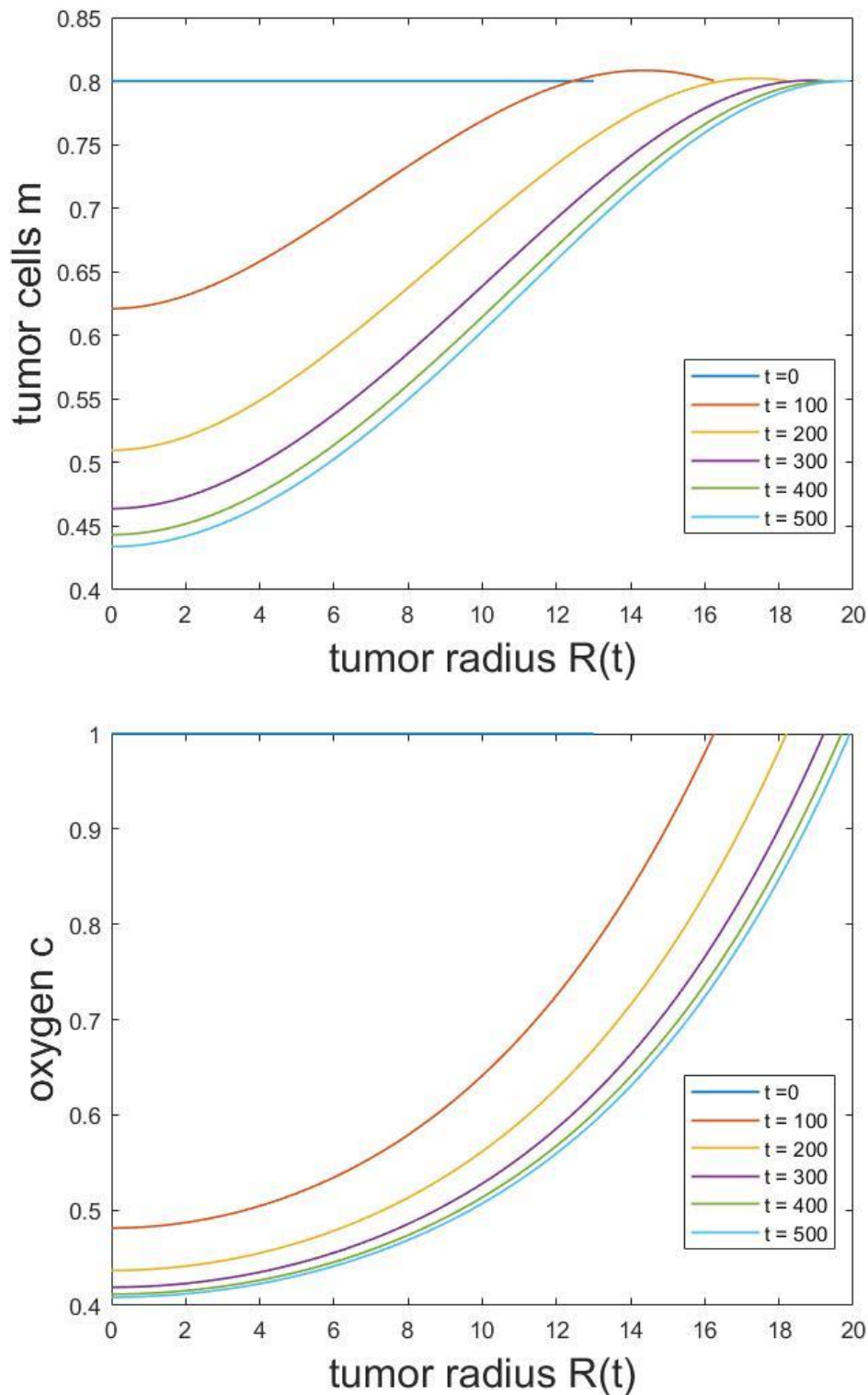
Στο σχήμα 4.1 λοιπόν, απεικονίζεται η εξέλιξη της ακτίνας του όγκου από χρόνο $t = 0$ έως $t = 500$. Όπως χρησιμοποιήθηκε και από τους Boemo and Byrne[29], αρχική τιμή της ακτίνας είναι $R_0 = 13$, και έπειτα από χρόνο t , έχει αυξηθεί σε $R = 19.91$. Παρατηρείται, έντονη αύξηση του μεγέθους της ακτίνας στους αρχικούς χρόνους, ενώ όσο τρέχει ο χρόνος t , μειώνεται ο ρυθμός αύξησης του όγκου και τείνει σε σταθεροποίηση. Αυτό συμβαίνει καθώς στο πέρασμα του χρόνου, έχει ξεκινήσει η δράση των μακροφάγων και συγχρόνως μειώνεται η ποσότητα διαθέσιμου οξυγόνου, το οποίο σε αυτό το μοντέλο δεν ανανεώνεται.

Έπειτα, για την κατανόηση συμπεριφοράς του καρκινικού όγκου, θα βοηθήσει η απεικόνιση της κατανομής της ταχύτητας των καρκινικών κυττάρων κατά μήκος της ακτίνας για διάφορους χρόνους t . Όπως φαίνεται και στο σχήμα (4.2), για χρόνο $t = 0$, δεν υπάρχει κίνηση των καρκινικών κυττάρων κατά μήκος της ακτίνας του όγκου. Καθώς όμως ξεκινάει να τρέχει ο χρόνος t , παρατηρείται ότι τα κύτταρα έχουν δύο είδη κινήσεων. Από τη μία, στην περιφέρεια του όγκου, λόγω αυξημένης τοπικής συγκέντρωσης, κινούνται προς το εξωτερικό για εκτονώσουν την αυξημένη τους συγκέντρωση, και από την άλλη όταν ξεκινάει ο σχηματισμός της αδρανούς ζώνης και του νεκρωτικού πυρήνα, ξεκινούν να κινούνται προς το εσωτερικό για να εξαλείψουν τη διαφορά συγκέντρωσης μεταξύ των περιοχών του όγκου. Έτσι, στο εξωτερικό σύνορο η ταχύτητα είναι προς την θετική κατεύθυνση που οδηγεί σε εξάπλωση του όγκου, ενώ όσο προχωράει προς το εσωτερικό τα κύτταρα τείνουν προς τον νεκρωτικό πυρήνα λόγω διαφοράς δυναμικού της συγκέντρωσης, εμφανίζοντας επομένως αρνητικές ταχύτητες.



Σχήμα 4.2 Κατανομή ταχύτητας καρκινικών κυττάρων για $t = [0, 100, 200, 300, 400, 500]$

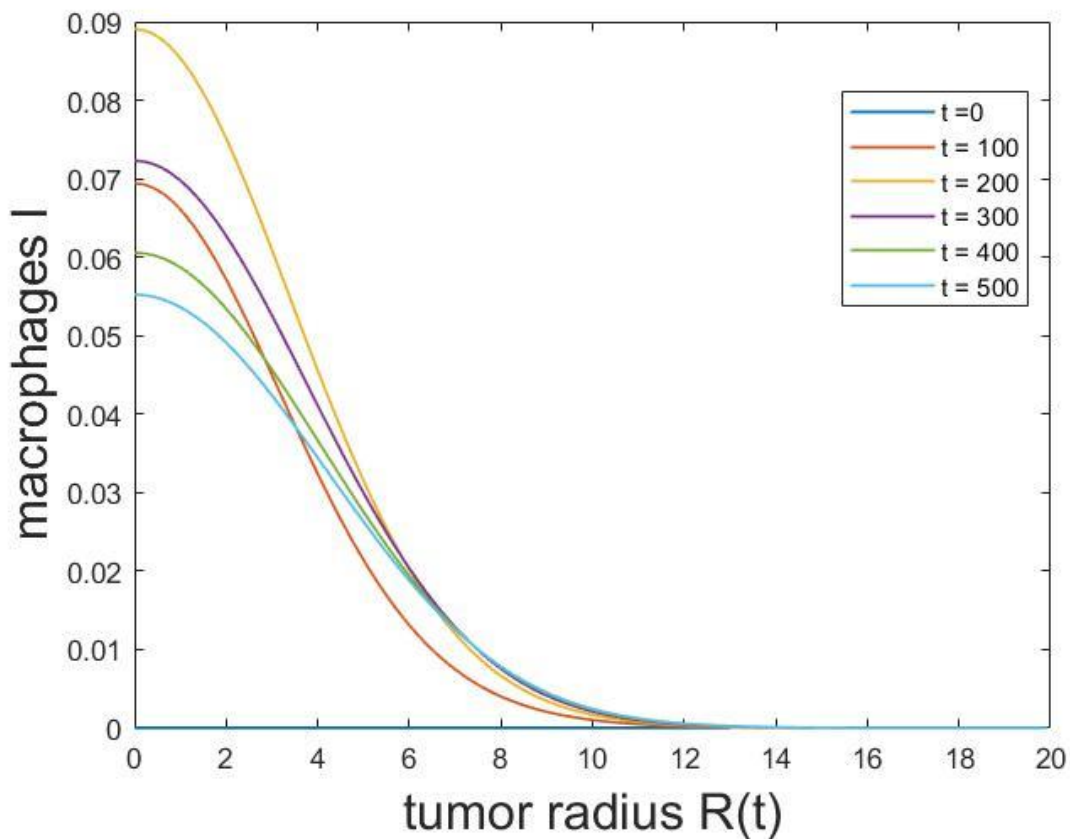
Δίνοντας μία γενική εικόνα της συμπεριφοράς του όγκου, μπορεί να εξηγηθεί πλέον και η συμπεριφορά κάθε φάσης του μοντέλου που έχει στους διάφορους χρόνους, αλλά και κατά μήκος της ακτίνας του όγκου.



Σχήμα 4.3 (a) Κατανομή κλάσματος καρκινικών κυττάρων και (b) οξυγόνου ως προς την ακτινική διεύθυνση για $t = [0, 100, 200, 300, 400, 500]$

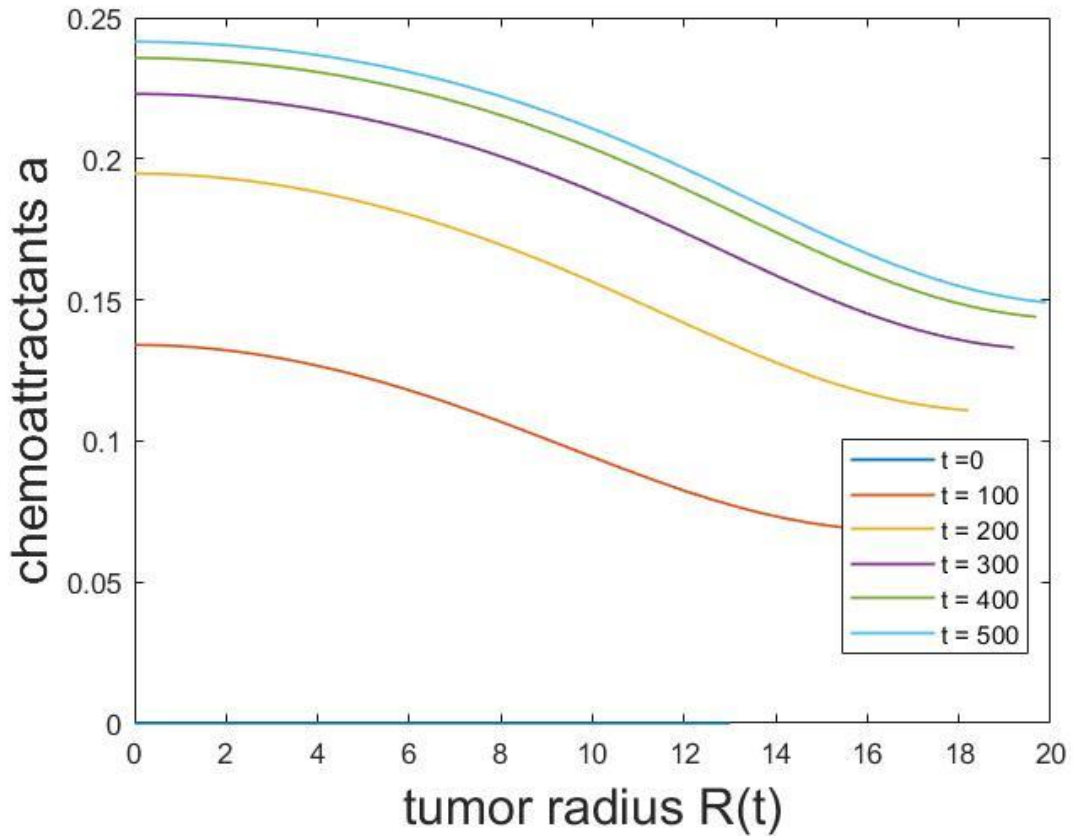
Στο σχήμα 4.3(a) απεικονίζεται η εξέλιξη της συγκέντρωσης των καρκινικών κυττάρων σε διάφορους χρόνους, και σχήμα 4.3(β) η συγκέντρωση οξυγόνου στους ίδιους χρόνους κατά μήκος του όγκου. Παρατηρείται, πως στο κέντρο του όγκου, λόγω χαμηλής συγκέντρωσης του οξυγόνου, τα καρκινικά κύτταρα πεθαίνουν σχηματίζοντας τον νεκρωτικό πυρήνα. Με το πέρασμα του χρόνου, τα επίπεδα οξυγόνου πέφτουν κι άλλο καθώς δεν υπάρχει κάποια πηγή ανανέωσης θρεπτικών συστατικών. Τα καρκινικά κύτταρα στην περιφέρεια του όγκου, βρίσκουν αρκετό οξυγόνο ώστε να επιβιώσουν αλλά και να αναπτυχθούν, με αποτέλεσμα να παρατηρείται αυτή η εξάπλωση της ακτίνας του όγκου.

Ακολουθεί, το σχήμα (4.4), όπου παρουσιάζεται η συμπεριφορά των μακροφάγων. Τα μακροφάγα κατευθύνονται από τον χημειοτακτικός σε περιοχές έλλειψης οξυγόνου. Επομένως, αναμένεται η υψηλή συγκέντρωσή τους να εμφανίζεται στον πυρήνα του καρκινικού όγκου. Τα μακροφάγα, δεν πολλαπλασιάζονται ωστόσο, μόνο πεθαίνουν όταν το οξυγόνο πέσει κάτω από μια κρίσιμη τιμή. Γι' αυτό και στο σχήμα φαίνεται πως η συγκέντρωση φθίνει με την πάροδο του χρόνου.



Σχήμα 4.4 Κατανομή κλάσματος μακροφάγων ως προς την ακτινική διεύθυνση για $t = [0, 100, 200, 300, 400, 500]$

Τέλος, στο σχήμα 4.5, απεικονίζεται η συμπεριφορά του χημειοτακτικού παράγοντα. Ο χημειοτακτικός παράγοντας κατευθύνει μακροφάγα σε περιοχές χαμηλής συγκέντρωσης οξυγόνου. Γι' αυτό αναμένεται να εντοπίζονται σε περιοχές όπου δρουν και τα μακροφάγα.



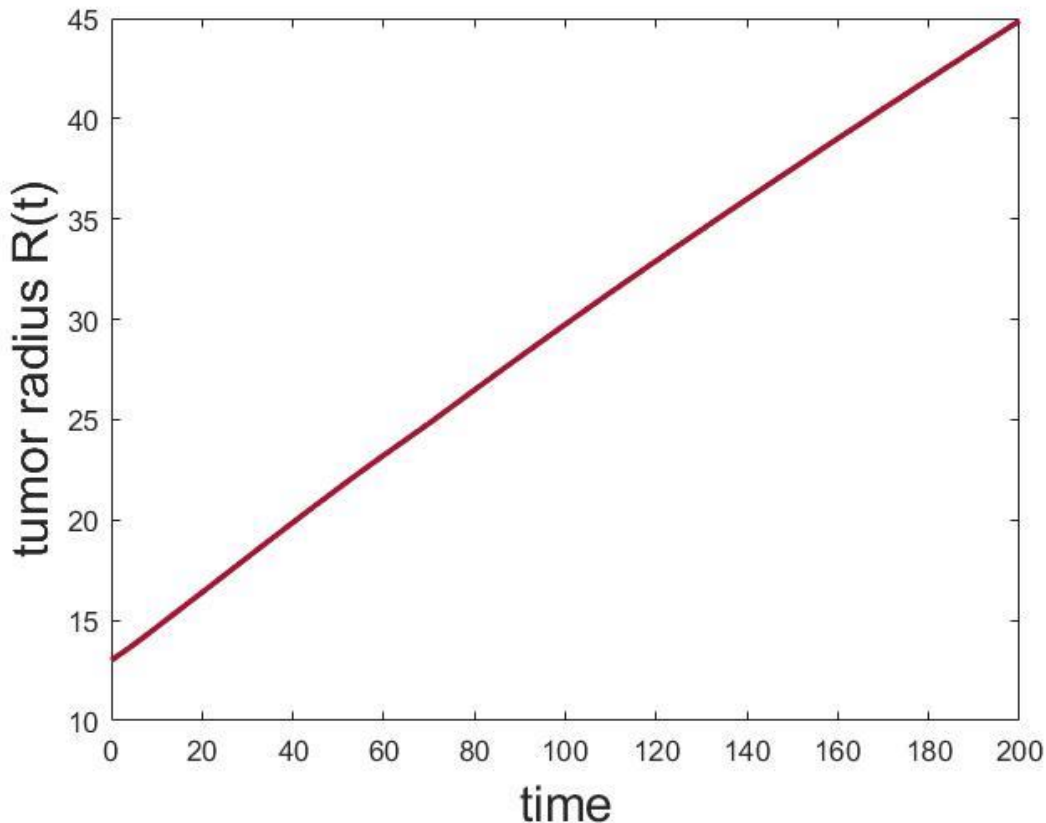
Σχήμα 4.5 Κατανομή κλάσματος χημειοτακτικού παράγοντα ως προς την ακτινική διεύθυνση για $t = [0, 100, 200, 300, 400, 500]$

4.2 Ανάπτυξη καρκινικού όγκου παρουσία αγγειακού συστήματος

Το αρχικό μοντέλο, εμπλουτίζεται με μία ακόμα φάση, αυτή του αγγειακού συστήματος. Η επιβεβαίωση της εγκυρότητας των αποτελεσμάτων σε αυτή την περίπτωση γίνεται ελέγχοντας αν η ανάπτυξη του όγκου είναι η αναμενόμενη. Όπως θα φανεί στα σχήματα, ο όγκος παρουσία αγγειακού συστήματος αναπτύσσεται με μεγαλύτερη ταχύτητα καθώς τροφοδοτείται με οξυγόνο και μέσω της διάχυσης και μέσω των αγγείων. Παράλληλα, εμφανίζονται και οι βασικές ζώνες ανάπτυξης ενός καρκινικού όγκου. Βάσει αυτών των παρατηρήσεων, θεωρείται πως το μοντέλο θα παράγει ασφαλή συμπεράσματα της ανάπτυξης του όγκου.

Στα σχήματα που ακολουθούν πραγματοποιούνται παρατηρήσεις σχετικά με την επίδραση που έχει η παρουσία αγγειακού συστήματος στον καρκινικό όγκο.

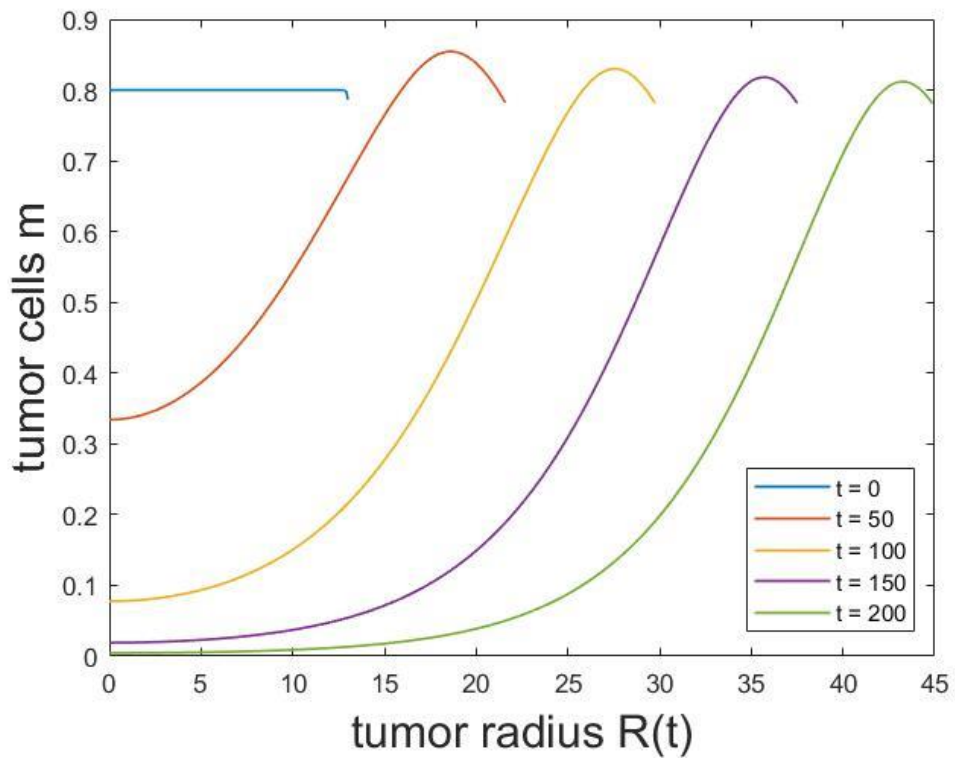
Στο σχήμα 4.6, παρουσιάζεται η εξέλιξη της ακτίνας με το χρόνο, t . Στο μοντέλο αυτό, λόγω της τροφοδότησης των καρκινικών κυττάρων με οξυγόνο και μέσω της αγγειογένεσης, πέρα από το φαινόμενο της διάχυσης, παρατηρείται συνεχής αύξηση της ακτίνας του καρκινικού όγκου. Η τιμή της ακτίνας πάλι σε χρόνο $t = 200$, έχει φτάσει την τιμή 44.88. Συγκριτικά με την περίπτωση του μοντέλου χωρίς αγγειακό σύστημα (βλ. Σχ.4.1), είναι σημαντική η επίδραση της αγγειογένεσης στην ανάπτυξη του όγκου.



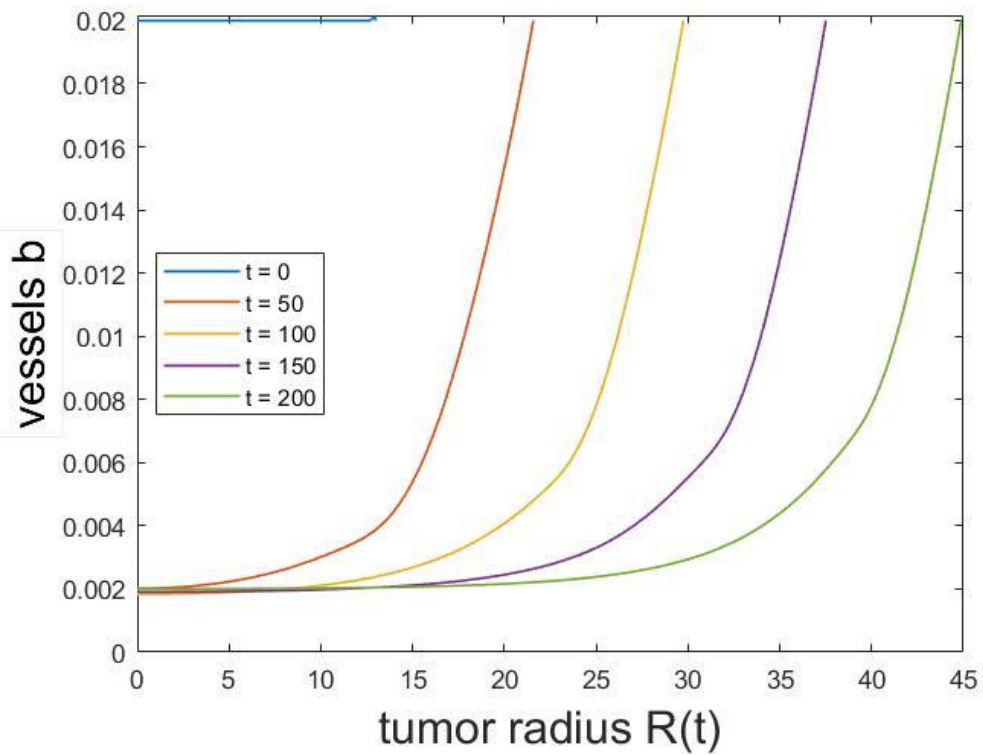
Σχήμα 4.6 Ανάπτυξη ακτίνας καρκινικού όγκου με την πάροδο του χρόνου, έως $t = 200$

Αντιστοίχως, και στο σχήμα 4.7 που απεικονίζεται η κατανομή των καρκινικών κυττάρων ως προς την ακτίνα του όγκου, παρατηρείται πως η αύξηση της συγκέντρωσης είναι πιο έντονη. Επίσης, φαίνεται να δημιουργούνται και οι τρεις ζώνες του όγκου. Υπάρχει δηλαδή, η ζώνη πολλαπλασιασμού στην επιφάνεια του όγκου, όπου εμφανίζονται υψηλές τιμές συγκέντρωσης των καρκινικών κυττάρων, η αδρανής στο εσωτερικό, όπου τα κύτταρα αρχίζουν να πεθαίνουν και να πέφτει η συγκέντρωσή τους, και τέλος ο νεκρωτικός πυρήνας, όπου δεν τροφοδοτούνται πλέον τα κύτταρα με οξυγόνο, με αποτέλεσμα τη νέκρωσή τους.

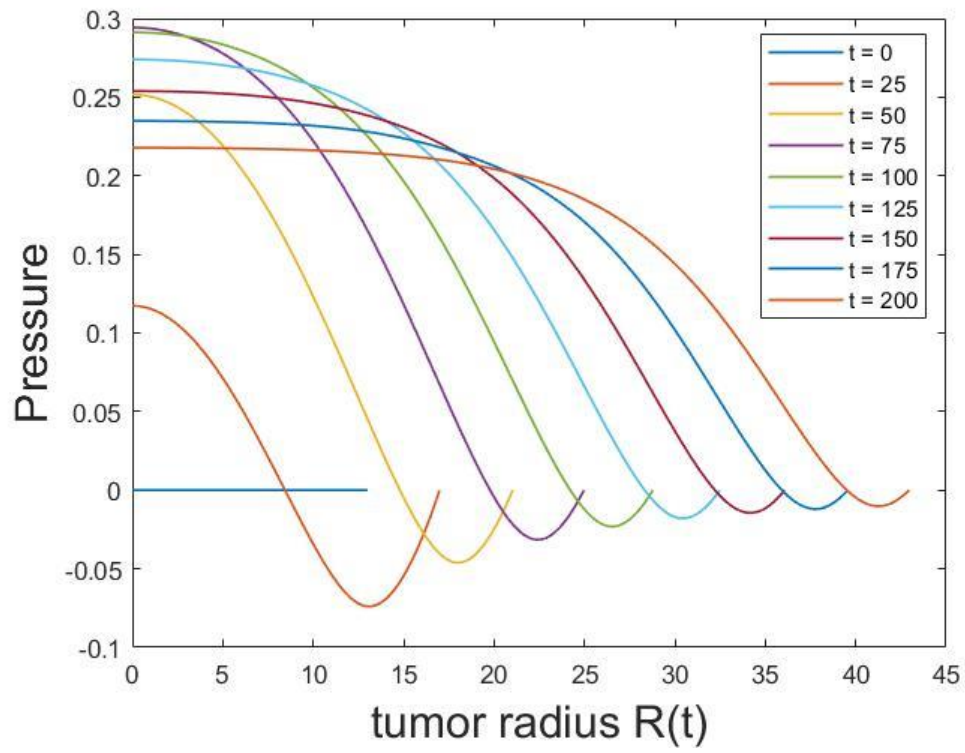
Τέλος, στο σχήμα 4.8, απεικονίζεται η συμπεριφορά των αγγείων σε διαφορετικούς χρόνους εξέλιξης. Συγκεκριμένα, κοντά στην επιφάνεια του όγκου, εμφανίζεται υψηλή συγκέντρωση αγγείων ενώ στο εσωτερικό, λόγω των ασκούμενων πιέσεων που προκαλεί ο υπερπληθυσμός κυττάρων που έχουν σχηματιστεί, ξεκινάει η ρήξη τους. Συμβαίνει λοιπόν απόφραξη αγγείων, όσο πηγαίνει προς το εσωτερικό του όγκου, ώσπου κοντά στο κέντρο, φτάνει να έχει πολύ μικρές τιμές συγκέντρωσης ή και μηδέν. Η κατανομή των πιέσεων φαίνεται στο σχήμα 4.9.



Σχήμα 4.7 Κατανομή κλάσματος καρκινικών κυττάρων ως προς την ακτίνα όγκου για χρόνους, $t = [0, 50, 100, 150, 200]$



Σχήμα 4.8 Κατανομή κλάσματος αγγείων ως προς την ακτίνα του όγκου για χρόνους, $t = [0, 50, 100, 150, 200]$

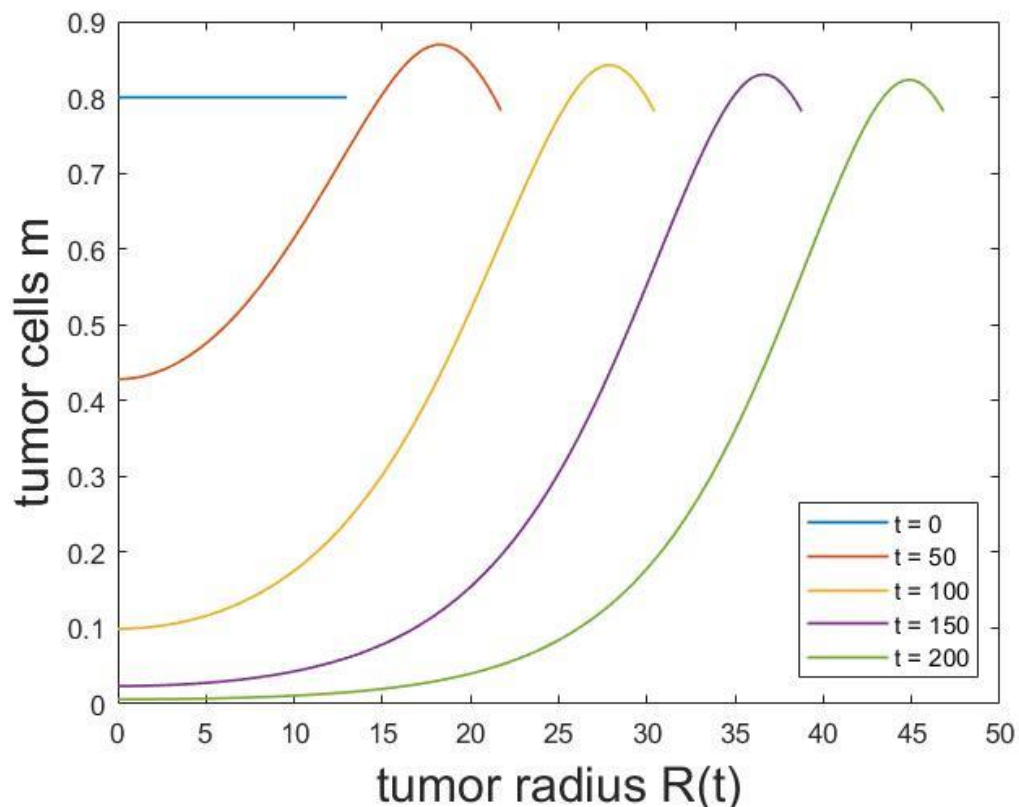


Σχήμα 4.9 Κατανομή πίεσης καρκινικών κυττάρων ως προς την ακτίνα του όγκου για $t = [0, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200]$

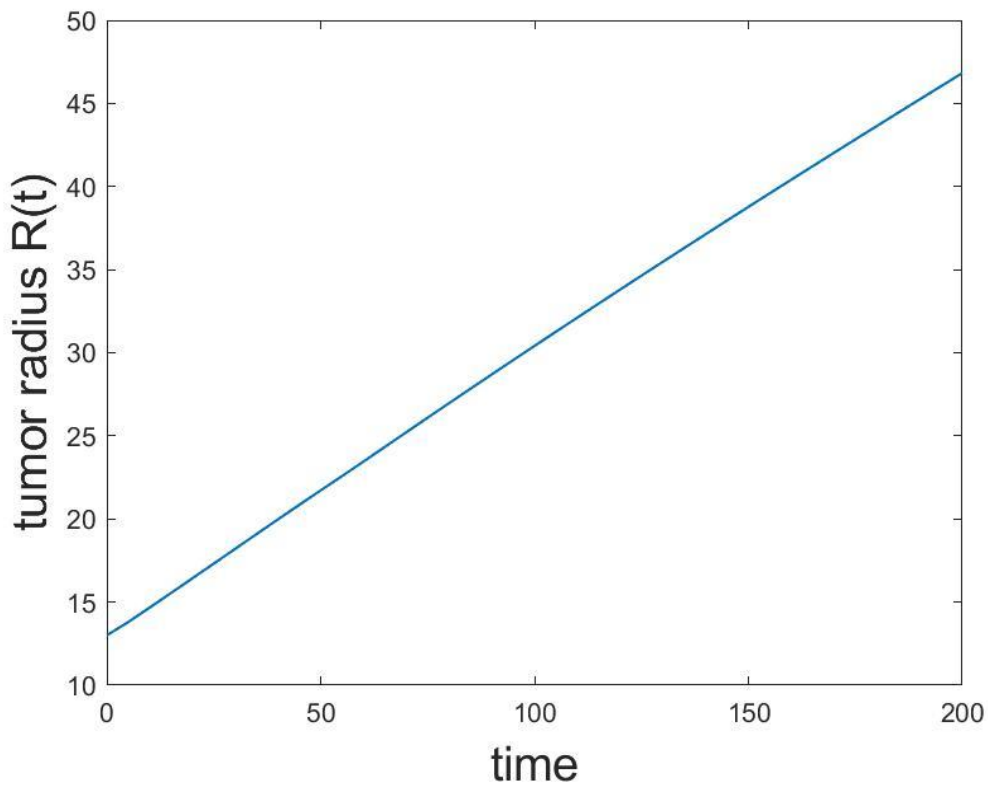
4.3 Επίδραση μακροφάγων M_1 M_2 σε δυναμική όγκου

Το τελευταίο μοντέλο που αναπτύχθηκε στα πλαίσια της διπλωματικής εργασίας είναι αυτό που εμφανίζονται και μακροφάγα τύπου M_2 . Αφού επιβεβαιωθεί η ορθότητα των αποτελεσμάτων, με τη λογική που ακολουθήθηκε και προηγουμένως, θα γίνει σύγκριση της δράσης των μακροφάγων καθώς ο όγκος εξελίσσεται στο χρόνο.

Αρχικά, απεικονίζεται η συμπεριφορά των μακροφάγων καθώς ο όγκος αναπτύσσεται. Στην αρχή της εξέλιξης του φαινομένου, παρατηρείται η ύπαρξη μόνο των μακροφάγων τύπου M_1 . Αυτού του τύπου μακροφάγα μπορούν να εντοπίζουν την φλεγμονή. Αυτό απεικονίζεται στο σχήμα 4.10, όπου η συγκέντρωση των M_2 για $t = 0$, είναι μηδενική. Άρα, η δράση των μακροφάγων είναι μόνο αντικαρκινική. Έπειτα από χρόνο $t = 20$, αρχίζουν να εμφανίζονται τα μακροφάγα M_2 , ενώ τα M_1 έχουν αυξηθεί. Ο όγκος αναπτύσσεται, και αυξάνονται παράλληλα οι συγκεντρώσεις και των M_1 και των M_2 . Το φαινόμενο της αλλαγής πολικότητας των μακροφάγων αρχίζει να εξελίσσεται. Σε κάποια χρονική στιγμή t , ο ρυθμός πολλαπλασιασμού των M_2 ξεπερνάει τον ρυθμό πολλαπλασιασμού των M_1 , κι έτσι η συγκέντρωση των M_1 πέφτει κάτω από την συγκέντρωση των M_2 όπως δείχνει να συμβαίνει σε χρόνο $t = 50$. Καθώς, προχωράει ο χρόνος t τα μακροφάγα πλέον ενισχύουν την ανάπτυξη του καρκινικού όγκου. Από κάποιο χρόνο και μετά παρατηρείται ότι τα μακροφάγα M_1 , M_2 έχουν παραπλήσιες συγκεντρώσεις κοντά στον πυρήνα του όγκου.



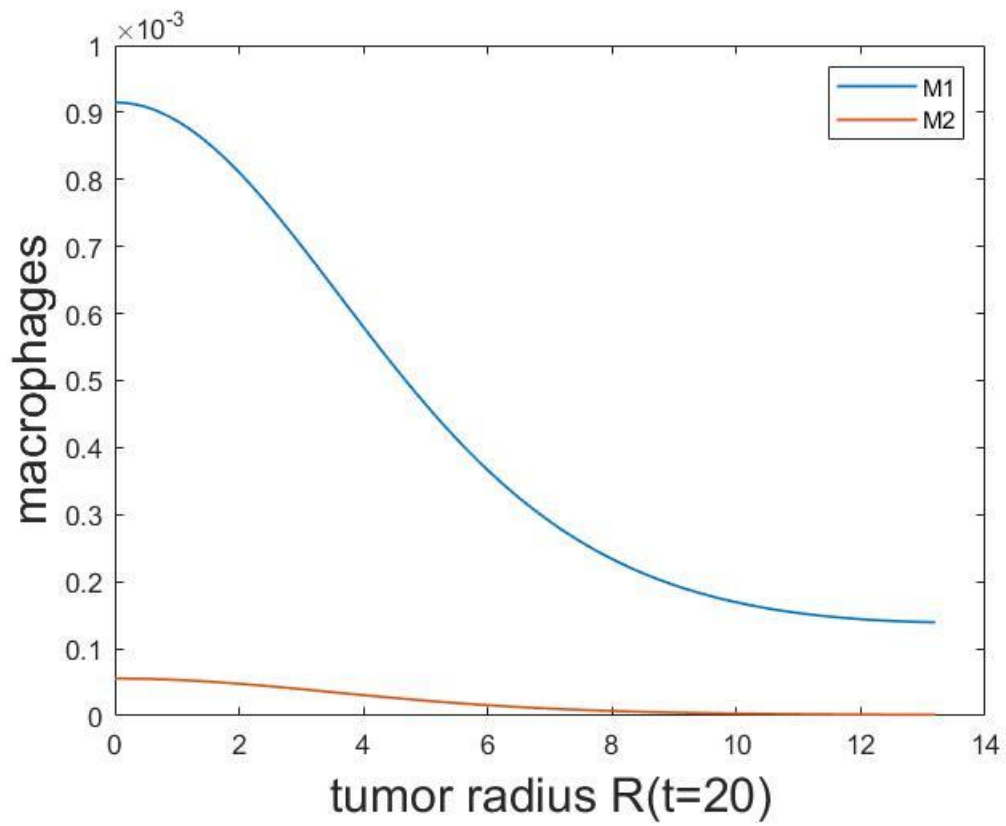
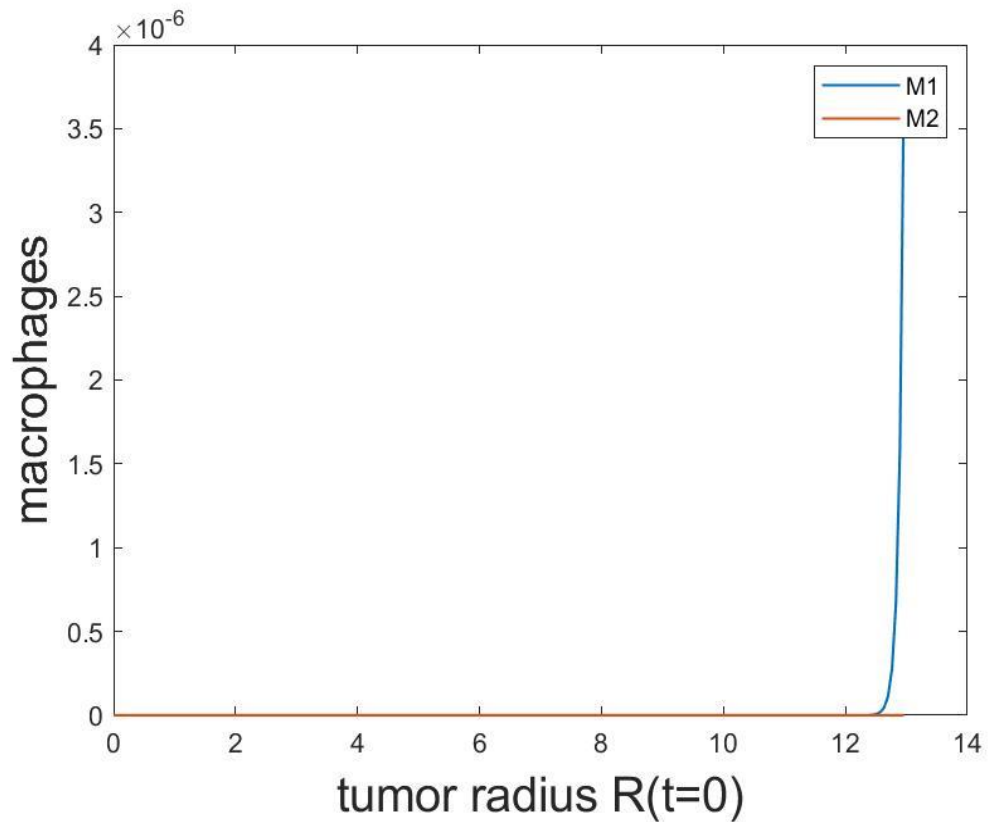
Σχήμα 4.10 Κατανομή κλάσματος καρκινικών κυττάρων ως προς την ακτίνα του όγκου για χρόνους, $t = [0, 50, 100, 150, 200]$

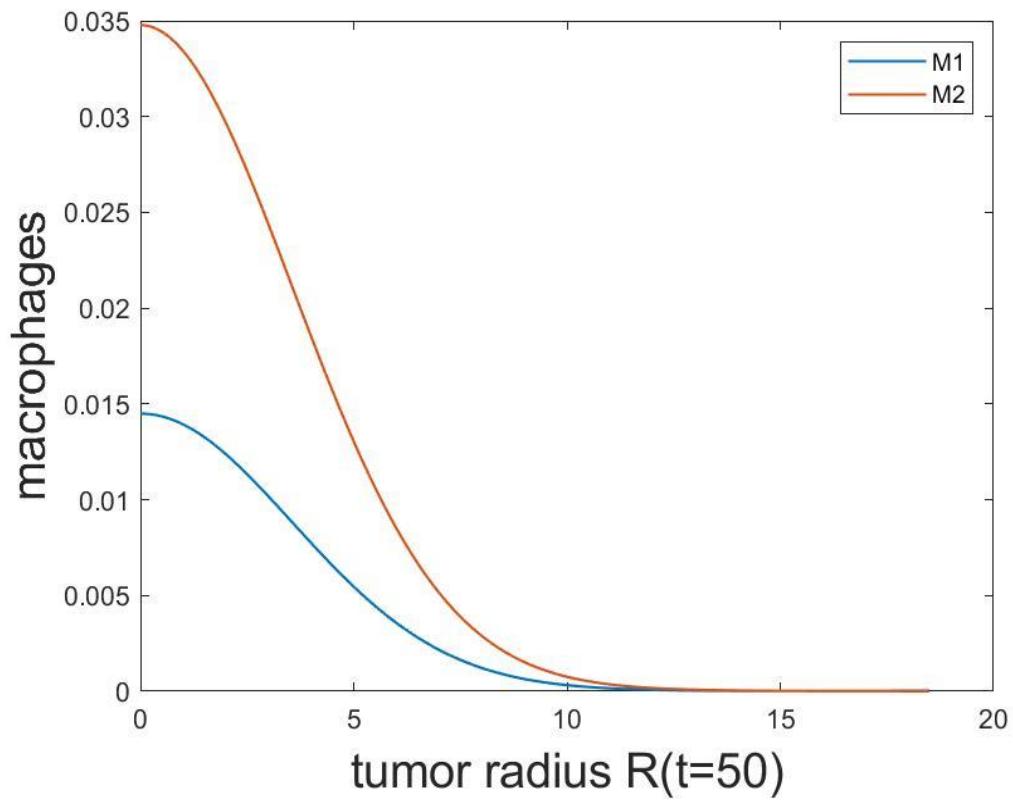
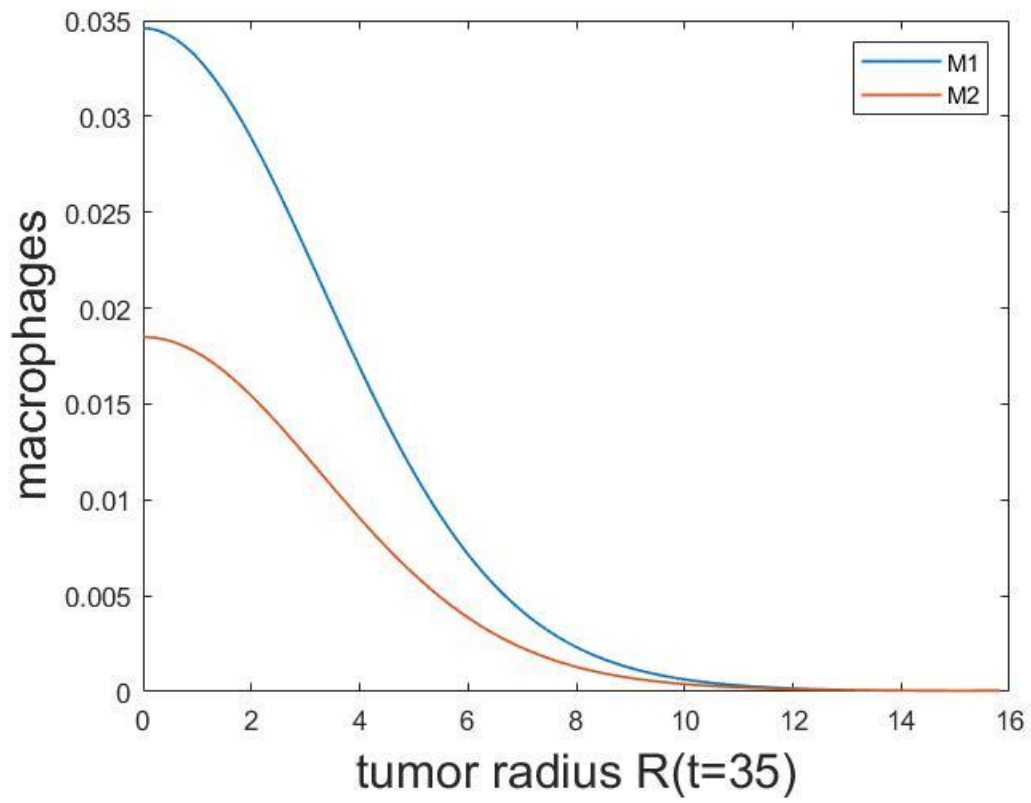


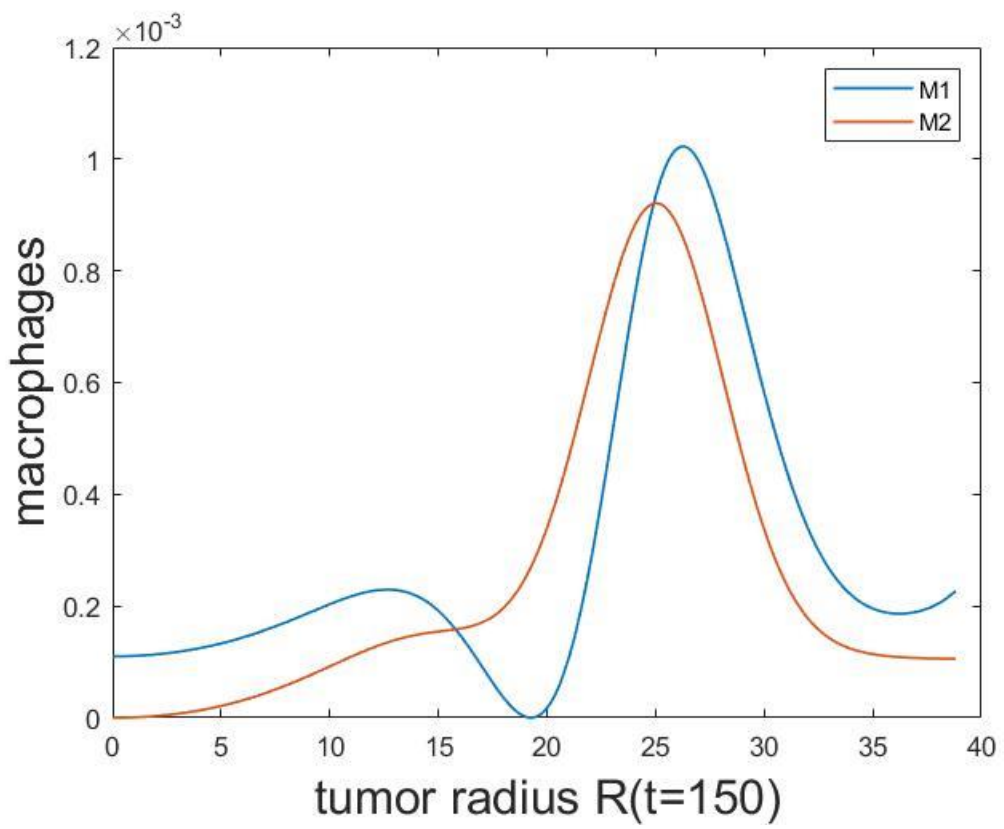
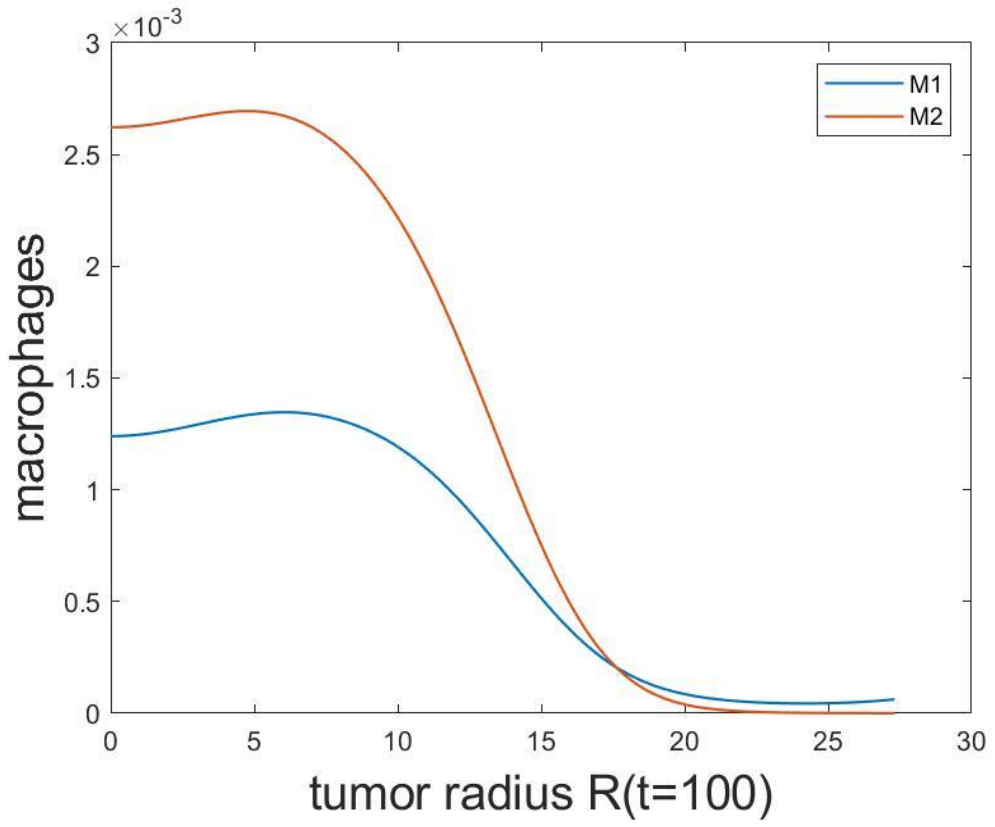
Σχήμα 4.11 Ανάπτυξη ακτίνας καρκινικού όγκου με την πάροδο του χρόνου, έως $t = 200$

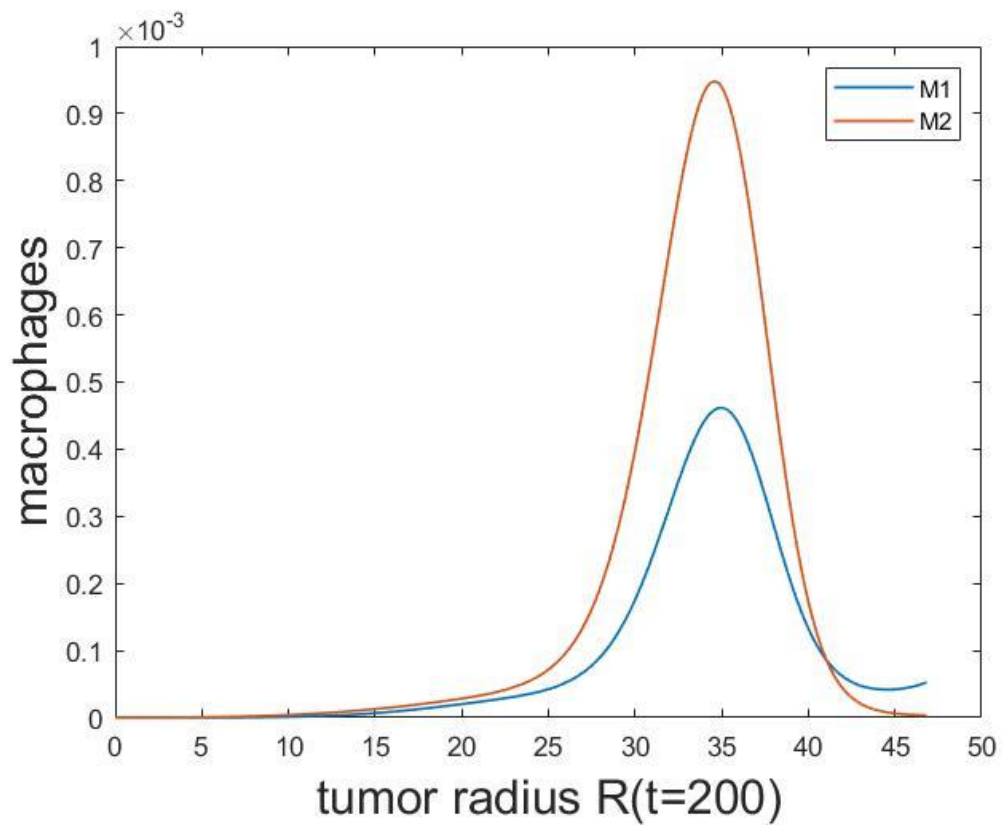
Στο σχήμα 4.10, γίνονται εμφανείς οι τρεις ζώνες του καρκινικού όγκου. Φαίνεται δηλαδή, ο νεκρωτικός πυρήνας, όπου η συγκέντρωση των καρκινικών κυττάρων είναι μηδέν, η αδρανής περιοχή που η συγκέντρωση έχει αρχίσει να ανεβαίνει και τέλος η ζώνη πολλαπλασιασμού, όπου τα καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν μεγάλη συγκέντρωση.

Στο σχήμα 4.11, προβάλλεται η εξέλιξη της ακτίνας του όγκου, η οποία αυξάνεται σε όλο το υπό εξέταση χρονικό διάστημα. Επομένως, ο καρκινικός όγκος αναπτύσσεται διαρκώς.









Σχήμα 4.12 Κατανομή κλάσματος μακροφάγων M1- M2 $t = [0, 20, 35, 50, 150, 200]$

5 Συμπεράσματα και προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Οι βασικές ζώνες του καρκινικού όγκου, που αναμένονταν να εμφανιστούν ώστε να γίνει και επιβεβαίωση ορθής χρήσης του μοντέλου, είναι η ζώνη ταχείας ανάπτυξης, η αδρανής και η νεκρωτική. Στο πρώτο μοντέλο, αυτό χωρίς το αγγειακό σύστημα, εμφανίζεται στην περιφέρεια του όγκου η ζώνη ταχείας ανάπτυξης, όπου χάρη του μηχανισμού διάχυσης, τροφοδοτούνται τα κύτταρα με οξυγόνο για να επιβιώνουν αλλά και να αναπαράγονται. Προς το εσωτερικό του όγκου, δημιουργείται μία αδρανής περιοχή όπου το διαθέσιμο οξυγόνο έχει μειωθεί, τα κύτταρα θα βρεθούν σε μία αδρανή κατάσταση και είτε θα πεθάνουν είτε αποκτούν πάλι τις βασικές λειτουργίες τους. Τέλος, στον πυρήνα τα κύτταρα πεθαίνουν καθώς δεν τους παρέχεται το απαραίτητο οξυγόνο, δημιουργώντας με την νεκρή τους μάζα, έναν νεκρωτικό πυρήνα. Έπειτα, το μοντέλο εμπλουτίζεται με το φαινόμενο της αγγειογένεσης. Τα κύτταρα τροφοδοτούνται μέσω του μηχανισμού της διάχυσης, αλλά και μέσω των αγγείων, κι έτσι πολλαπλασιάζονται με μεγάλο ρυθμό στην επιφάνεια του όγκου, αυξάνοντας την ακτίνα του. Στον πυρήνα επίσης παρατηρούνται αυξημένες πιέσεις λόγω διαφοράς δυναμικού των συγκεντρώσεων οξυγόνου προκαλώντας την απόφραξη αγγείων. Πλέον το κέντρο του κυττάρου, δεν τροφοδοτείται με οξυγόνο, τα κύτταρα πεθαίνουν, δημιουργείται μάζα νεκρών κυττάρων, κι έτσι εμφανίζεται ξανά ο νεκρωτικός πυρήνας.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον είχε η παρατήρηση του μακροσκοπικού πεδίου της ταχύτητας των καρκινικών κυττάρων ως αποτέλεσμα των αντίρροπων τάσεων που εμφανίζονται. Συγκεκριμένα, τα κύτταρα στην επιφάνεια του όγκου, βρίσκονται σε περιβάλλον πλούσιο σε οξυγόνο, το καταναλώνουν κι έτσι και επιβιώνουν και πολλαπλασιάζονται. Τα κύτταρα τείνουν να εκτονωθούν κι έτσι η κίνηση τους είναι προς τα δεξιά, αυξάνοντας την ακτίνα του όγκου. Συγχρόνως, εξαιτίας του νεκρωτικού πυρήνα, προκύπτει διαφορά δυναμικού της συγκέντρωσης στο εσωτερικό του όγκου και της υψηλής συγκέντρωσης στο εξωτερικό σύνορο. Στην προσπάθεια τους τα κύτταρα που βρίσκονται εσωτερικά, να εξομαλύνουν αυτή τη διαφορά, κατευθύνονται προς τον πυρήνα, εμφανίζοντας αρνητικές ταχύτητες. Παράλληλα λόγω υπερπληθυσμού κυττάρων στον πυρήνα αυξάνονται και οι πιέσεις που τους ασκούνται.

Μελλοντική έρευνα

Η αντιμετώπιση του καρκίνου είναι ένα πρόβλημα παγκόσμιου ενδιαφέροντος. Επιστημονικές έρευνες διεξάγονται συνεχώς, εξετάζοντας πιθανά σενάρια που θα εξάλειψαν αυτή τη δυσλειτουργία των κυττάρων. Το πεδίο της υπολογιστικής μηχανικής συνεισφέρει σε αυτή την έρευνα μέσω της αξιοποίησης διαφόρων μαθηματικών μοντέλων. Τα μοντέλα αυτά, παρέχουν τη δυνατότητα να εξετάζονται πιθανά σενάρια ανάπτυξης όγκου, να ελέγχουν πιθανούς τρόπους καταστολής και εξαφάνισης καρκινικών κυττάρων, να προβλέπουν το ρυθμό ανάπτυξης τους, λαμβάνοντας υπόψιν τις συνθήκες που ζει κάθε όγκος. Το βασικό πλεονέκτημα τους, είναι η ταχύτερη και οικονομικότερη διερεύνηση των διάφορων περιπτώσεων, σε σύγκριση με τα εργαστηριακά πειράματα.

Τα υπολογιστικά μοντέλα δίνουν τη δυνατότητα αλλαγής παραμέτρων, ώστε να εξετάζονται τα μοντέλα σε διάφορες συνθήκες κάθε φορά. Το φάσμα περιπτώσεων που μπορεί να εξεταστεί είναι ευρύ, κι έτσι μπορούν να μελετηθούν όλες οι πιθανές περιπτώσεις. Δίνεται λοιπόν το κίνητρο και προκαλείται το ενδιαφέρον για μελλοντική

έρευνα. Εισάγοντας και μεθόδους θεραπείας στα μοντέλα ανάπτυξης όγκου, ανοίγει το πεδίο αντιμετώπισης του καρκίνου.

Κάποιες από τις θεραπευτικές μεθόδους είναι η χορήγηση φαρμάκων, η ανοσολογία, η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία. Η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από την θέση, το μέγεθος του όγκου και το στάδιο της ασθένειας. Η ανάπτυξη και επίλυση διαφόρων μαθηματικών μοντέλων, επιταχύνει τη διαδικασία της έρευνας για την αντιμετώπιση και θεραπεία του καρκίνου μέσω της επιλογής κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος. Μία ενδιαφέρουσα πρόταση για μελλοντική εργασία είναι να εξεταστούν πιθανοί μηχανισμοί αναστολής ανάπτυξης του όγκου.

Στην περίπτωση θεραπείας με φαρμακευτική αγωγή, θα προστεθούν στο μοντέλο παράμετροι που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα των επαναληπτικών δόσεων, της ποσότητας που εισάγεται σε έναν οργανισμό, όπως και η επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων.

Μία ακόμα πρόταση είναι, πως για αποτελέσματα μεγαλύτερης ακρίβειας θα μπορούσε να γίνει επέκταση των μοντέλων στις δύο ή τρεις χωρικές διαστάσεις. Λόγω καλύτερης προσομοίωσης του φυσικού προβλήματος, θα προκύψουν πιο αξιόπιστα αποτελέσματα. Ωστόσο σε αυτή την περίπτωση αυξάνεται και το υπολογιστικό κόστος.

6 Βιβλιογραφία

- [1] D. Hanahan and R. A. Weinberg, “The hallmarks of cancer,” *Cell*, vol. 100, no. 1. 2000, doi: 10.1016/S0092-8674(00)81683-9.
- [2] MNT Editorial Team, “Cancer: What you need to know. Medical. News Today,” 2016. .
- [3] M. E. Kavousanakis, P. Liu, A. G. Boudouvis, J. Lowengrub, and I. G. Kevrekidis, “Efficient coarse simulation of a growing avascular tumor,” *Phys. Rev. E - Stat. Nonlinear, Soft Matter Phys.*, vol. 85, no. 3, 2012, doi: 10.1103/PhysRevE.85.031912.
- [4] L. M. Sherwood, E. E. Parris, and J. Folkman, “Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 285, no. 21, 1971, doi: 10.1056/nejm197111182852108.
- [5] J. Slack, “Molecular biology of the cell,” in *Principles of Tissue Engineering*, 2007.
- [6] S. D. Webb, M. R. Owen, H. M. Byrne, C. Murdoch, and C. E. Lewis, “Macrophage-based anti-cancer therapy: Modelling different modes of tumour targeting,” *Bull. Math. Biol.*, vol. 69, no. 5, 2007, doi: 10.1007/s11538-006-9189-2.
- [7] C. Zhang, M. Yang, and A. C. Ericsson, “Function of Macrophages in Disease: Current Understanding on Molecular Mechanisms,” *Frontiers in Immunology*, vol. 12. 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.620510.
- [8] “Μακροφάγο.” <https://el.wikipedia.org/wiki/Μακροφάγο>.
- [9] H. Spanner, “Macrophages: What are they and how do they kill bacteria?,” 2022. <https://www.sciencefocus.com/the-human-body/macrophages/>.
- [10] N. I. Ibrahim Ahmed, “M1 and M2 Macrophages Polarization via mTORC1 Influences Innate Immunity and Outcome of Ehrlichia Infection,” *J. Cell. Immunol.*
- [11] T. Roose, S. J. Chapman, and P. K. Maini, “Mathematical models of avascular tumor growth,” *SIAM Review*, vol. 49, no. 2. 2007, doi: 10.1137/S0036144504446291.
- [12] J. MOREIRA and A. DEUTSCH, “CELLULAR AUTOMATON MODELS OF TUMOR DEVELOPMENT: A CRITICAL REVIEW,” *Adv. Complex Syst.*, vol. 05, no. 02n03, 2002, doi: 10.1142/s0219525902000572.
- [13] J. T. Schwartz, J. von Neumann, and A. W. Burks, “Theory of Self-Reproducing Automata,” *Math. Comput.*, vol. 21, no. 100, 1967, doi: 10.2307/2005041.

- [14] S. Wolfram, *Cellular automata and complexity*. 2018.
- [15] D. G. Mallet and L. G. De Pillis, “A cellular automata model of tumor-immune system interactions,” *J. Theor. Biol.*, vol. 239, no. 3, 2006, doi: 10.1016/j.jtbi.2005.08.002.
- [16] T. Alarcón, H. M. Byrne, and P. K. Maini, “A cellular automaton model for tumour growth in inhomogeneous environment,” *J. Theor. Biol.*, vol. 225, no. 2, 2003, doi: 10.1016/S0022-5193(03)00244-3.
- [17] A. M. Middleton, C. Fleck, and R. Grima, “A continuum approximation to an off-lattice individual-cell based model of cell migration and adhesion,” *J. Theor. Biol.*, vol. 359, 2014, doi: 10.1016/j.jtbi.2014.06.011.
- [18] N. J. Armstrong, K. J. Painter, and J. A. Sherratt, “A continuum approach to modelling cell-cell adhesion,” *J. Theor. Biol.*, vol. 243, no. 1, 2006, doi: 10.1016/j.jtbi.2006.05.030.
- [19] P. K. Maini, D. L. S. McElwain, and D. Leavesley, “Travelling waves in a wound healing assay,” *Appl. Math. Lett.*, vol. 17, no. 5, 2004, doi: 10.1016/S0893-9659(04)90128-0.
- [20] J. A. Sherratt and J. D. Murray, “Models of epidermal wound healing,” *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.*, vol. 241, no. 1300, 1990, doi: 10.1098/rspb.1990.0061.
- [21] H. P. Greenspan, “Models for the Growth of a Solid Tumor by Diffusion,” *Stud. Appl. Math.*, vol. 51, no. 4, 1972, doi: 10.1002/sapm1972514317.
- [22] J. P. Ward and J. R. King, “Mathematical modelling of avascular-tumour growth,” *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.*, 1997, doi: 10.1093/imammb/14.1.39.
- [23] J. P. Ward and J. R. King, “Mathematical modelling of avascular-tumour growth II: Modelling growth saturation,” *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine and Biology*. 1999, doi: 10.1093/imammb16.2.171.
- [24] H. M. Byrne, J. R. King, D. L. S. McElwain, and L. Preziosi, “A two-phase model of solid tumour growth,” *Appl. Math. Lett.*, vol. 16, no. 4, 2003, doi: 10.1016/S0893-9659(03)00038-7.
- [25] C. J. W. Beward, H. M. Byrne, and C. E. Lewis, “The role of cell-cell interactions in a two-phase model for avascular tumour growth,” *J. Math. Biol.*, vol. 45, no. 2, 2002, doi: 10.1007/s002850200149.
- [26] C. J. W. Beward, H. M. Byrne, and C. E. Lewis, “A multiphase model describing vascular tumour growth,” *Bull. Math. Biol.*, vol. 65, no. 4, pp. 609–640, 2003, doi: 10.1016/S0092-8240(03)00027-2.
- [27] Y. Kimy and H. G. Othmer, “Hybrid models of cell and tissue dynamics in tumor growth,” *Math. Biosci. Eng.*, vol. 12, no. 6, 2015, doi: 10.3934/mbe.2015.12.1141.

- [28] J. Jeon, V. Quaranta, and P. T. Cummings, “An off-lattice hybrid discrete-continuum model of tumor growth and invasion,” *Biophys. J.*, vol. 98, no. 1, 2010, doi: 10.1016/j.bpj.2009.10.002.
- [29] M. A. Boemo and H. M. Byrne, “Mathematical modelling of a hypoxia-regulated oncolytic virus delivered by tumour-associated macrophages,” *J. Theor. Biol.*, vol. 461, 2019, doi: 10.1016/j.jtbi.2018.10.044.
- [30] M. E. Hubbard and H. M. Byrne, “Multiphase modelling of vascular tumour growth in two spatial dimensions,” *J. Theor. Biol.*, vol. 316, 2013, doi: 10.1016/j.jtbi.2012.09.031.
- [31] “The Rayleigh-Ritz Method,” *Math. Sci. Eng.*, 1972, doi: 10.1016/S0076-5392(09)60387-8.
- [32] A. Hrennikoff, “Solution of Problems of Elasticity by the Frame-Work Method,” *Appl. Sci. Res.*, 1941.
- [33] R. Courant, “Variational methods for the solution of problems of equilibrium and vibrations,” *Bulletin of the American Mathematical Society*. 1943, doi: 10.1090/S0002-9904-1943-07818-4.
- [34] M. J. TURNER, R. W. CLOUGH, H. C. MARTIN, and L. J. TOPP, “Stiffness and Deflection Analysis of Complex Structures,” *J. Aeronaut. Sci.*, 1956, doi: 10.2514/8.3664.
- [35] J. H. Argyris and S. Kelsey, *Energy Theorems and Structural Analysis*. 1960.
- [36] J. N. Reddy, “An Introduction to The Finite Element Method (third Edition),” *McGraw-Hill*, 2005.
- [37] Α. Γ. Μπουντουβής, “Υπολογιστική Ανάλυση Με Τη Μέθοδο Των Πεπερασμένων Στοιχείων,Εισαγωγικές Σημειώσεις;” ΕΜΠ: Αθήνα,.
- [38] “Choose an ODE Solver.” <https://www.mathworks.com/help/Matlab®/math/choose-an-ode-solver.html>.
- [39] Gerhard Hamilton, “Insights into mechanisms of tumor dissemination from circulating tumor cell lines of small cell lung cancer,” *J Cancer Metastasis Treat*, 2016
- [40] Nilaja Badodekar, Akshita Sharma, “Angiogenesis induction in breast cancer: A paracrine paradigm,” 2021

Παράρτημα Α. Κώδικας επίλυσης μαθηματικού μοντέλου σε Matlab[®]

I. Κώδικας επίλυσης μοντέλου χωρίς αγγειακό σύστημα

```
function AvascularModel(elements, time)
%l,m,c,a
%%% 4 species % l -> macrophages % m -> tumor cell % c -> oxygen % a -
> chemoattractant
global axpt nop ph phd nnx wgp gp phksi phdksi

%%%Inputs
% define elements nex
% define final time T
nex = elements;
nnx = 2*nex + 1; % compute nodes
r = 0;
tspan = 0 : 10 : time ;

%%%Domain Discretization
[axpt, nop] = discretization(nex);

%%%Numerical Integration
wgp = [0.277777777777778, 0.444444444444444, 0.277777777777778];
gp = [0.1127016654 , 0.5 , 0.8872983346];

%%%TestFunctions at gp
[ph{1}, phd{1}] = tsfun(gp(1));
[ph{2}, phd{2}] = tsfun(gp(2));
[ph{3}, phd{3}] = tsfun(gp(3));

%%%TestFunctions at ksi points
ksi = [0; 0.5; 1];
[phksi{1}, phdksi{1}] = tsfun(ksi(1));
[phksi{2}, phdksi{2}] = tsfun(ksi(2));
[phksi{3}, phdksi{3}] = tsfun(ksi(3));

%%%sk -> ph(i)ph(j)Matrix
%Initialization
sk = sparse(4*nnx, 4*nnx);

%Compute
for nell = 1 : nex
    sk = matrixSK(nell, sk);
end

%Boundary Conditions
for j = 1 : 4*nnx
    sk(4*nnx-3, j) = 0.; sk(4*nnx-2, j) = 0.;
    sk(4*nnx-1, j) = 0.;
end
```

```

sk(4*nnx-3, 4*nnx-3) = 1.e-12;    sk(4*nnx-2, 4*nnx-2) = 1.e-12;
sk(4*nnx-1, 4*nnx-1) = 1.e-12;

sk(end+1, end+1) = 1.;           %add row, column for the dR/dt

%Initial values
ell0 = 0;    m0 = 0.80;    cinf = 1.;    c0 = cinf;    a0 = 0;    R0 = 13;

%%Variable Initial Conditions
for i = 1: nnx
    u0(4*(i-1)+1) = ell0;    u0(4*(i-1)+2) = m0;
    u0(4*(i-1)+3) = c0;    u0(4*(i-1)+4) = a0;
end
u0(end+1) = R0;                %add row for the dR/dt

%%Ode15s solver
options = odeset('Mass',sk,'RelTol',1e-4,'AbsTol',1e-3,'NonNegative',1);
[t,u] = ode15s(@f,[0 0.00001],u0,options);
options = odeset('Mass',sk,'RelTol',1e-4,'AbsTol',1e-3,'NonNegative',1);
[t,u] = ode15s(@f,tspan,u(end,:),options);

function [axpt, nop] = discretization(nex)

global nnx

%*** x-coordinates
xfirst = 0;
xlast = 1;
deltax = (xlast-xfirst)/nex;
axpt(1) = xfirst;

for i = 2 : nnx
    axpt(i) = axpt(i-1)+deltax/2.;
end

%*** nodal numbering ***
for i = 1 : nex
    nop(i,1) = 1+2*(i-1);
    nop(i,2) = nop(i,1)+1;
    nop(i,3) = nop(i,2)+1;
end
%*****

function [ph, phd] = tsfun(x)
    c = x;
    ph(1) = 2.*c^2-3.*c+1.;
    ph(2) = -4.*c^2+4.*c;
    ph(3) = 2.*c^2-c;
    phd(1) = 4.*c-3.;
    phd(2) = -8.*c+4.;
    phd(3) = 4.*c-1.;
end

```

```

function sk = matrixSK(nell, sk)

global axpt nop ph phd nnx wgp

ngl(1) = nop(nell,1);
ngl(2) = nop(nell,2);
ngl(3) = nop(nell,3);

for j = 1 : 3 %Loop over gauss points
    rho = 0.;
    x1 = 0.;
    for n = 1 : 3
        rho = rho + axpt(ngl(n))*ph{j}(n);
        x1 = x1 + axpt(ngl(n))*phd{j}(n);
    end

    for m = 1 : 3
        m1 = ngl(m);
        for n = 1 : 3
            n1 = ngl(n);
            sk = sk + sparse(4*(m1-1) + 1, 4*(n1-1) + 1,
                wgp(j)*x1*ph{j}(m)*ph{j}(n)*rho^2, 4*nnx, 4*nnx);
            sk = sk + sparse(4*(m1-1) + 2, 4*(n1-1) + 2,
                wgp(j)*x1*ph{j}(m)*ph{j}(n)*rho^2, 4*nnx, 4*nnx);
            sk = sk + sparse(4*(m1-1) + 3, 4*(n1-1) + 3,
                wgp(j)*x1*ph{j}(m)*ph{j}(n)*rho^2, 4*nnx, 4*nnx);
            sk = sk + sparse(4*(m1-1) + 4, 4*(n1-1) + 4,
                wgp(j)*x1*ph{j}(m)*ph{j}(n)*rho^2, 4*nnx, 4*nnx);
        end
    end
end

```

```

function dydt = f(t,y)

%Parameters
linf = 0.2;    ninf = 0.2;    cinf = 1.;
hl = 0.001;    hn = 90;

%Variables
ell = y(end-4);    R = y(end);

%Call functions
[v1, vm, vn] = velocities(y, R);
v1 = v1(end);    %velocities at last node
vm = vm(end);
vn = vn(end);
dydt = residual(y, R, vm)';

%Dirichlet Conditions
%Add equation dRdt = vm(R,t)
dydt(end+1) = vm;
dydt(end-4) = (y(end-4) - (hl)/(hl - v1(end) + vm)*linf);
dydt(end-3) = (y(end-3) - (1-ell-((hn)/(hn + vm - vn))*ninf));
dydt(end-2) = (y(end-2) - cinf);
t

```

```

function [vl,vm,vn,dldrho,dmdrho,dcdrho,dadrho,ell,m,c,a]=velocities(u,R)

global axpt nop nex phksi phdksi nnx

%Parameters
k = 1.;    xi = 1100;    Dl = 10.;    Dm = 12.;

xfirst = 0;
xlast = 1;
deltax = (xlast-xfirst)/nex;

dldrho = zeros(nnx,1);
dmdrho = zeros(nnx,1);
dcdrho = zeros(nnx,1);
dadrho = zeros(nnx,1);

ell = u(1 : 4 : 4*nnx)';
m   = u(2 : 4 : 4*nnx)';
c   = u(3 : 4 : 4*nnx)';
a   = u(4 : 4 : 4*nnx)';

for elem = 1 : nex-1

    ngl(1) = nop(elem,1);
    ngl(2) = nop(elem,2);
    ngl(3) = nop(elem,3);

    for j = 1 : 2                % ksi= [0, 0.5, 1]
        x1 = 0.;
        for n = 1 : 3
            x1 = x1 + axpt(ngl(n))*phdksi{j}(n);
        end

        for n = 1 : 3
            phxksi(n) = phdksi{j}(n)/x1;
            dldrho(ngl(j)) = dldrho(ngl(j)) +
                u(4*(ngl(n)-1)+1)*phxksi(n);
            dmdrho(ngl(j)) = dmdrho(ngl(j)) +
                u(4*(ngl(n)-1)+2)*phxksi(n);
            dcdrho(ngl(j)) = dcdrho(ngl(j)) +
                u(4*(ngl(n)-1)+3)*phxksi(n);
            dadrho(ngl(j)) = dadrho(ngl(j)) +
                u(4*(ngl(n)-1)+4)*phxksi(n);
        end
    end
end

```

```

%%% last element
ngl(1) = nop(nex,1);
ngl(2) = nop(nex,2);
ngl(3) = nop(nex,3);

for j = 1 : 3
    x1 = 0.;
    for n = 1 : 3
        x1 = x1 + axpt(ngl(n))*phdksi{j}(n);
    end

    for n = 1 : 3
        phxksi(n) = phdksi{j}(n)/x1;
        dldrho(ngl(j)) = dldrho(ngl(j)) + u(4*(ngl(n)-1)+1)*phxksi(n);
        dmdrho(ngl(j)) = dmdrho(ngl(j)) + u(4*(ngl(n)-1)+2)*phxksi(n);
        dcdrho(ngl(j)) = dcdrho(ngl(j)) + u(4*(ngl(n)-1)+3)*phxksi(n);
        dadrho(ngl(j)) = dadrho(ngl(j)) + u(4*(ngl(n)-1)+4)*phxksi(n);
    end
end

vl = (1./(k*R))*(Dl.*(1 - 1./(ell + 1e-8)).*dldrho + Dm.*dmdrho + xi*(1-ell).*dadrho);
vm = (1./(k*R))*(Dl.*dldrho + Dm.*(1 - 1./(m + 1e-8)).*dmdrho - xi*ell.*dadrho);
vn = (vl.*ell + vm.*m)./(m + ell - 1);

function rhs = residual(u, R, vm)

global axpt nop nex nnx wgp ph phd

%%%Parameters
k = 1.;          xi = 1100;          lambda = 0.01;      ha = 0.01;
ainf = 0;
Dc = 20;         Dl = 10.;          Dm = 12.;          Da = 1.;
dclbar = 0.50;  dcmbar = 0.50;        dcpbar = 0.10;     palbar = 0.01;
pmbars = 0.10;  dmbar = 5.50;          dlbar = 1.;        pambar = 0.01;
cp = 0.60;      cc = 0.20;          mp = 0.65;        alpha = 5.;

rhs = zeros(1, 4*nnx);

for nell = 1 : nex

    ngl(1) = nop(nell,1);
    ngl(2) = nop(nell,2);
    ngl(3) = nop(nell,3);

    for j = 1 : 3      %%% gauss points
        rho = 0.;
        x1 = 0.;
        for n = 1 : 3
            rho = rho + axpt(ngl(n))*ph{j}(n);
            x1 = x1 + axpt(ngl(n))*phd{j}(n);
        end
    end
end

```

```

dldrho = 0; dmdrho = 0; dadrho = 0; dcdrho = 0;
ell = 0; m = 0; a = 0; c = 0;
for i = 1 : 3
    phx(i) = phd{j}(i)/x1;
    dldrho = dldrho + u(4*(ngl(i)-1) + 1)*phx(i);
    dmdrho = dmdrho + u(4*(ngl(i)-1) + 2)*phx(i);
    dcdrho = dcdrho + u(4*(ngl(i)-1) + 3)*phx(i);
    dadrho = dadrho + u(4*(ngl(i)-1) + 4)*phx(i);
    ell = ell + u(4*(ngl(i)-1) + 1)*ph{j}(i);
    m = m + u(4*(ngl(i)-1) + 2)*ph{j}(i);
    c = c + u(4*(ngl(i)-1) + 3)*ph{j}(i);
    a = a + u(4*(ngl(i)-1) + 4)*ph{j}(i);
end

%switch function
Aterm = c^alpha;
Bterm = cp^alpha;
betap = Aterm*(Bterm+1)/(Aterm+Bterm);

Bterm = cc^alpha;
betac = Aterm*(Bterm+1)/(Aterm+Bterm);

Aterm = m^alpha;
Bterm = mp^alpha;
betam = Aterm*(Bterm+1)/(Aterm+Bterm);

pm = pmbar*betap*(1-betam);
dl = dlbar*(1-betac);
dm = dmbar*(1-betac) + k*ell*(1-betap);

for i = 1 : 3
    rhs(4*(ngl(i)-1) + 1) = rhs(4*(ngl(i)-1) + 1) -
wgp(j)*x1*phx(i)*(1/(R^2)*((rho^2)/k)*(Dl.*(1-ell).*dldrho-ell*Dm.*dmdrho
- xi*ell*(1-ell).*dadrho)) - wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho)^2*ell*dl +
wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho^3)/R*vm.*dldrho;

    rhs(4*(ngl(i)-1) + 2) = rhs(4*(ngl(i)-1) + 2) -
wgp(j)*x1*phx(i)*(1/(R^2)*((rho^2)/k)*(Dm*(1-m).*dmdrho-m*Dl.*dldrho +
xi*ell*m.*dadrho)) + wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho)^2*m*(pm - dm)
+ wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho^3)/R*vm*dmdrho;

    rhs(4*(ngl(i)-1) + 3) = rhs(4*(ngl(i)-1) + 3) -
wgp(j)*x1*phx(i)*(1/(R^2)*((rho^2)/k)*Dc*dcdrho) -
wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho)^2*(c*(dclbar*ell + dcmbar*m) + dcpbar*m*pmbar)

    rhs(4*(ngl(i)-1) + 4) = rhs(4*(ngl(i)-1) + 4) -
wgp(j)*x1*phx(i)*(1/(R^2)*((rho^2)/k)*Da.*dadrho) +
wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho)^2*((1 - betap)*(palbar*ell + pambar*m) -
lambda*a) + wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho^3)/R*vm.*dadrho;
end
end
end

%Robin Condition dadrho = ha*(ainf - a)
rhs(end) = rhs(end) + 1/(R*k)*Da*ha*(ainf - u(end-1));

```


II. Κώδικας επίλυσης μοντέλου με ανάπτυξη αγγειακού συστήματος

```
function VascularModel(elements, time)
%l,m,b,c,a
%%% 5 species % l -> macrophages % m -> tumor cell %b -> vessels % c ->
oxygen % a -> chemoattractant

global axpt nop ph phd nnx wgp gp phksi phdksi

%%%Inputs
% define elements nex
% define final time T
nex = elements;
nnx = 2*nex + 1; % compute nodes
r = 0;
tspan = 0 : 5 : time ;

%%%Domain Discretization
[axpt, nop] = discretization(nex);

%%%Numerical Integration
wgp = [0.277777777777778, 0.4444444444444, 0.277777777777778];
gp = [0.1127016654 , 0.5 , 0.8872983346];

%%%TestFunctions at gp
[ph{1}, phd{1}] = tsfun(gp(1));
[ph{2}, phd{2}] = tsfun(gp(2));
[ph{3}, phd{3}] = tsfun(gp(3));

%%%TestFunctions at ksi points
ksi = [0; 0.5; 1];
[phksi{1}, phdksi{1}] = tsfun(ksi(1));
[phksi{2}, phdksi{2}] = tsfun(ksi(2));
[phksi{3}, phdksi{3}] = tsfun(ksi(3));

%%%sk -> ph(i)ph(j)Matrix
%Initialization
sk = sparse(5*nnx, 5*nnx);

%Compute
for nell = 1 : nex
    sk = matrixSK(nell, sk);
end

%Boundary Conditions
for j = 1 : 5*nnx
    sk(5*nnx-4, j) = 0.; sk(5*nnx-3, j) = 0.;
    sk(5*nnx-2, j) = 0.; sk(5*nnx-1, j) = 0.;
end

sk(5*nnx-4, 5*nnx-4) = 1.e-12; sk(5*nnx-3, 5*nnx-3) = 1.e-12;
sk(5*nnx-2, 5*nnx-2) = 1.e-12; sk(5*nnx-1, 5*nnx-1) = 1.e-12;

% sk(end+1, end+1)= 1.; %add row, column for the dR/dt

sk(5*nnx+1, 5*nnx+1)= 1.;
```

```

%Initial values
ell0 = 1.e-6;    m0 = 0.80;    binf = 0.02;    cinf = 1.;    b0 = binf;
c0 = cinf;      a0 = 1.e-6;    R0 = 13;

%%%Variable Initial Conditions
for i = 1: nnx
    u0(5*(i-1)+1) = ell0;    u0(5*(i-1)+2) = m0;    u0(5*(i-1)+3) = b0;
    u0(5*(i-1)+4) = c0;      u0(5*(i-1)+5) = a0;
end

u0(end+1) = R0;          %add row for the dR/dt

%%%Ode15s solver
options = odeset('Mass',sk,'RelTol',1e-3,'AbsTol',1e-2,'NonNegative',1);
[t,u] = ode15s(@f,[0 0.00001],u0,options);
unew0 = u(end,:);
options = odeset('Mass',sk,'RelTol',1e-3,'AbsTol',1e-2,'NonNegative',1);
[t,u] = ode15s(@f,tspan,unew0,options);

function [axpt, nop] = discretization(nex)

global nnx

%*** x-coordinates
xfirst = 0;
xlast = 1;
deltax = (xlast-xfirst)/nex;
axpt(1) = xfirst;

for i = 2 : nnx
    axpt(i) = axpt(i-1)+deltax/2.;
end

%*** nodal numbering ***
for i = 1 : nex
    nop(i,1)=1+2*(i-1);
    nop(i,2)=nop(i,1)+1;
    nop(i,3)=nop(i,2)+1;
end
%*****

function [ph, phd] = tsfun(x)
    c = x;
    ph(1) = 2.*c^2-3.*c+1.;
    ph(2) = -4.*c^2+4.*c;
    ph(3) = 2.*c^2-c;
    phd(1) = 4.*c-3.;
    phd(2) = -8.*c+4.;
    phd(3) = 4.*c-1.;
end

```

```

function sk = matrixSK(nell, sk)

global axpt nop ph phd nnx wgp

ngl(1) = nop(nell,1);
ngl(2) = nop(nell,2);
ngl(3) = nop(nell,3);

for j = 1 : 3 %Loop over gauss points
    rho = 0.;
    x1 = 0.;
    for n = 1 : 3
        rho = rho + axpt(ngl(n))*ph{j}(n);
        x1 = x1 + axpt(ngl(n))*phd{j}(n);
    end

    for m = 1 : 3
        m1 = ngl(m);
        for n = 1 : 3
            n1 = ngl(n);
            sk = sk + sparse(5*(m1-1) + 1, 5*(n1-1) + 1,
                wgp(j)*x1*ph{j}(m)*ph{j}(n)*rho^2, 5*nnx, 5*nnx);
            sk = sk + sparse(5*(m1-1) + 2, 5*(n1-1) + 2,
                wgp(j)*x1*ph{j}(m)*ph{j}(n)*rho^2, 5*nnx, 5*nnx);
            sk = sk + sparse(5*(m1-1) + 3, 5*(n1-1) + 3,
                wgp(j)*x1*ph{j}(m)*ph{j}(n)*rho^2, 5*nnx, 5*nnx);
            sk = sk + sparse(5*(m1-1) + 4, 5*(n1-1) + 4,
                wgp(j)*x1*ph{j}(m)*ph{j}(n)*rho^2, 5*nnx, 5*nnx);
            sk = sk + sparse(5*(m1-1) + 5, 5*(n1-1) + 5,
                wgp(j)*x1*ph{j}(m)*ph{j}(n)*rho^2, 5*nnx, 5*nnx);
        end
    end
end

function dydt = f(t,y)

%Parameters
linf = 0.2;    ninf = 0.2;    cinf = 1.;    binf = 0.02;
hl = 0.001;    hn = 90;

%Variables
ell = y(end-5);    b = y(end-3);    R = y(end);

%Call functions
[v1, vm, vb, vn, dldrho, dmdrho, dbdrho, dcdrho, dadrho, ~, m, ~, c, a] =
    velocities(y, R);
v1 = v1(end);    %velocities at last node
vm = vm(end);
vn = vn(end);

dydt = residual(y, R, vm)';

%Dirichlet Conditions
%Add equation dRdt = vm(R,t)
dydt(end+1) = vm;

```

```

dydt(end-5) = (y(end-5) - (hl*linf)/(hl - vl + vm));
dydt(end-4) = (y(end-4) - (1 - ell- b -(hn*ninf/(hn + vm - vn))));
dydt(end-3) = (y(end-3) - binf);
dydt(end-2) = (y(end-2) - cinf);
t

```

```

function [vl, vm, vb, vn, dldrho, dmdrho, dbdrho, dcdrho, dadrho, ell, m,
b, c, a] = velocities(u,R)

```

```

global axpt nop nex phksi phdksi nnx

```

```

%Parameters

```

```

k = 1.; xi = 1100; Dl = 10.; Dm = 12.; Db = 6;

```

```

xfirst = 0;
xlast = 1;
deltax = (xlast-xfirst)/nnx;

```

```

dldrho = zeros(nnx,1);
dmdrho = zeros(nnx,1);
dbdrho = zeros(nnx,1);
dcdrho = zeros(nnx,1);
dadrho = zeros(nnx,1);

```

```

ell = u(1 : 5 : 5*nnx)';
m = u(2 : 5 : 5*nnx)';
b = u(3 : 5 : 5*nnx)';
c = u(4 : 5 : 5*nnx)';
a = u(5 : 5 : 5*nnx)';

```

```

for elem = 1:nex-1

```

```

    ngl(1) = nop(elem,1);
    ngl(2) = nop(elem,2);
    ngl(3) = nop(elem,3);

```

```

    for j = 1 : 2 % ksi= [0, 0.5, 1]
        x1 = 0.;
        for n = 1 : 3
            x1 = x1 + axpt(ngl(n))*phdksi{j}(n);
        end

```

```

        for n = 1 : 3
            phxksi(n) = phdksi{j}(n)/x1;
            dldrho(ngl(j)) = dldrho(ngl(j)) + u(5*(ngl(n)-1)+1)*phxksi(n);
            dmdrho(ngl(j)) = dmdrho(ngl(j)) + u(5*(ngl(n)-1)+2)*phxksi(n);
            dbdrho(ngl(j)) = dbdrho(ngl(j)) + u(5*(ngl(n)-1)+3)*phxksi(n);
            dcdrho(ngl(j)) = dcdrho(ngl(j)) + u(5*(ngl(n)-1)+4)*phxksi(n);
            dadrho(ngl(j)) = dadrho(ngl(j)) + u(5*(ngl(n)-1)+5)*phxksi(n);

```

```

        end

```

```

    end

```

```

end

%%% last element
ngl(1) = nop(nex,1);
ngl(2) = nop(nex,2);
ngl(3) = nop(nex,3);
for j = 1 : 3
    x1 = 0.;
    for n = 1 : 3
        x1 = x1 + axpt(ngl(n))*phdksi{j}(n);
    end

    for n = 1 : 3
        phxksi(n) = phdksi{j}(n)/x1;
        dldrho(ngl(j)) = dldrho(ngl(j)) + u(5*(ngl(n)-1)+1)*phxksi(n);
        dmdrho(ngl(j)) = dmdrho(ngl(j)) + u(5*(ngl(n)-1)+2)*phxksi(n);
        dbdrho(ngl(j)) = dbdrho(ngl(j)) + u(5*(ngl(n)-1)+3)*phxksi(n);
        dcdrho(ngl(j)) = dcdrho(ngl(j)) + u(5*(ngl(n)-1)+4)*phxksi(n);
        dadrho(ngl(j)) = dadrho(ngl(j)) + u(5*(ngl(n)-1)+5)*phxksi(n);
    end
end

v1 = (1./(k*R))*(Dl.*(1 - 1./(ell + 1e-8)).*dldrho + Dm.*dmdrho +
Db.*dbdrho + xi*(1-ell).*dadrho);
vm = (1./(k*R))*(Dl.*dldrho + Dm*(1 - 1./(m + 1e-8)).*dmdrho +
Db.*dbdrho - xi*ell.*dadrho);
vb = (1./(k*R))*(Dl.*dldrho + Dm.*dmdrho + Db*(1 - 1./(b + 1e-8)).*dbdrho
- xi*ell.*dadrho);
vn = (v1.*ell + vm.*m + vb.*b)/(m + ell + b - 1);

function rhs = residual(u, R, vm)

global axpt nop nex nnx wgp ph phd

%%% compute pressure
P = pressure(u,R);

%%%Parameters
k = 1.;      xi = 1100;      lambda = 0.01;   ha = 0.01;      ainf = 0;
cinf = 1;    abar = 0.70;    polbar = 0.10;
Dc = 20;     Dl = 10.;      Dm = 12.;       Da = 1.;       ddb = 6;
dclbar = 0.50;    dcmbar = 0.50;    dcpbar = 0.10;    palbar = 0.01;
pambar = 0.01;
pmbar = 0.10*5;    pbbar = 0.05;      dmbar = 5.50;     dlbar = 1.;
dbbar = 0.5      pcrit = 0.02;
cp = 0.60;        cc = 0.20;         ca = 0.05;       mp = 0.65;
alpha = 5.;       cv = cinf;

rhs = zeros(1, 5*nnx);

for nell = 1 : nex

    ngl(1)=nop(nell,1);
    ngl(2)=nop(nell,2);
    ngl(3)=nop(nell,3);

```

```

for j = 1 : 3

    rho = 0.;
    x1 = 0.;
    for n = 1 : 3
        rho = rho + axpt(ngl(n))*ph{j}(n);
        x1 = x1 + axpt(ngl(n))*phd{j}(n);
    end

    dldrho = 0;    dmdrho = 0;    dbdrho = 0;    dadrho = 0;
dcdrho = 0;
    ell = 0;    m = 0;    b = 0;    a = 0;    c = 0;

    for i = 1 : 3
        phx(i) = phd{j}(i)/x1;
        dldrho = dldrho + u(5*(ngl(i)-1) + 1)*phx(i);
        dmdrho = dmdrho + u(5*(ngl(i)-1) + 2)*phx(i);
        dbdrho = dbdrho + u(5*(ngl(i)-1) + 3)*phx(i);
        dcdrho = dcdrho + u(5*(ngl(i)-1) + 4)*phx(i);
        dadrho = dadrho + u(5*(ngl(i)-1) + 5)*phx(i);
        ell = ell + u(5*(ngl(i)-1) + 1)*ph{j}(i);
        m = m + u(5*(ngl(i)-1) + 2)*ph{j}(i);
        b = b + u(5*(ngl(i)-1) + 3)*ph{j}(i);
        c = c + u(5*(ngl(i)-1) + 4)*ph{j}(i);
        a = a + u(5*(ngl(i)-1) + 5)*ph{j}(i);
    end

    psum = ell*(P(ngl(n)) + Dl) + m*(P(ngl(n)) + Dm);

    % betacp-> beta(c,cp)
    Aterm = c^alpha;
    Bterm = cp^alpha;
    betacp = Aterm*(Bterm+1)/(Aterm+Bterm);

    % betacc-> beta(c,cc)
    Bterm1 = cc^alpha;
    betacc = Aterm*(Bterm1+1)/(Aterm+Bterm1);

    % betaca -> beta(c,ca)
    Bterm2 = ca^alpha;
    betaca = Aterm*(Bterm2+1)/(Aterm+Bterm2);

    % betamp-> beta(m,mp)
    Aterm1 = m^alpha;
    Bterm3 = mp^alpha;
    betamp = Aterm1*(Bterm3+1)/(Aterm1+Bterm3);

    % betapp -> beta(psum,pcrit)
    Aterm2 = psum^alpha;
    Bterm4 = pcrit^alpha;
    betapp = Aterm2*(Bterm4+1)/(Aterm2+Bterm4);

    pm = (pmbar)*betacp*(1-betamp);
    dl = dlbar*(1-betacc);
    dm = dmbar*(1-betacc) + k*ell*(1-betacp);

```

```

% pb,db,psum
pb = pbbar*(1-betaca);
db = @(x) dbbar*0.5*(1+tanh((x-8)/0.4));
db(psum);

for i = 1 : 3
    rhs(5*(ngl(i)-1) + 1) = rhs(5*(ngl(i)-1) + 1) -
gp(j)*x1*phx(i)*(1/(R^2)*((rho^2)/k)*(Dl*(1-ell).*dldrho - ell*Dm.*dmdrho
- ell*d db.*dbdrho - xi*ell*(1-ell).*dadrho)) ... -
wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho)^2*ell*d l
wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho^3)/R*vm.*dldrho;

    rhs(5*(ngl(i)-1) + 2) = rhs(5*(ngl(i)-1) + 2) -
wgp(j)*x1*phx(i)*(1/(R^2)*((rho^2)/k)*(Dm*(1-m).*dmdrho - m*Dl.*dldrho -
m*d db.*dbdrho + xi*ell*m.*dadrho)) ... + wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho)^2*m*(pm
- dm) + wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho^3)/R*vm.*dmdrho;

    rhs(5*(ngl(i)-1) + 3) = rhs(5*(ngl(i)-1) + 3) -
wgp(j)*x1*phx(i)*(1/(R^2)*((rho^2)/k)*(d db*(1-b).*dbdrho-b*Dl.*dldrho-
b*Dm.*dmdrho + xi*ell*b.*dadrho)) ... +
gp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho)^2*b*(pb*m-db(psum))
wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho^3)/R*vm.*dbdrho;

    rhs(5*(ngl(i)-1) + 4) = rhs(5*(ngl(i)-1) + 4) -
wgp(j)*x1*phx(i)*(1/(R^2)*((rho^2)/k)*Dc.*dcdrho)
wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho)^2*(-pb*b*(cv-c) + c*(dclbar*ell + dcmba*r*m) +
dcpbar*m*pmbar)... +
wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho^3)/R*vm.*dcdrho;

    rhs(5*(ngl(i)-1) + 5) = rhs(5*(ngl(i)-1) + 5) -
wgp(j)*x1*phx(i)*(1/(R^2)*((rho^2)/k)*Da.*dadrho)
wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho)^2*((1 - betacp)*(palbar*ell + pamb a*r*m) -
lambda*a)... +
wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho^3)/R*vm.*dadrho;
end
end
end

%Robin Condition dadrho = ha*(ainf - a)
rhs(end) = rhs(end) + 1/(R*k)*Da*ha*(ainf - u(end-1));

function P = pressure(u,R)
global axpt nop nex phksi phdksi nnx

%Parameters
k = 1.; xi = 1100; Dl = 10.; Dm = 12.; d db = 6;

xfirst = 0;
xlast = 1;
deltax = (xlast-xfirst)/nnx;

dldrho = zeros(nnx,1);
dmdrho = zeros(nnx,1);
dbdrho = zeros(nnx,1);

```

```

dcdrho = zeros(nnx,1);
dadrho = zeros(nnx,1);

ell = u(1 : 5 : 5*nnx)';
m    = u(2 : 5 : 5*nnx)';
b    = u(3 : 5 : 5*nnx)';
c    = u(4 : 5 : 5*nnx)';
a    = u(5 : 5 : 5*nnx)';

for elem = 1:nex-1

    ngl(1) = nop(elem,1);
    ngl(2) = nop(elem,2);
    ngl(3) = nop(elem,3);

    for j = 1 : 2          % ksi= [0, 0.5, 1]
        x1 = 0.;
        for n = 1 : 3
            x1 = x1 + axpt(ngl(n))*phdksi{j}(n);
        end

        for n = 1 : 3
            phxksi(n) = phdksi{j}(n)/x1;
            dldrho(ngl(j)) = dldrho(ngl(j)) + u(5*(ngl(n)-1)+1)*phxksi(n);
            dmdrho(ngl(j)) = dmdrho(ngl(j)) + u(5*(ngl(n)-1)+2)*phxksi(n);
            dbdrho(ngl(j)) = dbdrho(ngl(j)) + u(5*(ngl(n)-1)+3)*phxksi(n);
            dcdrho(ngl(j)) = dcdrho(ngl(j)) + u(5*(ngl(n)-1)+4)*phxksi(n);
            dadrho(ngl(j)) = dadrho(ngl(j)) + u(5*(ngl(n)-1)+5)*phxksi(n);
        end
    end
end

%%% last element
ngl(1) = nop(nex,1);
ngl(2) = nop(nex,2);
ngl(3) = nop(nex,3);

for j = 1 : 3
    x1 = 0.;
    for n = 1 : 3
        x1 = x1 + axpt(ngl(n))*phdksi{j}(n);
    end

    for n = 1 : 3
        phxksi(n) = phdksi{j}(n)/x1;
        phxksi(n) = phdksi{j}(n)/x1;
        dldrho(ngl(j)) = dldrho(ngl(j)) + u(5*(ngl(n)-1)+1)*phxksi(n);
        dmdrho(ngl(j)) = dmdrho(ngl(j)) + u(5*(ngl(n)-1)+2)*phxksi(n);
        dbdrho(ngl(j)) = dbdrho(ngl(j)) + u(5*(ngl(n)-1)+3)*phxksi(n);
        dcdrho(ngl(j)) = dcdrho(ngl(j)) + u(5*(ngl(n)-1)+4)*phxksi(n);
        dadrho(ngl(j)) = dadrho(ngl(j)) + u(5*(ngl(n)-1)+5)*phxksi(n);
    end
end
end

```



```

%%% Numerical integration
P(nnx,1)=0;
for i = nnx-1:-1:1
    P(i) = P(i+1) - 1/R*1/2*deltax*((xi*(ell(i))*dadrho(i)-
Dl*(dldrho(i)) - Dm*dmdrho(i) - ddb*dbdrho(i)+ xi*(ell(i+1))*dadrho(i+1)-
Dl*(dldrho(i+1)) - Dm*dmdrho(i+1) - ddb*dbdrho(i+1)));
end

```

III. Κώδικας επίλυσης μοντέλου με ανάπτυξη αγγειακού συστήματος και ανταγωνιστική δράση των μακροφάγων M_1 και M_2

```

function VascularModelM1M2(nex, T)
%l1,l2,m,b,c,a
%%% 6 species % l1 -> macrophages M1 %l2 -> macrophages M2 % m -> tumour
cell %b -> vessels % c -> oxygen % a -> chemoattractant
global axpt nop ph phd nnx wgp gp phksi phdksi

%%%Inputs
% define elements nex
% define final time T
nnx = 2*nex + 1; % compute nodes
r = 0;
tspan = 0 : 5 : T ;

%%%Domain Discretization
[axpt, nop] = Discretization(nex);

%%%Numerical Integration
wgp = [0.277777777777778, 0.444444444444444, 0.277777777777778];
gp = [0.1127016654 , 0.5 , 0.8872983346];
%%%TestFunctions
[ph{1}, phd{1}] = tsfun(gp(1));
[ph{2}, phd{2}] = tsfun(gp(2));
[ph{3}, phd{3}] = tsfun(gp(3));

%%%TestFunctions at ksi points
ksi = [0; 0.5; 1];
[phksi{1}, phdksi{1}] = tsfun(ksi(1));
[phksi{2}, phdksi{2}] = tsfun(ksi(2));
[phksi{3}, phdksi{3}] = tsfun(ksi(3));

%%%sk -> ph(i)ph(j)Matrix
%Initialization
sk = sparse(6*nnx, 6*nnx);

%Compute
for nell = 1 : nex
    sk = matrixSK(nell, sk);
end

%Boundary Conditions
for j = 1 : 6*nnx
    sk(6*nnx-5, j) = 0.;    sk(6*nnx-3, j) = 0.;
    sk(6*nnx-2, j) = 0.;    sk(6*nnx-1, j) = 0.;
end

sk(6*nnx-5, 6*nnx-5) = 1.e-12;    sk(6*nnx-3, 6*nnx-3) = 1.e-12;
sk(6*nnx-2, 6*nnx-2) = 1.e-12;    sk(6*nnx-1, 6*nnx-1) = 1.e-12;

sk(6*nnx+1, 6*nnx+1) = 1.;

```

```

%Initial values
ell10 = 1.0e-12; ell20 = 1.0e-12;    m0 = 0.80;   binf = 0.02;   cinf = 1.;
b0 = binf;      c0 = cinf;           a0 = 1.0e-12;      R0 = 13;

%%Variable Initial Conditions
for i = 1: nnx
    u0(6*(i-1)+1) = ell10;  u0(6*(i-1)+2) = ell20;  u0(6*(i-1)+3) = m0;
    u0(6*(i-1)+4) = b0;    u0(6*(i-1)+5) = c0;    u0(6*(i-1)+6) = a0;
end

u0(end+1) = R0;          %add row for the dR/dt

%%% ODE15s SOLVER
options = odeset('Mass',sk,'RelTol',1e-3,'AbsTol',1e-3,'NonNegative',1);
[t,u] = ode15s(@f,[0 0.00001],u0,options);
unew0 = u(end,:);
options = odeset('Mass',sk,'RelTol',1e-3,'AbsTol',1e-3,'NonNegative',1);
[t,u] = ode15s(@f,tspan,unew0,options);

function [axpt, nop] = discretization(nex)

global nnx

%*** x-coordinates
xfirst = 0;
xlast = 1;
deltax = (xlast-xfirst)/nex;
axpt(1) = xfirst;

for i = 2 : nnx
    axpt(i) = axpt(i-1)+deltax/2.;
end

%*** nodal numbering ***
for i = 1 : nex
    nop(i,1) = 1 + 2*(i-1);
    nop(i,2) = nop(i,1)+1;
    nop(i,3) = nop(i,2)+1;
end

%*****

function [ph, phd] = tsfun(x)
    c = x;
    ph(1) = 2.*c^2-3.*c+1.;
    ph(2) = -4.*c^2+4.*c;
    ph(3) = 2.*c^2-c;
    phd(1) = 4.*c-3.;
    phd(2) = -8.*c+4.;
    phd(3) = 4.*c-1.;
end

```

```

function sk = matrixSK(nell, sk)

global axpt nop ph phd nnx wgp

ngl(1) = nop(nell,1);
ngl(2) = nop(nell,2);
ngl(3) = nop(nell,3);

for j = 1 : 3 %Loop over gauss points
    rho = 0.;
    x1 = 0.;
    for n = 1 : 3
        rho = rho + axpt(ngl(n))*ph{j}(n);
        x1 = x1 + axpt(ngl(n))*phd{j}(n);
    end

    for m = 1 : 3
        m1 = ngl(m);
        for n = 1 : 3
            n1 = ngl(n);
            sk = sk + sparse(6*(m1-1) + 1, 6*(n1-1) + 1,
                wgp(j)*x1*ph{j}(m)*ph{j}(n)*rho^2, 6*nnx, 6*nnx);
            sk = sk + sparse(6*(m1-1) + 2, 6*(n1-1) + 2,
                wgp(j)*x1*ph{j}(m)*ph{j}(n)*rho^2, 6*nnx, 6*nnx);
            sk = sk + sparse(6*(m1-1) + 3, 6*(n1-1) + 3,
                wgp(j)*x1*ph{j}(m)*ph{j}(n)*rho^2, 6*nnx, 6*nnx);
            sk = sk + sparse(6*(m1-1) + 4, 6*(n1-1) + 4,
                wgp(j)*x1*ph{j}(m)*ph{j}(n)*rho^2, 6*nnx, 6*nnx);
            sk = sk + sparse(6*(m1-1) + 5, 6*(n1-1) + 5,
                wgp(j)*x1*ph{j}(m)*ph{j}(n)*rho^2, 6*nnx, 6*nnx);
            sk = sk + sparse(6*(m1-1) + 6, 6*(n1-1) + 6,
                wgp(j)*x1*ph{j}(m)*ph{j}(n)*rho^2, 6*nnx, 6*nnx);
        end
    end
end

```

```

function dydt = f(t,y)

%Parameters
linf = 0.2;    ninf = 0.2;    cinf = 1.;    binf = 0.02;
hl = 0.001;   hn = 90;

%Variables
ell1 = y(end-6);    b = y(end-3);    R = y(end);

%Call functions
[vl1, ~, vm, ~, vn, ~, ~, ~, ~, ~, ~] = velocities(y, R);
vl1 = vl1(end);    %velocities at last node
vm = vm(end);
vn = vn(end);
dydt = residual(y, R, vm)';

%Dirichlet Conditions
%Add equation dRdt = vm(R,t)
dydt(end+1) = vm;

```

```

dydt(end-6) = (y(end-6) - (hl)/(hl - v11 + vm)*linf);
dydt(end-4) = (y(end-4) - (1 - ell1- b -(hn*ninf/(hn + vm - vn))));
dydt(end-3) = (y(end-3) - binf);
dydt(end-2) = (y(end-2) - cinf);
t

```

```

function [v11, v12, vm, vb, vn, dl1drho, dl2drho, dmdrho, dbdrho, dcdrho,
dadrho] = velocities(u,R)

```

```

global axpt nop nex phksi phdksi nnx

```

```

%Parameters

```

```

k = 1.;    xi = 1100;    D1 = 10.;    Dm = 12.;    ddb = 6;

```

```

xfirst = 0;
xlast = 1;
deltax = (xlast-xfirst)/nex;

```

```

dl1drho = zeros(nnx,1);
dl2drho = zeros(nnx,1);
dmdrho  = zeros(nnx,1);
dbdrho  = zeros(nnx,1);
dcdrho  = zeros(nnx,1);
dadrho  = zeros(nnx,1);

```

```

ell1 = u(1 : 6 : 6*nnx)';
ell2 = u(2 : 6 : 6*nnx)';
m     = u(3 : 6 : 6*nnx)';
b     = u(4 : 6 : 6*nnx)';
c     = u(5 : 6 : 6*nnx)';
a     = u(6 : 6 : 6*nnx)';

```

```

for elem = 1 : nex-1

```

```

    ngl(1) = nop(elem,1);
    ngl(2) = nop(elem,2);
    ngl(3) = nop(elem,3);

```

```

    for j = 1 : 2          % ksi= [0, 0.5, 1]
        x1 = 0.;
        for n = 1 : 3
            x1 = x1 + axpt(ngl(n))*phdksi{j}(n);
        end

```

```

        for n = 1 : 3
            phxksi(n) = phdksi{j}(n)/x1;
            dl1drho(ngl(j)) = dl1drho(ngl(j)) + u(6*(ngl(n)-1)+1)*phxksi(n);
            dl2drho(ngl(j)) = dl2drho(ngl(j)) + u(6*(ngl(n)-1)+2)*phxksi(n);
            dmdrho(ngl(j)) = dmdrho(ngl(j)) + u(6*(ngl(n)-1)+3)*phxksi(n);
            dbdrho(ngl(j)) = dbdrho(ngl(j)) + u(6*(ngl(n)-1)+4)*phxksi(n);
            dcdrho(ngl(j)) = dcdrho(ngl(j)) + u(6*(ngl(n)-1)+5)*phxksi(n);

```

```

        dadrho(ngl(j)) = dadrho(ngl(j))+(6*(ngl(n)-1)+6)*phxksi(n);
    end
end
end

function rhs = residual(u, R, vm)

global axpt nop nex nnx wgp ph phd

P = pressure(u,R);
%%Parameters
k = 1.;          xi = 1100;          lambda = 0.01;    ha = 0.01;          ainf
= 0;            cinf = 1;          abar = 0.70;    polbar = 0.10;
Dc = 20;        Dl = 10.;          Dm = 12.;        Da = 1.;            ddb
= 6;
dclbar = 0.50;    dcmbar = 0.50;    dcpbar = 0.10;    palbar = 0.01;
pambar = 0.01;
pmbar = 0.10*5;  pbbar = 0.05;          dmbar = 5.50;    dlbar = 1.;
dbbar = 0.5;     pcrit = 0.02;
cp = 0.60;       cc = 0.20;          ca = 0.05;       mp = 0.65;
alpha = 5.;      cv = cinf;

rhs = zeros(1, 6*nnx);

for nell = 1 : nex
    ngl(1)=nop(nell,1);
    ngl(2)=nop(nell,2);
    ngl(3)=nop(nell,3);

    for j = 1 : 3      %Loop over gauss points
        rho = 0.;
        x1 = 0.;
        for n = 1 : 3
            rho = rho + axpt(ngl(n))*ph{j}(n);
            x1 = x1 + axpt(ngl(n))*phd{j}(n);
        end

        dl1drho = 0; dl2drho = 0;  dmdrho = 0;  dbdrho = 0;  dadrho = 0;
dcdrho = 0;
        ell1 = 0;    ell2 = 0;      m = 0;      b = 0;      a = 0;
c = 0;

        for i = 1 : 3
            phx(i) = phd{j}(i)/x1;
            dl1drho = dl1drho + u(6*(ngl(i)-1) + 1)*phx(i);
            dl2drho = dl2drho + u(6*(ngl(i)-1) + 2)*phx(i);
            dmdrho = dmdrho + u(6*(ngl(i)-1) + 3)*phx(i);
            dbdrho = dbdrho + u(6*(ngl(i)-1) + 4)*phx(i);
            dcdrho = dcdrho + u(6*(ngl(i)-1) + 5)*phx(i);
            dadrho = dadrho + u(6*(ngl(i)-1) + 6)*phx(i);

            ell1 = ell1 + u(6*(ngl(i)-1) + 1)*ph{j}(i);
            ell2 = ell2 + u(6*(ngl(i)-1) + 2)*ph{j}(i);
            m = m + u(6*(ngl(i)-1) + 3)*ph{j}(i);
            b = b + u(6*(ngl(i)-1) + 4)*ph{j}(i);
        end
    end
end
end

```

```

c = c + u(6*(ngl(i)-1) + 5)*ph{j}(i);
a = a + u(6*(ngl(i)-1) + 6)*ph{j}(i);
end
psum = (ell1 + ell2)*(P(ngl(n)) + D1) + m*(P(ngl(n)) + Dm);

% betacp-> beta(c,cp)
Aterm = c^alpha;
Bterm = cp^alpha;
betacp = Aterm*(Bterm+1)/(Aterm+Bterm);

% betacc-> beta(c,cc)
Bterm1 = cc^alpha;
betacc = Aterm*(Bterm1+1)/(Aterm+Bterm1);

% betaca -> beta(c,ca)
Bterm2 = ca^alpha;
betaca = Aterm*(Bterm2+1)/(Aterm+Bterm2);

% betamp-> beta(m,mp)
Aterm1 = m^alpha;
Bterm3 = mp^alpha;
betamp = Aterm1*(Bterm3+1)/(Aterm1+Bterm3);

% betapp -> beta(psum,pcrit)
Aterm2 = psum^alpha;
Bterm4 = pcrit^alpha;
betapp = Aterm2*(Bterm4+1)/(Aterm2+Bterm4);

pm = (pbar + abar*ell2)*betacp*(1-betamp);
dl = dbar*(1-betacc);
dm = dbar*(1-betacc) + k*ell1*(1-betacp);

% pb,db,psum
pb = pbar*(1-betaca);
db = @(x)dbbar*0.5*(1+tanh((x-8)/0.4));
db(psum);

% pol
pol = polbar*(1 - betacp);

for i = 1 : 3
    rhs(6*(ngl(i)-1) + 1) = rhs(6*(ngl(i)-1) + 1) -
wgp(j)*x1*phx(i)*(1/(R^2)*((rho^2)/k)*(D1*(1-ell1).*dl1drho
- ell1*D1.*dl2drho - ell1*Dm.*dmdrho - ell1*ddb.*dbdrho - xi*ell1*(1-ell1-
ell2).*dadrho)) - wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho)^2*ell1*pol +
wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho^3)/R*vm.*dl1drho;
    rhs(6*(ngl(i)-1) + 2) = rhs(6*(ngl(i)-1) + 2) -
wgp(j)*x1*phx(i)*(1/(R^2)*((rho^2)/k)*(D1*(1-ell2).*dl2drho
- ell2*D1.*dl1drho - ell2*Dm.*dmdrho - ell2*ddb.*dbdrho - xi*ell2*(1-ell1-
ell2).*dadrho)) + wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho)^2*(ell1*pol - ell2*dl) +
wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho^3)/R*vm.*dl2drho;
    rhs(6*(ngl(i)-1) + 3) = rhs(6*(ngl(i)-1) + 3) -
wgp(j)*x1*phx(i)*(1/(R^2)*((rho^2)/k)*(Dm*(1-m).*dmdrho - m*D1.*(dl1drho
+ dl2drho) - m*ddb.*dbdrho + xi*(ell1+ell2)*m.*dadrho)) +
wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho)^2*m*(pm - dm) +
wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho^3)/R*vm.*dmdrho;

```

```

        rhs(6*(ngl(i)-1) + 4) = rhs(6*(ngl(i)-1) + 4) -
wgp(j)*x1*phx(i)*(1/(R^2))*((rho^2)/k)*(ddb*(1-b).*dbdrho-b*Dl.*(dl1drho +
dl2drho)-b*Dm.*dmdrho + xi*(ell1+ell2)*b.*dadrho) +
wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho)^2*b*(pb*(m+ell2) - db(psum)) +
wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho^3)/R*vm.*dbdrho;
        rhs(6*(ngl(i)-1) + 5) = rhs(6*(ngl(i)-1) + 5) -
wgp(j)*x1*phx(i)*(1/(R^2))*((rho^2)/k)*Dc.*dcdrho +
wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho)^2*(pb*b*(cv-c) - c*(dclbar*(ell1+ell2) +
dcmbar*m)- dcpbar*m*pm) + wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho^3)/R*vm.*dcdrho;
        rhs(6*(ngl(i)-1) + 6) = rhs(6*(ngl(i)-1) + 6) -
wgp(j)*x1*phx(i)*(1/(R^2))*((rho^2)/k)*Da.*dadrho +
wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho)^2*((1 - betacp)*(palbar*(ell1+ell2) + pambar*m)
- lambda*a) + wgp(j)*x1*ph{j}(i)*(rho^3)/R*vm.*dadrho;

```

end

end

end

```

%Robin Condition dadrho = ha*(ainf - a)
rhs(end) = rhs(end) + 1/(R*k)*Da*ha*(ainf - u(end-1));

```

function P = pressure(u,R)

global axpt nop nex phksi phdksi nnx

%Parameters

```

k = 1.; xi = 1100; Dl = 10.; Dm = 12.; ddb = 6;

```

```

xfirst = 0;

```

```

xlast = 1;

```

```

deltax = (xlast-xfirst)/nnx;

```

```

dl1drho=zeros(nnx,1);

```

```

dl2drho=zeros(nnx,1);

```

```

dmdrho=zeros(nnx,1);

```

```

dbdrho=zeros(nnx,1);

```

```

dcdrho=zeros(nnx,1);

```

```

dadrho=zeros(nnx,1);

```

```

ell1 = u(1 : 6 : 6*nnx)';

```

```

ell2 = u(2 : 6 : 6*nnx)';

```

```

m = u(3 : 6 : 6*nnx)';

```

```

b = u(4 : 6 : 6*nnx)';

```

```

c = u(5 : 6 : 6*nnx)';

```

```

a = u(6 : 6 : 6*nnx)';

```

for elem = 1:nex-1

```

ngl(1) = nop(elem,1);

```

```

ngl(2) = nop(elem,2);

```

```

ngl(3) = nop(elem,3);

```

for j = 1 : 2 *% ksi= [0, 0.5, 1]*

```

x1 = 0.;

```

for n = 1 : 3

```

x1 = x1 + axpt(ngl(n))*phdksi{j}(n);

```

end


```

    for n = 1 : 3
        phxksi(n) = phdksi{j}(n)/x1;
        dl1drho(ngl(j)) = dl1drho(ngl(j)) + u(6*(ngl(n)-1)+1)*phxksi(n);
        dl2drho(ngl(j)) = dl2drho(ngl(j)) + u(6*(ngl(n)-1)+2)*phxksi(n);
        dmdrho(ngl(j)) = dmdrho(ngl(j)) + u(6*(ngl(n)-1)+3)*phxksi(n);
        dbdrho(ngl(j)) = dbdrho(ngl(j)) + u(6*(ngl(n)-1)+4)*phxksi(n);
        dcdrho(ngl(j)) = dcdrho(ngl(j)) + u(6*(ngl(n)-1)+5)*phxksi(n);
        dadrho(ngl(j)) = dadrho(ngl(j)) + u(6*(ngl(n)-1)+6)*phxksi(n);
    end
end
end

%%% last element
ngl(1) = nop(nex,1);
ngl(2) = nop(nex,2);
ngl(3) = nop(nex,3);
for j = 1 : 3
    x1 = 0.;
    for n = 1 : 3
        x1 = x1 + axpt(ngl(n))*phdksi{j}(n);
    end
end

for n = 1 : 3
    phxksi(n) = phdksi{j}(n)/x1;
    dl1drho(ngl(j)) = dl1drho(ngl(j)) + u(6*(ngl(n)-1)+1)*phxksi(n);
    dl2drho(ngl(j)) = dl2drho(ngl(j)) + u(6*(ngl(n)-1)+2)*phxksi(n);
    dmdrho(ngl(j)) = dmdrho(ngl(j)) + u(6*(ngl(n)-1)+3)*phxksi(n);
    dbdrho(ngl(j)) = dbdrho(ngl(j)) + u(6*(ngl(n)-1)+4)*phxksi(n);
    dcdrho(ngl(j)) = dcdrho(ngl(j)) + u(6*(ngl(n)-1)+5)*phxksi(n);
    dadrho(ngl(j)) = dadrho(ngl(j)) + u(6*(ngl(n)-1)+6)*phxksi(n);
end
end

%%% Numerical integration
P(nnx,1) = 0;
for i = nnx-1:-1:1
    P(i) = P(i+1) - 1/R*1/2*deltax*((xi*(ell1(i)+ell2(i))*dadrho(i) -
    D1*(dl1drho(i) + dl2drho(i)) - Dm*dmdrho(i) - ddb*dbdrho(i) +
    xi*(ell1(i+1)+ell2(i+1))*dadrho(i+1) - D1*(dl1drho(i+1) + dl2drho(i+1)) -
    Dm*dmdrho(i+1) - ddb*dbdrho(i+1)));
end
end

```


Παράρτημα Β. Τιμές παραμέτρων

Πίνακας 6.1: Τιμές παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν στην επίλυση των μοντέλων

Παράμετρος	Φυσική σημασία	Αδιάστατη τιμή
D_l	Συντελεστής διάχυσης μακροφάγων	10
D_b	Συντελεστής διάχυσης καρκινικών κυττάρων	6
D_m	Συντελεστής διάχυσης αγγειακού συστήματος	12
D_c	Συντελεστής διάχυσης οξυγόνου	20
D_a	Συντελεστής διάχυσης χημιοτακτικού παράγοντα	1
\hat{p}_{ol}	Αλλαγή πολικότητας μακροφάγων από M_1 σε M_2	0.10
\hat{p}_m	Σταθερά μίτωσης καρκινικών κυττάρων	0.50
\hat{p}_b	Σταθερά αγγειογένεσης	0.05
\hat{p}_{am}	Παραγωγή χημιοτοκίνης από καρκινικά κύτταρα	0.01
\hat{p}_{al}	Παραγωγή χημιοτοκίνης από μακροφάγα	0.01
\hat{d}_l	Θανάτωση μακροφάγων σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου	1
\hat{d}_m	Θανάτωση καρκινικών κυττάρων σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου	5.50
\hat{d}_b	Θανάτωση αγγείων σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου	0.50
\hat{d}_{cl}	Κατανάλωση οξυγόνου από μακροφάγα	0.50
\hat{d}_{cm}	Κατανάλωση οξυγόνου από καρκινικά κύτταρα	0.50
\hat{d}_{cp}	Κατανάλωση οξυγόνου για μίτωση καρκινικών κυττάρων	0.10
c_c	Οριακή τιμή οξυγόνου	0.20
c_p	Οριακή τιμή οξυγόνου	0.60
c_a	Τιμή συγκέντρωσης που αντιστοιχεί σε μέγιστο ρυθμό αγγειογένεσης	0.05
c_v	Τιμή συγκέντρωσης οξυγόνου μέσα στα αιμοφόρα αγγεία	c_∞
m_p	Οριακή τιμή καρκινικών κυττάρων	0.65
p_{crit}	Κρίσιμη τιμή πίεσης απόφραξης αγγείων	0.02
h_a	Διαπερατότητα συνόρου όγκου από χημιοτακτικό παράγοντα	0.01

h_l	Διαπερατότητα συνόρου όγκου από μακροφάγα	0.001
h_n	Διαπερατότητα συνόρου όγκου από μεσοκυττάρια υγρό	90
\hat{k}	Συνεισφορά μακροφάγων στη θανάτωση καρκινικών κυττάρων	1
\hat{a}	Συνεισφορά μακροφάγων στη μίτωση καρκινικών κυττάρων	0.70
λ_α	Διάσπαση χημιοτακτικού παράγοντα	0.01
α	Παράμετρος συνάρτησης βήτα	5
κ	Σταθερά αναλογίας δυνάμεων	1
χ	Συντελεστής χημιοταξίας	1100
a_∞	Ποσότητα χημιοτοκίνης στο συνεχές μέσο	0
b_∞	Ποσότητα αγγείων στο συνεχές μέσο	0.02
c_∞	Ποσότητα οξυγόνου στο συνεχές μέσο	1
l_∞	Ποσότητα μακροφάγων στο συνεχές μέσο	0.20
n_∞	Ποσότητα μεσοκυττάρια υγρού στο συνεχές μέσο	0.20
m_0	Αρχική τιμή κλάσμα όγκου καρκινικών κυττάρων	0.80
R_0	Αρχική τιμή ακτίνας καρκινικού όγκου	13
