

Modeliranje rasta tumora

Tolj, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:889890>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-03**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO–MATEMATIČKI FAKULTET
MATEMATIČKI ODSJEK

Luka Tolj

MODELIRANJE RASTA TUMORA

Diplomski rad

Voditelj rada:
doc. dr. sc. Marko Radu-
lović

Zagreb, rujan 2024.

Ovaj diplomski rad obranjen je dana _____ pred ispitnim povjerenstvom u sastavu:

1. _____, predsjednik
2. _____, član
3. _____, član

Povjerenstvo je rad ocijenilo ocjenom _____.

Potpisi članova povjerenstva:

1. _____
2. _____
3. _____

Veliku zahvalnost dugujem svojoj obitelji; Mirjani, Anti, Lovru i Andriji, na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju koje su mi pružili kroz godine studiranja. Posebno se zahvaljujem svojoj djevojci Paulini, koja mi je kroz čitav diplomski studij primjerom pokazivala da je moguće biti brižan partner i uzoran student. Ovim putem se zahvaljujem i prijateljima sa smjera Primijenjene matematike; Karli, Lovru, Petri i Jeleni, bez kojih bi ovo putovanje bilo nešto dulje i znatno mukotrpnije. Konačno, zahvaljujem se Gospodinu koji mi je dao snage i upornosti kako bih se suočio sa svim nadolazećim preprekama.

Sadržaj

Sadržaj	iv
Uvod	1
1 Diferencijalne jednađbe i distribucije	2
1.1 Paraboličke parcijalne diferencijalne jednađbe	2
1.2 Besselove funkcije	3
1.3 Distribucije	4
2 Jednostavni matematički model rasta i invazivnosti glioma	7
2.1 Osnovni model	7
2.2 Procjena parametara pomoću pokusa	13
2.3 Invazija tumora mozga	22
3 Matematičko modeliranje metoda liječenja	26
3.1 Operacijski zahvat	26
3.2 Kemoterapija	32
4 Istraživanja na razini Republike Hrvatske	44
4.1 Incidencija i trendovi mortaliteta malignih moždanih neoplazama u Hrvatskoj	44
4.2 Intrakranijalni tumori odrasle populacije Varaždinske županije u rasponu od 1996. do 2004. godine	47
Bibliografija	50

Uvod

Nesretna je činjenica da rak predstavlja jedan od vodećih doprinosa mortalitetu ljudske populacije. Naime, prema [3], svaki šesti slučaj smrti možemo atribuirati nekom obliku raka. Upravo je (maligni) tumor mozga izrazito poznat i opasan predstavnik ove vrste oboljenja.

Motivirani gornjim činjenicama, možemo zaključiti da je proučavanje fenomena tumora mozga vrlo bitan segment suvremenog medicinskog istraživanja. Međutim, spomenuta tema vrlo je kompleksna i seže izvan samih okvira medicine te je stoga potrebno istu promatrati iz više perspektiva. Drugim riječima, potrebno je ustanoviti interdisciplinarn pristup danom problemu, upravo s jednim ciljem; izliječiti osobu oboljelu od tumora mozga.

Kada je riječ o metodama liječenja, među istima se ističu tri: kemoterapija, operacijski zahvat i radioterapija. Iste vežemo uz varijabilnu stopu uspjeha, a ponajviše uslijed činjenice da se manifestacija tumora mozga razlikuje od pojedinca do pojedinca. Konkretno, populacije tumora mogu sačinjavati razne potpopulacije, koje različito reagiraju na metode liječenja. Nadalje, tumor može nastajati na različitim razinama mozga, što onda znatno utječe na brzinu širenja stanica istog.

Ovaj rad nastao je upravo s ciljem zapažanja i modeliranja dinamike stanica tumora mozga. Međutim, kako želimo postići sinergiju između matematike i medicine, polazni zahtjev jest da dobiveni modeli što vjernije opisuju podatke koji stižu iz medicinske dokumentacije. Glavni izvor koji pratimo jest [15], ali i brojni članci koji služe kao podloga i opravdanje za matematičku konstrukciju provedenu u nastavku. Među spomenutim člancima izdvajamo [5], [7], [8] te [9].

Poglavlje 1

Diferencijalne jednađbe i distribucije

U sklopu ovog poglavlja biti će dan pregled pojmova i rezultata potrebnih za razumijevanje materijala o kojem će biti riječ u nadolazećim poglavljima. Definicije i rezultati korišteni u ovom poglavlju preuzeti su iz [16], [17] i [4].

1.1 Paraboličke parcijalne diferencijalne jednađbe

Centralna jednađba

Centralna jednađba koja se pojavljuje kao baza gotovo svih modela koje ćemo promatrati je oblika

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D\nabla^2 u + \rho u, \quad (1.1)$$

pri čemu je $D > 0$, $\rho \geq 0$.

Lema 1.1.1. *Jednađba (1.1) spada u klasu paraboličkih parcijalnih diferencijalnih jednađbi.*

Dokaz. Jednađba (1.1) je parabolička ako

$$-D\nabla^2 u - \rho u = 0 \quad (1.2)$$

pripada klasi eliptičkih PDJ. Zapišemo li (1.2) u kanonskom obliku, dobivamo

$$-Du_{xx} - Du_{yy} - \rho u = 0,$$

odakle u standardnim oznakama slijedi $B^2 - 4AC = -4D^2 < 0$. Dakle, jednađba (1.2) je eliptička, čime je dokaz završen. \square

1.2 Besselove funkcije

Sažetak o Besselovim funkcijama preuzet je iz [16], gdje je moguće pronaći detaljan pregled svojstava Besselovih funkcija.

Besselova Jednadžba

Promatramo jednadžbu

$$z^2 \frac{d^2 w}{dz^2} + z \frac{dw}{dz} + (z^2 - \nu^2)w = 0. \quad (1.3)$$

Jednadžbu (1.3) nazivamo **Besselovom** jednadžbom.

Besselove funkcije prve vrste

Funkcija oblika

$$J_\nu(z) = \left(\frac{1}{2}z\right)^\nu \sum_{k=0}^{\infty} (-1)^k \frac{\left(\frac{1}{4}z^2\right)^k}{k! \Gamma(\nu + k + 1)} \quad (1.4)$$

predstavlja rješenje (1.3) koje nazivamo **Besselova funkcija prve vrste**. Dano rješenje je analitička funkcija u varijabli z , osim u točki grananja $z = 0$ u slučaju kada $\nu \notin \mathbb{Z}$. Glavna grana $J_\nu(z)$ odgovara glavnoj vrijednosti $(\frac{1}{2}z)^\nu$ i analitička je u kompleksnoj ravnini prerezanoj duž intervala $\langle -\infty, 0 \rangle$.

- Ako je $\nu \in \mathbb{Z}$, J_ν je cijela funkcija¹ u varijabli z .
- Za svaki fiksni $z \neq 0$, svaka grana $J_\nu(z)$ je cijela funkcija u z .

Besselove funkcije druge vrste

Funkcije oblika (1.4) nisu jedina rješenja (1.3). Naime, funkcije dane s

$$Y_\nu(z) = \frac{J_\nu(z) \cos(\nu\pi) - J_{-\nu}(z)}{\sin(\nu\pi)} \quad (1.5)$$

također predstavljaju klasu rješenja gornje jednadžbe, čije pripadnike pritom nazivamo **Besselovim funkcijama druge vrste**. Očito, desna strana u (1.5) nema smisla za $\nu \in \mathbb{Z}$ te se stoga ista definira preko pripadne granične vrijednosti

$$Y_\nu(z) = \frac{1}{\pi} \frac{\partial J_\nu(z)}{\partial \nu} \Big|_{\nu=n} + \frac{(-1)^n}{\pi} \frac{\partial J_\nu(z)}{\partial \nu} \Big|_{\nu=-n}, \text{ za } n = \pm 1, \pm 2, \dots \quad (1.6)$$

¹Funkcija f kompleksne varijable je *cijela* ako je derivabilna na cijelom \mathbb{C} .

Neovisno o tome je li $\nu \in \mathbb{Z}$ ili $\nu \notin \mathbb{Z}$, (1.5) ima točku grananja u $z = 0$. Glavna grana (1.5) odgovara glavnim granama $J_{\pm\nu}(z)$ u (1.5) i (1.6), ponovno uz prerez u kompleksnoj ravnini duž intervala $\langle -\infty, 0] \rangle$.

- Za svaki fiksni $z \neq 0$, svaka grana $Y_\nu(z)$ je cijela funkcija u z .

Modificirana Besselova jednadžba

Jednadžbu oblika

$$z^2 \frac{d^2 w}{dz^2} + z \frac{dw}{dz} - (z^2 + \nu^2)w = 0 \quad (1.7)$$

nazivamo **modificiranom Besselovom jednadžbom**. Jednadžba (1.7) dobivena je zamjenom argumenta z sa $\pm iz$ u (1.4). Rješenja gornje jednadžbe nazivaju se **modificirane Besselove funkcije**.

Iako postoji više tipova klasičnih rješenja modificirane Besselove jednadžbe, ovdje će biti definiran isključivo onaj kojeg ćemo iskoristiti pri samoj analizi. Jednadžba

$$I_\nu(z) = \left(\frac{1}{2}z\right)^\nu \sum_{k=0}^{\infty} \frac{\left(\frac{1}{4}z^2\right)^k}{k! \Gamma(\nu + k + 1)} \quad (1.8)$$

predstavlja rješenje (1.7) s traženim svojstvom. Uočimo da sam oblik rješenja, uspoređen s (1.4), nagovještava da će svojstva (1.7) biti analogna onima kod (1.4).

1.3 Distribucije

Osnovni pojmovi i svojstva distribucija preuzeti su iz [4] i [17].

Definicija 1.3.1. *Neka je $\varphi : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{C}$ funkcija. Nosač funkcije φ , u oznaci $\text{supp}(\varphi)$, definiramo kao zatvarač (u \mathbb{R}^n) skupa*

$$\{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n : \varphi(\mathbf{x}) \neq 0\}.$$

Definicija 1.3.2. *Neka je $K \in \mathcal{K}$ kompaktan skup. Definiramo*

$$\mathcal{D}_K := \{\varphi : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{C} : \varphi \text{ je glatka i } \text{supp}(\varphi) \subseteq K\}.$$

Nadalje, definiramo

$$\mathcal{D} := \bigcup \{\mathcal{D}_K : K \subseteq \mathbb{R}^n \text{ kompaktan}\}.$$

Funkcije iz \mathcal{D} nazivamo test funkcijama.

Napomena 1.3.3. *Htjeli bismo da prostori \mathcal{D}_K posjeduju neka lijepa svojstva. Zaista, pokazuje se da je za svaki $K \in \mathcal{K}$ prostor \mathcal{D}_K Fréchetov. Preciznije, \mathcal{D}_K je linearan potpun metrički prostor, pri čemu je pripadna metrika izvedena pomoću prebrojive familije normi*

$$\|\varphi\|_m = \sup_{|\alpha| \leq m} \sup_{x \in \mathbb{R}^n} |\partial^\alpha \varphi(x)|,$$

pri čemu je

$$d(\varphi, \psi) = \sum_{m \geq 0} \frac{1}{2^m} \frac{\|\varphi - \psi\|_m}{1 + \|\varphi - \psi\|_m}.$$

Uz ovakvu definiciju, niz $\{\varphi_j\}_{j \geq 1}$ konvergira prema φ u \mathcal{D}_K kada $j \rightarrow \infty$ ako za svaki $\alpha \in \mathbb{N}^n$ niz $\{\partial^\alpha \varphi_j\}_{j \geq 1}$ konvergira uniformno na \mathbb{R}^n prema $\partial^\alpha \varphi$ kada $j \rightarrow \infty$.

Analogno prethodnoj definiciji, na prostoru \mathcal{D} definiramo jaku topologiju kao induktivni limes topologija prostora \mathcal{D}_K . Međutim, uz ovakvu topologiju, linearni prostor \mathcal{D} postaje potpun, lokalno konveksan, Hausdorffov topološki linearan prostor. Nadalje, niz $\{\varphi_j\}_{j \geq 1}$ konvergira prema funkciji φ u \mathcal{D} kada $j \rightarrow \infty$ ako postoji $K \in \mathcal{K}(\mathbb{R}^n)$ takav da su $\varphi_j, \varphi \in \mathcal{D}_K$ za sve $j \geq 1$ i $\{\varphi_j\}_{j \geq 1}$ konvergira prema φ u \mathcal{D}_K kada $j \rightarrow \infty$.

Shodno prethodnoj diskusiji, linearan funkcional $T : \mathcal{D} \rightarrow \mathbb{C}$ je neprekidan ako i samo ako je $T : \mathcal{D}_K \rightarrow \mathbb{C}$ neprekidan za sve $K \in \mathcal{K}(\mathbb{R}^n)$.

Definicija 1.3.4. Označimo s \mathcal{D}' topološki dual prostora \mathcal{D} . Dakle, \mathcal{D}' je prostor svih neprekidnih linearnih funkcionala $T : \mathcal{D} \rightarrow \mathbb{C}$. Funkcionale iz \mathcal{D}' nazivamo **distribucijama**. Djelovanje distribucije T na test funkciju φ označavamo s $\langle T, \varphi \rangle$.

Budući da smo uveli topologiju na \mathcal{D} , možemo uvesti i alternativnu definiciju distribucije.

Definicija 1.3.5. Preslikavanje $T : \mathcal{D} \rightarrow \mathbb{C}$ je distribucija ako je linearno i $\langle T, \varphi_j \rangle \rightarrow \langle T, \varphi \rangle$ u \mathbb{C} kada $j \rightarrow \infty$, za svaki niz $\{\varphi_j\}_{j \geq 1}$ t.d. $\varphi_j \rightarrow \varphi$ u \mathcal{D} kada $j \rightarrow \infty$.

Primjer 1.3.6. Svaka funkcija $f \in L^1_{loc}(\Omega)$ definira distribuciju na prostoru \mathcal{D} formulom:

$$T_f : \varphi \mapsto \int_{\Omega} f(x)\varphi(x) dx.$$

Primjer 1.3.7. Klasičan primjer distribucije je tzv. **Diracova delta funkcija**. Za $\mathbf{a} \in \mathbb{R}^n$ definiramo $\langle \delta_{\mathbf{a}}, \varphi \rangle := \varphi(\mathbf{a})$. Može se pokazati da za distribuciju $\delta_{\mathbf{a}}$ ne postoji $f \in L^1_{loc}$ takav da je $\delta_{\mathbf{a}} = T_f$.

Budući da distribucije promatramo u kontekstu svojevrsnog poopćenja pojma funkcije, razumno je da bismo za iste htjeli uvesti neke osnovne operacije. Konkretno, kod ispitivanja svojstava funkcija vrlo nam je važan pojam derivacije, stoga ćemo pokušati uvesti neki analogon iste na prostoru distribucija.

Za derivaciju je razumno zahtijevati da vrijedi $\partial_j T_f = T_{\partial_j f}$. Imamo

$$\langle T_{\partial_j f}, \varphi \rangle = \int_{\Omega} (\partial_j f) \varphi \, d\mathbf{x} = - \int_{\Omega} f (\partial_j \varphi) \, d\mathbf{x} = -\langle T_f, \partial_j \varphi \rangle,$$

pri čemu smo u drugoj jednakosti iskoristili formulu parcijalne integracije. Dakle, za proizvoljnu distribuciju T definiramo

$$\langle \partial_j T, \varphi \rangle := -\langle T, \partial_j \varphi \rangle,$$

Primjer 1.3.8. Označimo s H Heavisideovu funkciju (odnosno, pripadnu distribuciju), pri čemu je

$$H(x) = \begin{cases} 1 & \text{za } x \geq 0, \\ 0 & \text{za } x < 0. \end{cases} \quad (1.9)$$

Izračunajmo joj (distribucijsku) derivaciju:

$$\langle H', \varphi \rangle = - \int_0^{\infty} \varphi'(x) \, dx = \varphi(0) = \langle \delta_0, \varphi \rangle, \text{ za proizvoljnu test funkciju } \varphi.$$

Dakle, $H' = \delta_0$.

Poglavlje 2

Jednostavni matematički model rasta i invazivnosti glioma

2.1 Osnovni model

Kao što je slučaj kod svih tumora, ali i mnogih drugih bioloških pojava i procesa, precizne karakteristike rasta, razvitka i migracije glioma nisu jasno utvrđene. Iz tog razloga je pri konstrukciji i implementaciji matematičkog modela koji ima zadaću iste obznaniti potrebno raditi pod određenim pretpostavkama. Jasno, matematički model nije "dobar" ako (u nekoj mjeri) ne reproducira karakteristične pojave realnog objekta ili procesa, te je stoga u razvitku spomenutog modela ključna sinergija matematike i ostalih prirodnih znanosti, naročito biologije, kemije i fizike.

Budući da je riječ o konstrukciji matematičkog modela, smisleno je krenuti od njegove najjednostavnije forme, a zatim induktivno pojačavati stare i dodavati nove pretpostavke, što će na kraju rezultirati kompleksnijim modelom koji mnogo bolje simulira pojave realnog svijeta. Pri spomenutoj konstrukciji pratit ćemo analogan postupak proveden u [15].

Najjednostavniji modeli u obzir uzimaju isključivo ukupan broj stanica tumora, pri čemu se za njihov rast redovito pretpostavlja da je eksponencijalan ili logističan. Takvi modeli imaju brojne nedostatke, među kojima se posebno ističe činjenica da takvi modeli ne uzimaju u obzir anatomske heterogenosti domene (konkretno, mozga), kao ni rasprostranjenost stanica tumora, što evidentno upućuje na buduće nepravilnosti. Upravo navedeni razlozi ključni su u analizi i planiranju tijeka djelovanja pri tretiranju pojedinog pacijenta. Naime, prostorne značajke raspršenosti tumora osnovni su indikatori njegova rasta jer određuju stopu invazivnosti te granicu do koje se tumor raspršio, a jednom kada su isti poznati, na snagu stupa procjena isplativosti kirurškog zahvata.

Korištenje spomenutih jednostavnih modela imalo je još jednu ozbiljnu manu: obzirom da isti nisu uzimali u obzir nastanak, rast i migraciju stanica tumora, do pojave prvog

naprednijeg modela nije postajalo obrazloženje koje bi objasnilo zašto se tumor ponovno pojavljuje nakon kirurškog zahvata. Jedan od ciljeva ovog rada je pokazati kako već jednostavan model može kvalitetno opisati promatrane procese i dati uvid u adekvatne procedure s naglaskom na spašavanje života pacijenta.

Cilj ovog potpoglavlja jest razviti takav model, odnosno model koji će dati uvid u prostorno-vremensku dinamiku rasta tumora. Pri konstrukciji predmetnog modela najveći obujam posla, ali i važnosti, pripada procjeni parametara i koeficijenata koji se javljaju u istom, među kojima se ističu *proliferacija* (ili stopa rasta) i *koeficijent difuzije*. Procjena parametara vrši se koristeći realne podatke koji stižu iz kliničke dokumentacije, poput CT (Computerized Tomography) ili MRI (Magnetic Resonance Imaging) tehnologije, laboratorijskih istraživanja i drugih relevantnih izvora.

Ukoliko se ispostavi da je konstruiranim modelom moguće objasniti i modelirati ponašanje i karakteristike populacije glioma, eventualnom nadogradnjom modela smisleno je očekivati mogućnost modeliranja konfiguracija u kojima se javlja više različitih populacija glioma stanica, od kojih svaka ima svoje osobitosti. Također, budući da se modeliranje prvenstveno vrši u svrhu povećanja kvalitete liječenja populacije oboljelih, napredniji model mora uzeti u obzir i razne oblike liječenja, poput kemoterapije, kirurškog zahvata ili radioterapije.

Izdvajanje proliferacije i koeficijenta difuzije kao ponajvažnijih parametara ima svoje povijesno opravdanje. Zaista, brojni raniji modeli dinamike glioma pretpostavljali su spomenute parametre esencijalnim. Budući da je uvijek poželjno imati fizikalnu interpretaciju određenih parametara u matematičkom modelu, difuzija se poistovjećuje s pokretljivošću glioma stanica (kasnije će se pokazati da je ta identifikacija zaista dobra). Upotreba ranijih modela dovela je do vrlo zanimljivog i važnog zaključka: difuzija se, u odnosu na proliferaciju, pokazala važnijim čimbenikom kada je u pitanju procjena vjerojatnosti preživljavanja oboljelih.

Osnovni model proučava dinamiku populacije glioma stanica i pritom za najvažnije čimbenike uzima proliferaciju i difuziju. Također, model pretpostavlja eksponencijalan rast populacije stanica tumora. Važno je napomenuti da, iako bi pretpostavka logističkog rasta bila preciznija, relevantan vremenski period započinje otkrićem tumora, a završava u trenutku eventualne smrti pacijenta, stoga odabir eksponencijalnog rasta na danoj vremenskoj skali ima pokriće u biološkom aspektu.

Neka je $\bar{c}(\bar{\mathbf{x}}, \bar{t})$ broj glioma stanica na poziciji $\bar{\mathbf{x}}$ u trenutku \bar{t} . Temeljni model dinamike glioma stanica (u dimenzionalnom obliku) dan je u obliku jednadžbe sačuvanja

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \bar{\nabla} \cdot \mathbf{J} + \rho \bar{c}, \quad (2.1)$$

pri čemu ρ (vrijeme⁻¹) predstavlja ukupnu stopu rasta broja stanica, tj. ista uzima u obzir i proliferaciju i smrt stanica. Pretpostavka modela jest da je difuzijski fluks \mathbf{J} proporcionalan

gradijentu gustoće stanica

$$\mathbf{J} = \bar{D}\bar{\nabla}\bar{c}, \quad (2.2)$$

pri čemu \bar{D} ($\frac{\text{udaljenost}^2}{\text{vrijeme}}$) predstavlja koeficijent difuzije stanica u moždanom tkivu. Dakle, jednačba modela opisanog s (2.1) i (2.2) je dana u sljedećem obliku:

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \bar{D}\bar{\nabla}^2\bar{c} + \rho\bar{c}. \quad (2.3)$$

Pokazat će se da je dobiveni model, iako vrlo jednostavan, na razumnoj razini usuglašen s informacijama koje dolaze iz CT slika, ali i iznenađujuće precizan kada je riječ o predviđanju vremena i vjerojatnosti preživljavanja. S druge strane, gornji model ima nekoliko očitih zamjerki koje dijeli sa svojim prethodnicima. Primjerice, isti ne uzima u obzir činjenicu da postoje anatomska ograničenja koja su u suprotnosti s pretpostavkom radijalnog, simetričnog širenja stanica iz njihovog izvora. Nadalje, koeficijent difuzije \bar{D} uzet je konstantnim, što je oprečno činjenici da je mozak sastavljen od različitih vrsta tkiva, od kojih svaki ima karakteristične prednosti i mane u kontekstu širenja glioma stanica.

Model s prostornom heterogenošću

Shodno problematici opisanoj na kraju prethodnog odjeljka, osnovni model potrebno je nadograditi na način da isti uzima u obzir prostornu heterogenost, odnosno da se koeficijent difuzije razlikuje u bijeloj i sivoj moždanoj tvari. Drugim riječima, važna pretpostavka novog modela jest da je koeficijent difuzije \bar{D} funkcija prostorne varijable $\bar{\mathbf{x}}$. Dakle, nadogradnja modela (2.3) dana je s

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \bar{\nabla} \cdot (\bar{D}(\bar{\mathbf{x}})\bar{\nabla}\bar{c}) + \rho\bar{c}, \quad (2.4)$$

gdje je

$$\bar{D}(\bar{\mathbf{x}}) = \begin{cases} D_b & \text{za } \bar{\mathbf{x}} \text{ u bijeloj tvari,} \\ D_s, & \text{za } \bar{\mathbf{x}} \text{ u sivoj tvari.} \end{cases} \quad (2.5)$$

Naravno, kako bi model dan gornjom diferencijalnom jednačbom bio potpun, potrebno je zadati pripadne rubne uvjete. Budući da je novi model već inkorporirao prostornu heterogenost u jednačbu, preostalo je korigirati drugu zamjerku modela prethodnika. Preciznije, potrebno je uzeti u obzir ograničenu mogućnost širenja stanica tumora, stoga je prirodno nametnuti homogeni Neumannov rubni uvjet na anatomske granice i moždane klijetke. Dakle, ako s B označimo domenu koja reprezentira mozak, odabrani rubni uvjeti glase

$$\bar{D}(\bar{\mathbf{x}})\bar{\nabla}\bar{c} \cdot \mathbf{n} = 0 \quad \text{na } \partial B, \quad (2.6)$$

gdje \mathbf{n} predstavlja jediničnu vanjsku normalu na ∂B . Nadalje, potrebno je zadati i početni uvjet na populaciju stanica u inicijalnom trenutku, stoga neka je

$$\bar{c}(\bar{\mathbf{x}}, 0) = \bar{f}(\bar{\mathbf{x}}), \quad (2.7)$$

pri čemu će se odabir prikladne funkcije \bar{f} izvršiti naknadno.

Uzme li se u obzir geometrijska složenost domene u kojoj se želi poštovati prostorna heterogenost, odnosno pravilna distribucija bijele i sive moždane tvari, lako je uočiti da dani problem (2.4) - (2.7) predstavlja izazov, neovisno o tome je li riječ o analitičkom ili numeričkom pristupu rješavanja istog.

Sljedeća etapa razrade je određivanje (relativne) važnosti pojedinog parametra modela. Općenito, nema smisla uspoređivati fizikalne veličine koje koriste drugačije skale, bilo prostorne, vremenske ili neke druge, stoga je dani model (koji u obzir uzima mjerne jedinice) potrebno zamijeniti adimenzionalnim. Shodno tome, uvode se adimenzionalne varijable

$$\mathbf{x} = \sqrt{\frac{\rho}{D_b}} \bar{\mathbf{x}}, \quad t = \rho \bar{t}, \quad c(\mathbf{x}, t) = \frac{D_b}{\rho N_0} \bar{c} \left(\sqrt{\frac{\rho}{D_b}} \bar{\mathbf{x}}, \rho \bar{t} \right), \quad (2.8)$$

gdje $N_0 = \int \bar{f}(\bar{\mathbf{x}}) d\bar{\mathbf{x}}$ predstavlja inicijalni broj stanica tumora u trenutku $\bar{t} = 0$. U novoj konfiguraciji, jednadžba (2.4) postaje

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\mathbf{x})\nabla c) + c, \quad (2.9)$$

gdje je

$$D(\mathbf{x}) = \begin{cases} 1 & \text{za } \mathbf{x} \text{ u bijeloj tvari,} \\ \gamma = \frac{D_s}{D_b}, & \text{za } \mathbf{x} \text{ u sivoj tvari.} \end{cases} \quad (2.10)$$

Pripadni rubni uvjet postaje

$$D(\mathbf{x})\nabla c \cdot \mathbf{n} = 0 \quad \text{na } \partial B,$$

dok je modificirani inicijalni uvjet dan s

$$c(\mathbf{x}, 0) = f(\mathbf{x}) = \frac{D_b}{\rho N_0} \bar{f} \left(\sqrt{\frac{\rho}{D_b}} \bar{\mathbf{x}} \right).$$

Shodno odabiru koeficijenta D_b pri procesu adimenzioniranja, difuzija u dobivenom modelu nalazi se na prostornoj skali difuzije u bijeloj tvari, pri čemu je vrijeme mjereno na vremenskoj skali rasta tumora.

Kako bi identifikacija parametara modela bila potpuna, potrebno je odrediti oblik inicijalnog uvjeta, odnosno funkcije $f(\mathbf{x})$. Teoretski gledano, razvoj populacije stanica tumora krenuo je od neke jedinice u određenom trenutku. Međutim, kako je taj trenutak, kao i stopa rasta inicijalne populacije, nepoznat, razumno je za početak promatranog vremenskog intervala uzeti vrijeme prvog opažanja tumora; u pravilu, vrijeme nastanka prve CT slike. Također, prirodna pretpostavka da je do trenutka opažanja proces difuzije slomio svaku raniju distribuciju stanica tumora, stoga se može pretpostaviti da su stanice normalno distribuirane s maksimalnom gustoćom a , sa središtem u \mathbf{x}_0 . Dakle, imamo

$$c(\mathbf{x}, 0) = ae^{-\frac{|\mathbf{x}_0 - \mathbf{x}|^2}{b}}, \quad (2.11)$$

gdje je b mjera raspršenosti stanica tumora.

Inicijalna analitička procjena vremena preživljavanja

Interdisciplinarna domena proučavanja tumora obiluje mnoštvom nepovoljnih okolnosti naspram oboljelih. Među njima se ističe činjenica da tehnologija detekcije i tretiranja tumora nije uhvatila korak s izazovima koji se pružaju. Konkretno, problem se nalazi u činjenici da stanice tumora nije moguće opaziti pri niskim gustoćama. Sam CT uređaj kalibriran je na način da je profil tumora definiran nekom rezolucijom koja odgovara gustoći stanica c^* (koja iznosi otprilike $40000 \frac{\text{stanica}}{\text{cm}^2}$). Ukoliko je gustoća stanica tumora manja od ove vrijednosti, koja se naziva *graničnom gustoćom detekcije*, CT uređaj neće ih biti u mogućnosti detektirati. Pritom je važno istaknuti da je CT glavni alat za (potencijalnu) detekciju tumora, koji zapravo stvara niz slika na različitim "razinama" mozga, a zatim se iz istih rekonstruira aproksimativni i interpolirani 3D model.

Kao što je slučaj pri rješavanju brojnih matematičkih problema, razumno je prvotno pokušati riješiti danu zadaću u nešto jednostavnijem obliku. Primjerice, željeno se može postići ako se oslabe neke pretpostavke. Neka je stopa rasta ρ konstantna i difuzija D (prostorno) homogena. Nadalje, neka postoji inicijalni izvor od N_0 stanica tumora u vidu delta funkcije u točki $\bar{\mathbf{x}} = 0$. Tada je rješenje (2.3) dano s

$$\bar{c}(\bar{\mathbf{x}}, \bar{t}) = \frac{N_0}{4\pi D\bar{t}} e^{\rho\bar{t} - \frac{\bar{r}^2}{4D\bar{t}}}, \quad (2.12)$$

gdje \bar{r} predstavlja osnosimetričnu radijalnu koordinatu.

Neka je sada \bar{c}^* granična gustoća detekcije tumora. Tada je polumjer profila tumora \bar{r}^* , dobiven iz (2.12) uz $\bar{c}(\bar{\mathbf{x}}, \bar{t}) = \bar{c}^*$, dan sa

$$\bar{r}^* = 2\sqrt{D\rho\bar{t}} \sqrt{1 - \frac{1}{\rho\bar{t}} \ln\left(4\pi D\bar{t} \frac{\bar{c}^*}{N_0}\right)} \sim 2\sqrt{D\rho\bar{t}} \quad \text{za velike } \bar{t}. \quad (2.13)$$

Posljednji izraz u gornjem izvodu predstavlja radijalni putujući val osnosimetrične Fisher-Kolmogorovljeve jednadžbe, čija brzina iznosi $2\sqrt{D\rho}$ (pogledati [14], poglavlje 13).

Gornja diskusija nalaže da je razumno očekivati da su ρ i D važni parametri pri procjeni vremena preživljavanja. Nadalje, pokazuje se da su dani parametri obrnuto proporcionalni s vremenom preživljavanja. Naime, ako $t_{detekcija}$ i t_{smrt} predstavljaju trenutke detekcije tumora i smrti pacijenta, a $r_{detekcija}$ i r_{smrt} polumjere stanica u odgovarajućim trenutcima, redom, uz pretpostavku da oboljela osoba nije podvrgnuta nikakvom tretmanu liječenja, tada se vrijeme preživljavanja bez medicinske skrbi može aproksimirati s

$$\text{vrijeme preživljavanja} = t_{smrt} - t_{detekcija} \approx \frac{1}{\sqrt{D\rho}}(r_{smrt} - r_{detekcija}).$$

Podaci koje dolaze iz prakse nalažu da prosječne vrijednosti $r_{detekcija}$ i r_{smrt} iznose 1.5 i 3 cm, što u teoriji predstavlja vrlo korisnu informaciju. Međutim, problem leži u činjenici da su pripadni rasponi odgovarajućih vrijednosti poprilično široki, što znatno utječe na validnost predikcije vremena preživljavanja za konkretnog pacijenta. Uzevši u obzir prethodnu diskusiju, vrijeme preživljavanja pacijenta aproksimira se s $\frac{3}{2\sqrt{D\rho}}$.

Dobiveni izraz u terminima adimenzionalnih inačica varijabli definiranih u (2.8) glasi

$$r^* = 2t \sqrt{1 - \frac{1}{t} \ln(\psi t)}, \quad \psi = 4\pi s \frac{D\bar{c}^*}{\rho N_0}. \quad (2.14)$$

Analiza gornje formule nalaže da su, u ovisnosti o vrijednosti parametra ψ , mogući različiti scenariji. Konkretno, dogodit će se da ili r^* raste monotono (s vremenom) ili postoji određeni vremenski period od trenutka nastanka tumora do vidnog napretka populacije. Spomenuti vremenski period često se naziva *faza uspostavljanja*.

Naravno, duljina trajanja faze uspostavljanja može se izračunati i matematički. Naime, neka t_e označava duljinu faze uspostavljanja. Nadalje, budući da se za početak faze uspostavljanja uzima trenutak nastanka tumora, u tom trenutku nužno je $r^* = 0$. Dakle, uzmemo li u obzir gornje opservacije, nužno je

$$0 = r^* = 2t_e \sqrt{1 - \frac{1}{t_e} \ln(\psi t_e)} \implies t_e = \ln \psi t_e \implies \psi = \frac{e^{t_e}}{t_e}. \quad (2.15)$$

Potrebno je odrediti (lokalni) minimum funkcije $f(t_e) = \frac{e^{t_e}}{t_e}$:

$$0 = f'(t_e) = \frac{e^{t_e} t_e - e^{t_e}}{t_e^2} \implies \boxed{t_e = 1}.$$

Nadalje, imamo

$$\begin{aligned} 0 = f''(t_e) &= \frac{(e^{t_e}(t_e - 1) + e^{t_e}) \cdot t_e^2 - e^{t_e}(t - 1)(2t)}{t_e^4} \\ &= \frac{e^{t_e}t_e(t_e^2 - 2t_e + 2)}{t_e^4}. \end{aligned}$$

Uvrštavanjem $t_e = 1$ u gornji izraz, slijedi

$$f''(1) = e > 0,$$

te je stoga $t_e = 1$ točka lokalnog minimuma. Kako je $f(1) = e$, rješenje gornje jednadžbe postoji samo u slučaju $\psi > e$.

Preostaje analizirati kako fiksna vrijednost ψ utječe na adimenzionalni polumjer r^* različitih vrsta tumora. Iz same definicije slijedi da je ψ proporcionalan s $\frac{D}{\rho}$. Neka postoje dvije populacije tumora; primjerice, tumor visokog (veliki D , veliki ρ) i tumor niskog (maleni D , maleni ρ) gradusa¹ takve da je omjer $\frac{D}{\rho}$ fiksna. Tada pripadni polumjeri r_1^* i r_2^* rastu po istom ključu, no tumoru niskog gradusa je, uslijed njegovih karakteristika, potrebno dulje vrijeme da dosegne vrijednost koja se smatra smrtonosnom.

2.2 Procjena parametara pomoću pokusa

Testiranje hipoteza empirijskim metodama u domeni suvremene znanosti dobiva sve više na značaju i težini. Matematika i prirodne znanosti ni po čemu nisu iznimke; računala, mikroskopi i epruvete nikad nisu bile korištenije. U sklopu potpoglavlja 2.1 izveden je centralni model dinamike glioma stanica, a isti sadrži razne parametre. Kako parametri sami po sebi ne znače puno, glavna zadaća ovog potpoglavlja bit će, na temelju eksperimentalnih istraživanja, procijeniti njihove vrijednosti.

Pokusi Chicoine i Silbergeld: Pokretljivost stanica

Chicoine² i Silbergeld³ ključne su figure u eksperimentalnom aspektu neuroznanosti i onkologije, s naglaskom na proučavanje glioma. U sklopu svog rada (vidjeti [5]) proveli su pokus na temu pokretljivosti stanica tumora. Pokus se sastojao od sljedećeg:

¹Gradus tumora opisuje koliko (ne)uobičajno stanice tumora izgledaju promatrane pod mikroskopom. Što je populacija promatranih stanica "običnijih" karakteristika, to je tumor manje agresivan i pritom sporije raste i difuzira.

²Michael Chicoine, američki neurokirurg

³Daniel L. Silbergeld, američki neuroznanstvenik i neurokirurg

- Kolekcija 2×10^4 stanica oblikovana u disk polumjera 1 cm postavljena je u središte Petrijeve zdjelice polumjera 4 cm.
- Mitoza (razmnožavanje stanica) je onemogućena.
- Dnevno mikroskopsko osmatranje Petrijeve zdjelice daje uvid u raspršenost populacije stanica.

Dana konfiguracija savršeno se uklapa u ranije izveden model, stoga će isti biti iskorišten u svrhu procjene parametara. Dimenzionalan model (s radijalnom simetrijom) dan je s

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \bar{D} \bar{\nabla}^2 \bar{c}, \quad (2.16)$$

uz Neumannov rubni uvjet

$$\bar{\mathbf{n}} \cdot \bar{\nabla} \bar{c}(\bar{r}, \bar{t}) = 0 \quad \text{za } \bar{r} = R_0, \quad (2.17)$$

gdje R_0 predstavlja polumjer Petrijeve zdjelice; uzimamo $R_0 = 4$ cm. Daljnja pretpostavka jest da su u početnom trenutku stanice uniformno distribuirane u krugu polumjera R :

$$\bar{c}(\bar{r}, 0) = \bar{c}_0 H(R - \bar{r}), \quad (2.18)$$

gdje H predstavlja Heavisideovu funkciju (vidjeti (1.9)). Konkretno, uzimamo $R = 1$ cm. U početnom trenutku, u Petrijevoj zdjelici nalazi se $N = \bar{c}_0 \pi R^2$ stanica, a kako su učinci proliferacije i odumiranja po pretpostavci blokirani, nužno će isti broj stanica ostati u zdjelici tokom čitavog eksperimenta, stoga je $N_0 = N$.

Sada već uvriježenim postupkom vrši se adimenzionalizacija modela; uvodi se zamjena varijabli

$$\mathbf{x} = \frac{\bar{\mathbf{x}}}{R_0}, \quad t = \frac{D}{R_0^2} \bar{t}, \quad c(\mathbf{x}, t) = \frac{\bar{c}(\frac{\bar{\mathbf{x}}}{R_0}, \frac{D}{R_0^2} \bar{t})}{\bar{c}_0}. \quad (2.19)$$

Iskoristi li se pretpostavka radijalne simetrije, dobiveni model postaje

$$\begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial t} &= \frac{\partial^2 c}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial c}{\partial r} \quad \text{za } 0 < r < 1, \\ c(r, 0) &= H(\lambda - r), \quad \frac{\partial c}{\partial r} = 0 \quad \text{za } r = 1, \end{aligned} \quad (2.20)$$

gdje je $\lambda = \frac{R}{R_0}$. Dakle, u promatranom eksperimentu imamo $\lambda = \frac{1}{4}$.

Asimptotska aproksimacija gustoće stanica

U općenitoj inačici modela (2.20), odnosno u instanci istog uz slobodne parametre, moguće su razne strategije rješavanja danog problema. Primjerice, pod pretpostavkom da vrijedi $\frac{R_0}{R} \gg 1$, odnosno pretpostavkom da je Petrijeva zdjelica dovoljno velika, rješenje se može aproksimirati s (2.12) uz $\rho = 0$. Međutim, kako je ranije istaknuto, vrijednost parametra λ u sklopu pokusa Chicoine i Silbergeld iznosi $\frac{1}{4}$, što na danjoj skali ne predstavlja malen broj, te je iz tog razloga rješenje potrebno pronaći ili aproksimirati nekom drugom metodom. Rješenje (2.20) može se dobiti standardnim metodama koje koriste tzv. Besselove funkcije (pogledati potpoglavlje 1.2).

Budući da je u danom kontekstu važno ponašanje modela za velike t , dovoljno je pronaći asimptotsku aproksimaciju rješenja. Rješenje za prsten stanica na udaljenosti r_0 dano je s

$$c_{\text{prsten}}(r, t; r_0) = \frac{1}{4\pi t} e^{\left(-\frac{r^2+r_0^2}{4t}\right)} I_0\left(\frac{rr_0}{2t}\right), \quad (2.21)$$

pri čemu I_0 označava modificiranu Besselovu funkciju (vidjeti (1.8)). Koristeći svojstva modificirane Besselove funkcije slijedi da se asimptotsko ponašanje rješenja, za male $\frac{rr_0}{2t}$, može aproksimirati s

$$c_{\text{prsten}}(r, t; r_0) \sim \frac{1}{4\pi t} e^{\left(-\frac{r^2+r_0^2}{4t}\right)} \left[1 + \frac{1}{4} \left(\frac{rr_0}{2t}\right)^2 + O\left(\left(\frac{rr_0}{2t}\right)^4\right) \right]. \quad (2.22)$$

Koristeći drugu jednadžbu u (2.20), za disk stanica polumjera R vrijedi

$$c(r, 0) = H(\lambda - r) = 2\pi \int_0^\lambda c_{\text{prsten}}(r, 0; r_0) r_0 dr_0. \quad (2.23)$$

Dakle, kombinacija (2.22) i (2.23) daje

$$\begin{aligned} c(r, t) &= 2\pi \int_0^\lambda c_{\text{prsten}}(r, 0; r_0) r_0 dr_0 \\ &\sim e^{-\frac{r^2}{4t}} \left(1 - e^{-\frac{\lambda^2}{4t}} \right) + \frac{r^2}{4t} e^{-\frac{r^2}{4t}} \left[1 - \left(1 + \frac{\lambda^2}{4t} \right) e^{-\frac{\lambda^2}{4t}} \right] + \dots \end{aligned} \quad (2.24)$$

za maleni $\nu = \frac{r\lambda}{2t}$; pri čemu je u pokusu uzeto $\nu = \frac{r}{8t}$.

Pokazalo se da se rezultati dobiveni koristeći asimptotski model (2.24), odnosno rezultati dobiveni numeričkim rješavanjem (2.22), u velikoj mjeri podudaraju s podacima koji dolaze iz kliničke dokumentacije, stoga je razumno koristiti iste u svrhu procjene parametara modela.

Asimptotska aproksimacija prosječne udaljenosti stanica od ishodišne točke

Pokus Chicoine i Silbergeld vršen je u više etapa i s različitim ciljevima. Jedan od njih bilo je računanje prosječne udaljenosti glioma stanica od ishodišne točke, pri čemu je konfiguracija problema bila analogna onoj u prethodnom potpoglavlju. Neka je $\langle r \rangle$ tražena veličina. Aproksimacija iste može se izvršiti na više načina, s tim da će ovdje biti prikazana dva takva.

Ako $c(r, t)$ predstavlja razdiobu stanica u trenutku t , onda je srednja (radijalna) udaljenost stanica od ishodišta dana s

$$\langle r \rangle = \frac{\int_0^\infty r^2 c(r, t) dr}{\int_0^\infty r c(r, t) dr} = \int_0^\infty r^2 c(r, t) dr, \quad (2.25)$$

pri čemu je integral u nazivniku jednak 1 uz pretpostavku da je $c(r, t)$, dana s (2.24), normalizirana. Izraz je dan u obliku integrala čija će se vrijednost aproksimirati posebno za velike i male t . Neka je $A = \frac{1}{4t}$.

Za male t , odnosno uz veliki A , slijedi

$$\begin{aligned} \langle r \rangle &\sim \frac{3 + 2A\lambda^2}{6A\lambda} (1 + \operatorname{erf}(\sqrt{A}\lambda)) - \frac{5}{6\lambda^2 \sqrt{A^3\pi}} + \frac{5 + 2A\lambda^2}{6\sqrt{\pi}A\lambda^2} e^{-A\lambda^2} \\ &= \frac{6t + \lambda^2}{3\lambda} \left[1 + \operatorname{erf}\left(\frac{\lambda}{2\sqrt{t}}\right) \right] - \frac{20}{3\lambda^2} \sqrt{\frac{t^3}{\pi}} + \frac{10t + \lambda^2}{3\sqrt{\pi}\lambda^2} e^{-\frac{\lambda^2}{4t}} \\ &\sim \frac{2\lambda}{3} + \frac{4t}{\lambda} + \dots \text{ kako } A = \frac{1}{4t} \rightarrow \infty. \end{aligned} \quad (2.26)$$

Očito, za $t \rightarrow 0$ imamo $\langle r \rangle \rightarrow \frac{2\lambda}{3}$, što odgovara egzaktnoj srednjoj udaljenosti povezanoj s početnom distribucijom stanica.

S druge strane, za velike t , tj. za mali A , srednja udaljenost dana je s

$$\langle r \rangle = \sqrt{\pi t} \left(1 + \frac{\lambda^2}{16t} - \frac{\lambda^4}{768t^2} + \dots \right). \quad (2.27)$$

Lako je za uočiti da za veliki t , $\langle r \rangle \rightarrow \sqrt{\pi t}$, što odgovara slučaju točkovnog izvora stanica u ishodišnoj točki. Ova informacija zapravo kaže da će, ako protekne dovoljno vremena, utjecaj difuzije raspršiti početnu populaciju u tolikoj mjeri da se informacije o početnoj raspodjeli iste više ne mogu pridobiti. Sada se možemo prisjetiti da je pri izvodu modela (2.4), odnosno pripadnog inicijalnog uvjeta (2.11), korištena takva pretpostavka, stoga se upravo napravljeni račun može smatrati svojevrsnom motivacijom i pokrićem za takvu pretpostavku. Nadalje, budući da Petrijeva zdjelica predstavlja ograničenu domenu, kontinuirana

difuzija stanica će za velike t uzrokovati da neki udio istih stigne do ruba zdjelice. Dakle, "rubni uvjeti" nametnuti na granicu zdjelice mogu biti od znatne važnosti.

Budući da je u sklopu pokusa blokirano nastajanje i odumiranje stanica, za $t \rightarrow \infty$, gustoća stanica približava se uniformnom stacionarnom stanju $c \rightarrow \lambda^2$. Dakle, u svrhu stjecanja kvalitetnije asimptotske procjene $\langle r \rangle$ za velike t , potrebno je u obzir uzeti upravo argumentiranu egzistenciju stacionarnog stanja:

$$\langle r \rangle = 2\pi \int_0^\infty r^2 c(r, t) dr \rightarrow 2\pi \int_0^1 \lambda^2 r^2 c(r, t) dr = \frac{2\pi}{3} \lambda^2, \quad (2.28)$$

što predstavlja dugoročni limes ponašanja $\langle r \rangle$ za dani pokus. Važno je napomenuti da se, pri usporedbi s eksperimentalnim rezultatima, niti jedna od ove dvije aproksimacije nije pokazala dovoljno dobrom da bi se mogla koristiti u medicinske svrhe.

U sklopu pokusa, Chicoine i Silbergeld su traženi polumjer izračunali drugom metodom. Naime, njihov račun zanemaruje doprinos stanica unutar prstena polumjera R , odnosno lokacije inicijalne populacije stanica. Kako se to odražava na matematički model? Na prvi pogled, jedina razlika u odnosu na (2.25) jest ta da se donja granica integrala (0) zamijeni s λ . Dakle, ako $\langle r^* \rangle$ predstavlja novi traženi polumjer, iz nove pretpostavke slijedi

$$\langle r^* \rangle = \frac{\int_\lambda^\infty r(r - \lambda)c(r, t) dr}{\int_\lambda^\infty rc(r, t) dr} = \frac{2\pi}{1 - \lambda^2} \int_\lambda^\infty r(r - \lambda)c(r, t) dr. \quad (2.29)$$

Prateći postupak analogan ranijem za računanje $\langle r \rangle$, dobiva se

$$\langle r^* \rangle \sim \frac{2\pi t^2}{1 - \lambda^2} + \frac{40}{3(1 - \lambda^2)} \sqrt{\pi t^3} + \dots \text{ za male } t \text{ (velike } A \text{)}. \quad (2.30)$$

Ranijim računom $\langle r \rangle$ ustanovljena je egzistencija stacionarnog stanja; $c \rightarrow \lambda^2$ ta velike t . Koristeći tu činjenicu, utjecaj stacionarnog stanja na granični iznos $\langle r^* \rangle$ je

$$\langle r^* \rangle \xrightarrow{t \rightarrow \infty} \frac{\int_\lambda^1 r(r - \lambda)\lambda^2 dr}{\int_\lambda^1 \lambda^2 r dr} = \frac{2 - 3\lambda + \lambda^3}{3(1 - \lambda^2)}. \quad (2.31)$$

Usporedba s kliničkim podacima pokazuje da procjena dobivena drugim pristupom kvalitetnije simulira stvarne okolnosti u odnosu na prvu.

Protokol i rezultati pokusa

Konačno, uz samo matematičko modeliranje nužno je pobliže objasniti koncept pokusa, ponajviše u svrhu stvaranja konteksta i motivacije za prethodni izvod. Više detalja moguće je pronaći u [5].

Stanice tumora, natopljene u 1 ml hranidbenog medija, implementirane su u središte Petrijeve zdjelice. Nakon što je proteklo 12 sati, medij je eliminiran iz konfiguracije, što je rezultiralo uspostavljanjem populacije stanica tumora. Inicijalna populacija poprimila je geometriju kruga polumjera 1 cm. Budući da je svrha pokusa bila proučavati migraciju stanica tumora, iste su nahranjene indikativnim medijem, koji se kasnije koristio za mjerenja različitih veličina.

Dvadeset i četiri sata nakon uspostave populacije u središtu Petrijeve zdjelice, stanice su se mogle pronaći na udaljenosti 2 cm od središta implementacije.

Nakon četiri dana, stanice su stigle blizu ruba zdjelice, dakle na udaljenost između 3 i 4 cm od središta.

Važno je istaknuti činjenicu da je pokus rezultirao jednim vitalnim empirijskim zaključkom: stupanj pokretljivosti nije bio jednak među svim podvrstama (ljudskih) stanica tumora. Naime, praksa je pokazala da je pokretljivost u pozitivnoj korelaciji sa stupnjem malignosti tumora. U sklopu statističke analize, uz standardne alate i metode, korištena je linearna regresija, čija je zadaća bila naći nagib linije najboljeg fita srednje udaljenosti naspram proteklog vremena.

Pokusi Giese i suradnika: Proliferacija i pokretljivost stanica

Kako je napomenuto u potpoglavlju 2.1, jedna od najvažnijih odrednica kvalitetnih modela koji čine bazu za proučavanje tumora mozga jest uzimaju li isti u obzir prostornu heterogenost mozga (konkretno, parametri prilagođeni određenoj sekciji domene). Shodno tome, ovaj pokus sličan je onom obrađenom u prethodnom potpoglavlju, uz nekoliko konceptualnih i tehničkih razlika; prva je svakako činjenica da je potonji pokus vršen na znatno manjoj vremenskoj skali, pri čemu je i ishodišno područje manje površine u odnosu na raniji pokus. Daljnja analiza bazirana je na analognoj provedenoj u sklopu [7], [8] i [9] (vidjeti i [10]).

Druga, ujedno i glavna razlika je u tome da u ovom pokusu proliferacija stanica nije blokirana, stoga ovu inačicu ima smisla smatrati vjernijim prikazom stvarnih procesa. Globalna populacija implementiranih stanica tumora sastoji se od šest različitih populacija (G-28, G-112, G-140, G-168, U-251 MG, SF-767), iako će u narednoj analizi biti prikazani rezultati za tri takve (G-112, G-140, G-168), ponajviše u svrhu konciznosti. Potpopulacije su uzgojene nezavisno jedne od drugih, a zatim raznim kemijskim i biološkim procesima pripremljene za istraživanje. Jedan od ciljeva pokusa jest karakterizirati pokretljivost stanica tumora unutar mijelina, jedne od ključnih sastavnica bijele materije mozga. Nadalje, motivirani manjkavošću CT tehnologije uslijed egzistencije granične gustoće detekcije (c^*), provoditelji pokusa su kao jednu od promatranih veličina uzeli i polumjer populacije tumora koja se zaista može detektirati pomoću slika.

Prije (nastavka) izvoda samog matematičkog modela potrebno je uvesti jedan važan pojam; riječ je o tzv. izvanstaničnoj matrici (pokrata; ISM). Udaljenost među stanicama u ljudskom tijelu ovisi o konkretnom tipu stanica. Međutim, prosječna udaljenost stanica u tijelu izražava se u μm . Dakle, iako gusto zbijene, stanice i njihovi "susjedi" međusobno si ostavljaju slobodan prostor. Taj prostor naziva se međustanični prostor, a tekućina koja ga ispunjava prirodno se naziva međustaničnom tekućinom. Međustanična tekućina sadrži vodu, proteine, elektrolite, kiseline i slične molekule. Ostale sastavnice koje ispunjavaju međustanični prostor kolektivno se nazivaju izvanstaničnom matricom (eng. extracellular matrix). Među sastavnice se ubrajaju vlakna elastina, kolagena, glikoproteini i sl. Glavne zadaće izvanstanične matrice jesu čuvanje stabilnosti tkiva, omogućavanje komunikacije među stanicama te filtriranje hranjivih tvari i korisnih supstanci koje dolaze putem međustanične tekućine, a služe za boljitak i funkcionalnost stanica.

Razlog uvođenja pojma izvanstanične matrice je taj da se u sklopu promatranog pokusa u kontekstu medija uz mijelin uzima i tkivo sastavnica ISM-e, te će stoga biti važno da definicija koeficijenta difuzije uvažava i taj podatak.

Opis konfiguracije pokusa i pripadnih procesa pruža motivaciju za korištenje sljedećeg modela

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \bar{D} \bar{\nabla}^2 \bar{c} + \rho \bar{c} \quad \text{za} \quad \bar{r} \leq R_0, \quad (2.32)$$

gdje R_0 predstavlja polumjer područja u kojemu je stanicama dozvoljeno kretanje, a Laplacian je osnosimetričan. Nadalje, na rub zdjelice nametnut je homogen Neumannov rubni uvjet

$$\mathbf{n} \cdot \nabla \bar{c}(\bar{r}, \bar{t}) = 0 \quad \text{za} \quad \bar{r} = R_0, \quad (2.33)$$

pri čemu je \mathbf{n} jedinična vanjska normala. Budući da je inicijalno područje znatno manje nego u prethodnom pokusu, radi jednostavnosti modela podrazumijeva se točkovni izvor stanica tumora (njih N) u ishodištu

$$\bar{c}(\bar{r}, 0) = N \delta(\bar{r}). \quad (2.34)$$

Pokazuje se da za dovoljno veliki R_0 rješenje gornjeg problema možemo procijeniti s

$$\bar{c}(\bar{r}, \bar{t}) \sim \frac{N}{4\pi \bar{D} \bar{t}} e^{\left(\rho \bar{t} - \frac{\bar{r}^2}{4\bar{D}\bar{t}}\right)}. \quad (2.35)$$

Po uzoru na raniju analizu, ideja je iskoristiti Fisher-Kolmogorovljeve aproksimacije (vidjeti [14], poglavlje 13), odakle slijedi da se populacija stanica tumora pod utjecajem parametra proliferacije ρ i koeficijenta difuzije D širi brzinom $2\sqrt{D\rho}$ nakon dovoljno velikog trenutka T . Budući da je pri izvedbi aproksimacije rješenja kao ključna pretpostavka uzeto da je R_0 dovoljno velik, (2.35) je zapravo rješenje problema (2.32)–(2.34) ukoliko

je vrijednost R_0 takva da se domena može (aproksimativno) smatrati beskonačnom. Uzimajući sve izneseno u obzir, uvrštavanjem podataka u prethodnu jednadžbu slijedi

$$D = \frac{\bar{r}^2}{4\bar{t}} \left(\rho\bar{t} - \ln \left(\frac{4c^*\pi\bar{D}\bar{t}}{N} \right) \right)^{-1} \quad (2.36)$$

$$\approx \frac{\bar{r}^2}{4\rho\bar{t}^2} \quad \text{za velike } \bar{t} \text{ (jer u tom slučaju vrijedi } \rho\bar{t} \gg \ln \bar{t} \text{)}.$$

Ako $v = \frac{\bar{r}}{\bar{t}}$ predstavlja brzinu vanjskog sloja, pokazuje se da vrijedi

$$D \approx \frac{v^2}{4\rho}. \quad (2.37)$$

Daljnja strategija je intuitivna; budući da je jedna od polaznih pretpostavki poštivanje prostorne heterogenosti, koeficijenti difuzije u bijeloj (D_b), odnosno sivoj tvari (D_s) definiraju se preko gornjeg izraza, uz pripadne brzine v_b i v_s , redom.

Druga etapa pokusa odredila je raspon širenja populacije stanica tumora u mijelinu. Polumjer profila tumora promatran je u kontekstu funkcije ovisne o vremenu. Koristeći (2.13), spomenuti polumjer aproksimiran je s

$$r^* \sim 2\sqrt{D\rho t} \quad (2.38)$$

za velike t .

Važan dio izvoda modela je procjena njegovih parametara. Giese i suradnici su u tu svrhu vršili mjerenja vrijednosti polumjera profila tumora u raznim vremenskim trenucima, a zatim statističkim metodama (poglavito metodom najmanjih kvadrata) određivali najbolji linearan fit za dobivene podatke. Tablica 2.1 u prva dva stupca prikazuje koeficijente smjera dobivene opisanom metodom.

Ovakvom metodom može se, koristeći gornji izraz, uz (relativno) poznatu stopu rasta ρ izvršiti procjena koeficijenata difuzije D . Dakle, uz pretpostavku da je vrijednost ρ invarijantna u odnosu na to nalaze li se stanice u mijelinu ili se kreću duž komponenti ISM-e, podaci o brzinama v_m (mijelin) i v_{ISM} (izvanstanična matrica) mogu se iskoristiti za procjenu vrijednosti pripadnih koeficijenata difuzije D_m i D_{ISM} , redom. Koristeći (2.38), slijedi da upravo uvedene veličine zadovoljavaju

$$v_{ISM} = 2\sqrt{\rho D_{ISM}}, \quad v_m = 2\sqrt{\rho D_m} \implies \frac{D_m}{D_{ISM}} = \left(\frac{v_m}{v_{ISM}} \right)^2. \quad (2.39)$$

Konkretno vrijednosti omjera za pojedinu vrstu stanica mogu se pronaći u posljednjem stupcu tablice 2.1.

Tip stanice	v_m [$\frac{\text{cm}}{\text{h}}$]	v_{ISM} [$\frac{\text{cm}}{\text{h}}$]	$\frac{D_m}{D_{\text{ISM}}}$
G-112	2.6×10^{-3}	1.5×10^{-3}	3.00
G-140	1.9×10^{-3}	1.3×10^{-3}	2.14
G-168	3.5×10^{-3}	2.5×10^{-3}	1.96

Tablica 2.1: Tablica podataka dobivenih metodom najboljeg fita. Prva dva stupca sadrže koeficijente smjera sortirane po mediju i tipu stanice tumora, a treći stupac prikazuje omjer koeficijentata difuzije u mijelinu i ISM-i, redom.

Dosadašnja analiza implicira da je D_m u prosjeku 2 do 3 puta veći od D_{ISM} . Analiza dinamike stanica tumora unutar ISM-a nije slučajna; ukoliko se D_{ISM} poistovjeti s koeficijentom difuzije unutar sive tvari (ranija oznaka D_s), a D_m ekstrapolira do koeficijenta difuzije unutar bijele tvari (D_b), tada je opravdano očekivati da će D_b biti barem dvostruko veći u odnosu na D_s , što čini daleki iskorak u dosadašnjem poznavanju vrijednosti danih parametara.

Ova faza pokusa očito je motivirala nastavak istraživanja. Naime, opisani pokus poslužio je kao baza za nadolazeći niz istih (konkretno njih četiri), s tim da su potonji podvrgnuti vanjskom utjecaju varijabilnog intenziteta; stanice tumora hranjene su različitim količinama *fetalnog govedjeg seruma* (FBS; eng. Fetal Bovine Serum). FBS se koristi kao dodatak rastu kulture stanica. Sadrži više od tisuću komponenti, uključujući proteine, elektrolite, lipide i ugljikohidrate, koji su neophodni za održavanje rasta stanica. Dva su ključna opažanja iz ovih pokusa. Prvi je intuitivan; stopa rasta populacije u pozitivnoj je korelaciji s dozama FBS-a. Drugi zaključak je na prvi pogled malo neočekivan; u ovisnosti o količini seruma, pokretljivost stanica tumora raste do određenog iznosa, a zatim kreće opadati.

Novi niz pokusa doprinio je dodatnim informacijama. Varijacija parametara u sinergiji sa statističkim metodama rezultirala je novim procjenama (intervala) vrijednosti parametara, koje se mogu pronaći u tablici 2.2.

Parametar	Oznaka	Raspon vrijednosti	Mjerne jedinice
Brzina u ISM-i	v_{ISM}	$0.6 - 2.1 \times 10^{-3}$	$\frac{\text{cm}}{\text{h}}$
Brzina u mijelinu	v_m	$1.8 - 3.0 \times 10^{-3}$	$\frac{\text{cm}}{\text{h}}$
Koef. dif. u ISM-i	D_{ISM}	$1.0 - 9.0 \times 10^{-5}$	$\frac{\text{cm}^2}{\text{h}}$
Koef. dif. u mijelinu	D_m	$> 0.2 - 2.0 \times 10^{-4}$	$\frac{\text{cm}^2}{\text{h}}$
Ukupna stopa rasta	ρ	0.075 - 0.575	$\frac{1}{\text{dan}}$

Tablica 2.2: Tablica novih podataka.

2.3 Invazija tumora mozga

Koristeći rezultate i informacije prikupljene u prethodnom potpoglavlju, potrebno je uskladiti podatke dobivene pokusima s istima koji dolaze iz prakse (CT). Vrlo važan aspekt u tom procesu čine numeričke aproksimacije. Naime, matematički model sam po sebi može dati jasnu sliku procesa i razne kvalitativne informacije, no budući da je glavna misija čitave konstrukcije zapravo detekcija i tretiranje tumora kod pojedinog pacijenta, konkretne vrijednosti određenih parametara su itekako važne.

Inicijalne simulacije invazije tumora mozga bazirane su na štakorskom mozgu. Opravdanje za tu činjenicu vrlo je jasno; geometrija štakorskog mozga znatno je jednostavnija od one ljudskog, a jasno je da je konkretan problem općenito lakše riješiti na geometrijski jednostavnijoj domeni. Naravno, rješavanje opisanog problema samo po sebi i nema neki značaj ako se rješenje istog ne može iskoristiti za krajnji cilj. Srećom, pokazuje se da geometrija štakorskog mozga vrlo dobro opisuje geometriju ljudskog u određenim sekcijama, stoga ima smisla očekivati da će rješenje problema za štakorski mozak u tim regijama dobro aproksimirati željeno rješenje, tako da cijeli postupak ima smisla.

Procjena parametara

Cilj ovog odjeljka jest dobiti podatke analogne onima u potpoglavlju 2.2. Međutim, umjesto preko pokusa, ovdje iznosimo rezultate dobivene direktnom analizom i numeričkim simulacijama baziranim na podacima koji stižu iz medicinske dokumentacije. Naravno, važno je uvijek imati na umu da uređaje koji se koriste za otkrivanje stanica tumora (npr. CT) karakterizira sposobnost da detektiraju iste ako je njihova gustoća dovoljno velika (argumentacija iz potpoglavlja 2.1).

Prateći postupak analogan onom iz prethodnog potpoglavlja, odnosno koristeći Fisher-Kolmogorovljeve aproksimacije, vrijednosti koeficijenta difuzije u bijeloj (D_b) i sivoj tvari (D_s) računaju se iz relacija $D_b = \frac{v_b^2}{4\rho}$ te $D_s = \frac{v_s^2}{4\rho}$, pri čemu ρ predstavlja parametar proliferacije, a v_b i v_s linearne brzine kretanja tumora u bijeloj i sivoj tvari, redom. Dakle, jedino što preostaje jest izračunati (ili barem procijeniti) vrijednosti v_b i v_s .

Prikupljena medicinska dokumentacija ima ključnu ulogu upravo u ovom koraku. Naime, koristeći niz CT slika (za konkretnog pacijenta, vidjeti [15]), moguće je deducirati pomicanje granice tumora. Konkretno, usmjerivši pozornost na desnu polutku mozga, utvrđeno je da se granično područje tumora u roku od 180 dana pomaknulo za otprilike 1.5 cm. Dakle, prosječna brzina stanica tumora uz dane podatke iznosi $v = 8.0 \times 10^{-3} \frac{\text{cm}}{\text{dan}}$. Uz procjenu parametra $\rho = 0.012 \text{ dan}^{-1}$ iz gornjih izraza slijedi $D = 1.3 \times 10^{-3} \frac{\text{cm}^2}{\text{dan}}$.

Budući je promatrano područje u okolini područja predominantno sive tvari, dobiveni rezultati poistovjećuju se s vrijednostima parametara u području sive tvari. Dakle, $v_s \approx 8.0 \times 10^{-3} \frac{\text{cm}}{\text{dan}}$ te $D_s \approx 1.3 \times 10^{-3} \frac{\text{cm}^2}{\text{dan}}$. Nadalje, podaci koji pristižu iz kliničkih

istraživanja pokazuju da je brzina kretanja tumora kroz žuljevito tijelo⁴ dva do tri puta veća od odgovarajuće brzine u sivoj tvari. Uzimamo $v_b > 2v_s \approx 1.6 \times 10^{-2} \frac{\text{cm}}{\text{dan}}$, a gornji račun daje $D_b > 4D_s \approx 4.2 \times 10^{-3} \frac{\text{cm}^2}{\text{dan}}$. Informacije prikupljene opisanim postupkom nalaze se u tablici 2.3.

Parametar	Oznaka	Vrijednosti	Mjerne jedinice
Brzina u sivoj tvari	v_s	8.0×10^{-3}	$\frac{\text{cm}}{\text{h}}$
Brzina u bijeloj tvari	v_b	$> 1.6 \times 10^{-2}$	$\frac{\text{cm}}{\text{h}}$
Koef. dif. u sivoj tvari	D_s	1.3×10^{-3}	$\frac{\text{cm}^2}{\text{h}}$
Koef. dif. u bijeloj tvari	D_b	$> 4.2 \times 10^{-3}$	$\frac{\text{cm}^2}{\text{h}}$
Ukupna stopa rasta	ρ	1.2×10^{-2}	$\frac{1}{\text{dan}}$

Tablica 2.3: Tablica podataka dobivenih korištenjem CT slika.

Vrijeme preživljavanja bez kliničke skrbi u ovisnosti o mjestu nastanka tumora

Važnost poštivanja anatomske heterogenosti moždanog tkiva istaknuta je već nekoliko puta do sada. Prvotna opaska došla je u kontekstu teoretske pretpostavke, dok se u posljednjim sekcijama kroz pokuse i simulacije potkrepljuje činjenica da je prostorna heterogenost u modelu zaista nužna pretpostavka.

Zadaća ovog odjeljka jest pokazati da prostorna heterogenost ne samo da igra ulogu u difuziji stanica tumora moždanim tkivom, već i znatno utječe na vrijeme preživljavanja pojedinog pacijenta u ovisnosti o tome gdje se na mozgu tumor inicijalno pojavio. Vrijeme preživljavanja računato je na tri različite lokacije na mozgu, u ovisnosti o gradusu tumora. Konkretno pozicije na mozgu su

- donji fronto-parijetalni režanj (1),
- gornji fronto-parijetalni režanj (2),
- sljepoočni režanj (3).

Gradus tumora do sada je kategoriziran u tri klase; nizak, srednji i visok. Ovom prilikom korisno je napraviti konkretnu distinkciju među klasama. Naime, gradus tumora može se karakterizirati pomoću parametara proliferacije i difuzije; tumor niskog gradusa ima nisku proliferaciju i difuziju, onaj visokog gradusa ima visoke vrijednosti oba parametra, a

⁴Corpus callosum; područje bijele tvari čija je primarna zadaća povezivanje i održavanje komunikacije među dvjema polutkama mozga

onaj srednjeg gradusa ima visoku proliferaciju i nisku difuziju, ili obratno. Kao prikladna oznaka može se koristiti uređeni par (X, Y) , pri čemu prva koordinata označava visinu proliferacije, a druga visinu difuzije. Svaka od koordinata može poprimiti vrijednosti V (visoka) ili N (niska).

Ranije je u sklopu potpoglavlja 2.1 zabilježeno da polumjer vidljivih stanica tumora u trenutku otkrića prosječno iznosi 1.5 cm, dok polumjer istih u trenutku smrti oboljelog iznosi u prosjeku 3 cm. Dakle, uz pretpostavku kružne strukture, prosječno vrijeme otkrića tumora događa se u trenutku kada njegove stanice pokrivaju površinu od $2.25\pi \text{ cm}^2$, a smrt u prosjeku nastupa kada stanice tumora zauzimaju površinu od $9\pi \text{ cm}^2$. U tablici 2.4 nalaze se vrijednosti parametara modela za kolekciju hipotetskih varijacija gradusa tumora, pri čemu je vrijeme preživljavanja definirano kao vrijeme proteklo od trenutka opažanja tumora do trenutka nastupa smrti. Podaci su preuzeti iz [15].

Gradus	$\rho \left(\frac{1}{\text{dan}}\right)$	$D_s \left(\frac{\text{cm}^2}{\text{h}}\right)$	t_p (dan) u ovisnosti o poziciji		
			1	2	3
Visok (V,V)	1.2×10^{-2}	1.3×10^{-3}	109.7	137.5	172.7
Srednji (V,N)	1.2×10^{-2}	1.3×10^{-4}	398.2	494.9	581.9
Srednji (N,V)	1.2×10^{-2}	1.3×10^{-3}	55.5	259.3	347.2
Nizak (N,N)	1.2×10^{-3}	1.3×10^{-4}	1097.2	1375.0	1726.9

Tablica 2.4: Tablica s podacima vremena preživljavanja danog u ovisnosti o gradusu tumora i poziciji nastanka.

Prema ocjeni dobivenoj u prethodnoj sekciji ($D_b > 4D_s$), u modelu je uzeto da je D_b 5 puta veći od D_s . Analizirajući gornju tablicu, lako je zaključiti da, neovisno o gradusu, tumore nastale na poziciji 1 (donji fronto-parijetalni režanj) karakterizira najkraće procijenjeno vrijeme preživljavanja, dok za one nastale na poziciji 3 (sljepoočni režanj) postoje nešto bolje prognoze.

U sklopu potpoglavlja 2.1 vrijeme preživljavanja \bar{t}_p (uz zanemarivanje prostorne heterogenosti) aproksimirano je s

$$\bar{t}_p = \bar{t}_{\text{smrt}} - \bar{t}_{\text{detekcija}} \approx \frac{1}{\sqrt{D\rho}}(\bar{r}_{\text{smrt}} - \bar{r}_{\text{detekcija}}).$$

Budući da je trenutno promatrana konfiguracija nešto drugačija, gornji izraz ne može se izravno primijeniti. Međutim, koristeći dosadašnju analizu, \bar{t}_p je moguće smjestiti u određeni interval; dovoljno je iskoristiti gornji izraz uz pretpostavku homogenog tkiva; posebno za bijelu, posebno za sivu tvar. Mozak čini kombinacija tih dviju tvari, stoga će se vrijeme preživljavanja \bar{t}_p nalaziti između ta dva ekstrema.

Konkretno, uz prosječne vrijednosti $\bar{r}_{\text{detekcija}}$ i \bar{r}_{smrt} , te uz pretpostavku tumora visokog gradusa (tj. $\rho = 1.2 \times 10^{-2} \frac{1}{\text{dan}}$ te $1.3 \times 10^{-3} \frac{\text{cm}^2}{\text{h}} \leq D \leq 6.5 \times 10^{-3} \frac{\text{cm}^2}{\text{h}}$), dobiva se

$$170 \text{ dana} \leq \bar{t}_p \leq 380 \text{ dana.}$$

Analogno, uz pretpostavku tumora niskog gradusa (dakle, $\rho = 1.2 \times 10^{-3} \frac{1}{\text{dan}}$ te $1.3 \times 10^{-4} \frac{\text{cm}^2}{\text{h}} \leq D \leq 6.5 \times 10^{-4} \frac{\text{cm}^2}{\text{h}}$) dobiva se

$$1698 \text{ dana} \leq \bar{t}_p \leq 3798 \text{ dana.}$$

Usporede li se dobivene vrijednosti s ranijim rezultatima u tablici 2.4, može se uočiti sljedeće:

- Donja ograda na vrijednost \bar{t}_p dobivena ovom analizom tipično je vrlo blizu aproksimaciji vremena preživljavanja za tumore nestale na lokaciji 3, za konkretan gradus tumora.
- Iako je raspon vrijednosti dobiven prethodnom analizom *razumno* blizu vrijednostima na pozicijama 1 i 2, uzimanjem \bar{t}_p u tom intervalu vrijeme preživljavanja konkretnog oboljelog potencijalno bi se znatno precijenilo.

Poglavlje 3

Matematičko modeliranje metoda liječenja

Proučavanje karakteristika i dinamike populacije stanica tumora u prethodnom poglavlju indiciralo je brojne korisne informacije, ali i ukazalo na činjenicu da je konstrukcija matematičkog modela koji kvalitetno vrši svoju funkciju vrlo zahtjevan posao. Međutim, prilagodba modela realnim situacijama nije završena. Naime, pažljivi čitatelj će uočiti da niti u kojem trenutku modeliranja nije uzeta u obzir vanjska intervencija, konkretno ona s namjerom spašavanja života ili barem prolongacije istog. Kako bi model bio potpun, ovo poglavlje bit će posvećeno upravo integraciji raznih metoda liječenja tumora mozga, od kojih će pozornost biti usmjerena na operacijski zahvat, kemoterapiju te radioterapiju. Postupak i analiza provedeni niže preuzeti su iz [15].

3.1 Operacijski zahvat

Operacijski zahvat znatno je zastupljen među odabranim metodama liječenja tumora mozga. Tumori mozga predstavljaju peti najčešći tip oboljenja od tumora (vidjeti [1]). Brojni izvori, poput [1] i [2], navode da većina tretmana tumora mozga uključuje operacijski zahvat. Konkretnan postotak uporabe operacijskog zahvata teško je precizirati budući da posezanje za istim ovisi o dobi i zdravstvenom stanju bolesnika te gradusu i lokaciji tumora.

Matematički ekvivalent kirurškom odstranjivanju zaraženog dijela mozga korišten u ovoj inačici modeliranja vrlo je intuitivan; zahvat se vrši uklanjanjem svih stanica tumora koje se nalaze u danom području. Model će inicijalno biti izveden uz pretpostavku prostorne homogenosti, a zatim će se informacije dobivene tom procedurom iskoristiti za poopćenje na heterogenu varijantu.

Pristup bez prostorne heterogenosti

Kako je već više puta navedeno i korišteno pri modeliranju, tumor se smatra smrtonosnim u dva slučaja:

- vidljiv udio tumora pokriva površinu polumjera većeg od 3 cm,
- zasićenost stanicama tumora stigla je do kritične razine.

Centralna jednažba modela izvedena je ranije (vidjeti (2.9) - (2.10)) uz rubni uvjet (2.6). Iz pretpostavke homogenosti tkiva slijedi $D_b = D_s$, a zbog jednostavnosti se može uzeti $D_b = D_s = 1$. Dani model uz dodatne pretpostavke postaje

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla^2 c + c. \quad (3.1)$$

Važno je istaknuti da populacije tumora nastale prije i nakon zahvata zadovoljavaju gornju jednažbu, ali uz različite početne uvjete.

U svrhu praktičnosti daljnje analize te konciznosti računa u dvije prostorne dimenzije radimo prijelaz u polarne koordinate. Za inicijalnu populaciju tumora podrazumijevamo točkovni izvor od N stanica u ishodištu. Shodno tome, model populacije tumora prije operacijskog zahvata zadovoljava (2.39) za $0 < t < t_r$, pri čemu t_r označava vrijeme izvršenja zahvata, uz početni uvjet $c_{\text{prije}}(r, \theta, 0) = N\delta(r)$. Uz pretpostavku neograničene domene, rješenje je dano s (2.12), pri čemu adimensionalni oblik istog u trenutku t_r glasi

$$c_{\text{prije}}(r, \theta, t_r) = \frac{N}{4\pi t_r} e^{\left(t_r - \frac{r^2}{4t_r}\right)}. \quad (3.2)$$

U trenutku zahvata t_r pretpostavljamo otklanjanje središnjeg područja polumjera R_r , te iz tog razloga model dobiven nakon zahvata ($t > t_r$) ponovno zadovoljava (2.39), s početnim uvjetom u $t = t_r$,

$$\begin{aligned} c_{\text{poslije}}(r, \theta, t_r) &= F(r, \theta) \\ &= NH(r - R_r)c_{\text{prije}}(r, \theta, t_r) \\ &= H(r - R_r)\frac{N}{4\pi t_r} e^{\left(\frac{t_r - r^2}{4t_r}\right)}, \end{aligned} \quad (3.3)$$

pri čemu je H Heavisideova funkcija,

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

Koristeći princip superpozicije, dobivamo da se gornje rješenje može prikazati u obliku integrala

$$c_{\text{poslije}}(r, \theta, t) = \int_0^{2\pi} \int_0^{\infty} K(r, \theta, t; \xi, \alpha, t_r) F(\xi, \alpha) \xi d\xi d\alpha \quad \text{za } t > t_r,$$

pri čemu

$$K(r, \theta, t; \xi, \alpha, t_r) = \frac{1}{4\pi(t-t_r)} e^{\left(t-t_r - \frac{r^2 + \xi^2 - 2r\xi \cos(\theta-\alpha)}{4(t-t_r)}\right)}$$

predstavlja fundamentalno rješenje uz točkovi izvor stanica $(r, \theta) = (\xi, \alpha)$ u trenutku $t = t_r$.

Koristeći gornju argumentaciju, dobivamo

$$c_{\text{poslije}}(r, \theta, t) = N \frac{e^{\left(t - \frac{r^2}{4(t-t_r)}\right)}}{(4\pi)^2 t_r (t-t_r)} \int_{R_r}^{\infty} \xi e^{\left(-\frac{\xi^2}{4t_r} - \frac{\xi^2}{4(t-t_r)}\right)} \left(\int_0^{2\pi} e^{\left(\frac{2r\xi}{4(t-t_r)} \cos(\theta-\alpha)\right)} d\alpha \right) d\xi. \quad (3.4)$$

Označimo sa $I = \int_0^{2\pi} e^{A \cos(\theta-\alpha)} d\alpha$, pri čemu je $A = \frac{2r\xi}{4(t-t_r)}$. Uvodimo prigodnu zamjenu varijabli, $v = \theta - \alpha$, odakle slijedi

$$I = \int_{\theta}^{\theta-2\pi} e^{A \cos(v)} dv. \quad (3.5)$$

Iz jednadžbe (3.4) slijedi da nam je u (3.5) od interesa promatrati upravo velike A . Za takve A u svrhu aproksimacije integrala može se koristiti Laplaceova metoda, koja se tipično koristi za aproksimaciju integrala oblika

$$\int_a^b e^{Mf(x)} dx,$$

pri čemu je $f \in C^2$, M veliki, a područje integracije može biti neomeđeno. Upotreba metode temelji se na opservaciji da se vrijednost željenog integrala može kvalitetno aproksimirati koristeći površinske doprinose u blizini maksimizatora funkcije f . Konkretno, maksimum funkcije $\cos v$ iznosi 1 te je stoga zanimljiva točka $v = 0$. Reskaliranjem u blizini $v = 0$ te upotrebom Taylorovog razvoja funkcije f u danoj okolini dobivamo

$$I = \int_{\theta}^{\theta-2\pi} e^{A \cos(v)} dv = 2 \int_0^{\epsilon} e^{A(1 - \frac{v^2}{2} + \dots)} dv \sim e^A \int_{-\infty}^{\infty} e^{-A \frac{v^2}{2}} dv \sim e^A \sqrt{\frac{2\pi}{A}},$$

pri čemu je u drugoj jednakosti korištena parnost funkcije $\cos v$, dok je u četvrtoj primijenjen poznati identitet

$$\int_{-\infty}^{\infty} e^{-ax^2} dx = \sqrt{\frac{\pi}{a}}.$$

Uvrštavanjem dobivene aproksimacije u (3.4) imamo

$$\begin{aligned} c_{\text{poslije}}(r, \theta, t) &\sim N \frac{\sqrt{2\pi} e^{\left(t - \frac{r^2}{4(t-t_r)}\right)}}{16\pi^2 t_r (t - t_r)} \int_{R_r}^{\infty} \frac{e^{-\frac{\xi^2}{4t_r} - \frac{\xi^2}{4(t-t_r)} + \frac{r\xi}{2(t-t_r)}}}{\sqrt{\frac{r\xi}{2(t-t_r)}}} \xi d\xi \\ &= N \frac{e^t}{8t_r \sqrt{r\pi^3} (t - t_r)} \int_{R_r}^{\infty} \sqrt{\xi} e^{\left(-\frac{\xi^2}{4t_r} - \frac{(r-\xi)^2}{4(t-t_r)}\right)} d\xi \end{aligned} \quad (3.6)$$

kada $A \rightarrow \infty$. Preostaje aproksimirati vrijednost dobivenog integrala. Neka je

$$J = \int_{R_r}^{\infty} \sqrt{\xi} e^{\left(-\frac{\xi^2}{4t_r} - \frac{(r-\xi)^2}{4(t-t_r)}\right)} d\xi = \int_{R_r}^{\infty} g(\xi) e^{-xh(\xi)} d\xi,$$

pri čemu je $g(\xi) = \sqrt{\xi}$, $h(\xi) = \frac{\xi^2}{r} + \frac{rt_r}{t} - 2\frac{\xi t_r}{t}$ te $x = \frac{rt}{4t_r(t-t_r)}$. Vođeni ranijom diskusijom zaključujemo da i ovaj integral možemo pokušati aproksimirati Laplaceovom metodom, uz jednu suštinsku razliku; u ovoj situaciji interesno područje nalazi se u okolini minimizatora. Promatrajući oblik podintegralne funkcije uočavamo da pri takvom računu imamo $t_r \ll t$ i $4t_r \ll r$. Standardnim postupkom (traženjem stacionarnih točaka i testiranjem preko druge derivacije) utvrđujemo da se minimum funkcije h postiže u točki $\xi = \frac{rt_r}{t}$. Shodno tome, postoje dvije mogućnosti:

- Minimum se postiže unutar integracijskog područja, tj. $R_r < \frac{rt_r}{t}$. Uvođenjem nove varijable $w = \xi - \frac{rt_r}{t}$ i razvojem za velike x dobivamo

$$J \sim \sqrt{4\pi r(t-t_r)} \frac{t_r}{t} e^{\frac{-r^2}{4t_r}} + O\left(\left[\frac{4t_r(t-t_r)}{rt}\right]^{3/2} e^{\frac{-r^2}{4t_r}}\right) \quad \text{za } x \rightarrow \infty.$$

- Minimum se postiže izvan integracijskog područja, tj. $R_r > \frac{rt_r}{t}$, pa uvođenjem nove varijable $w = \xi - R_r$ i provođenjem analognog postupka dobivamo

$$J \sim \frac{2t_r(t-t_r)\sqrt{R_r}}{R_r t - rt_r} e^{-\frac{R_r^2}{4t_r} - \frac{(r-R_r)^2}{4(t-t_r)}} + O\left(e^{-\frac{R_r(R_r t - t_r)}{4t_r(t-t_r)}} \left[\frac{4t_r(t-t_r)}{rt}\right]^2\right) \quad \text{za } x \rightarrow \infty.$$

Konačno, uvrštavanjem dobivenih aproksimacija za željeni integral u (3.6) dobivamo

$$c_{\text{poslije}}(r, \theta, t) \sim \begin{cases} \frac{N}{4(R_r t - r t_r)} \sqrt{\frac{(t-t_r)R_r}{r\pi^3}} e^{t - \frac{R_r^2}{4t_r} - \frac{(r-R_r)^2}{4(t-t_r)}} & \text{za } r < \frac{tR_r}{t_r} \\ \frac{N}{4\pi t} e^{t - \frac{r^2}{4t}} & \text{za } r > \frac{tR_r}{t_r} \end{cases}$$

pri čemu dobiveni izraz kvalitetno aproksimira traženo rješenje uz uvjet da su $(\frac{t}{2t_r})(\frac{rR_r}{2(t-t_r)})$ i $\frac{rR_r}{2(t-t_r)}$ dovoljno veliki. Oblik dobivene aproksimacije sugerira da će rješenje eksponencijalno rasti do problematične razine, i to neovisno o polumjeru odstranjenog tkiva.

Nakon pronalaska aproksimacije rješenja prije i poslije operacijskog zahvata, preostaje iskoristiti dobivene informacije u svrhu usporedbe ponašanja tumora u slučajevima sa i bez kirurške intervencije. Za $r > \frac{tR_r}{t_r}$ aproksimativno rješenje dano je s

$$c_{\text{poslije}}(r, \theta, t) \sim \frac{N}{4\pi t} e^{t - \frac{r^2}{4t}} = c_{\text{bez}}(r, \theta, t) e^{-\frac{r^2}{4t} + \frac{r^2}{4t_r}},$$

pri čemu $c_{\text{bez}}(r, \theta, t)$ predstavlja rješenje u slučaju bez operacijskog zahvata (dano s (3.2))

$$c_{\text{bez}}(r, \theta, t_r) = \frac{N}{4\pi t_r} e^{(t_r - \frac{r^2}{4t_r})}.$$

Gornji izraz daje nam uvid u zanimljiv podatak; koncentracija stanica tumora u okolini područja zahvata nakon istog biva prigušena faktorom $e^{-\frac{r^2}{4t} + \frac{r^2}{4t_r}}$ (od ranije, $t_r \ll t$). Dakle, ako pretpostavimo da je c^* granična gustoća detekcije, onda polumjer stanica tumora koje se mogu detektirati zadovoljava

$$r_{\text{poslije}}^2 \sim 4tt_r \left(1 - \frac{\ln\left(\frac{4\pi t c^*}{N}\right)}{t} \right) < 4t^2 \left(1 - \frac{\ln\left(\frac{4\pi t c^*}{N}\right)}{t} \right) = r_{\text{bez}}^2 \quad \text{za } t_r < t < \frac{rt_r}{R_r}.$$

Integracija prostorne heterogenosti i vrijeme preživljavanja

Prethodna analiza dala je uvid u dinamiku koncentracije stanica tumora u ovisnosti o tome je li nad oboljelom osobom proveden operacijski zahvat. Međutim, promatrani model ima jednu manjkavost; ne uzima u obzir prostornu heterogenost moždanog tkiva. Shodno tome, s ciljem prikupljanja relevantnih i realnih podataka, prostornu heterogenost potrebno je integrirati u model. Oslanjajući se na model predstavljen u potpoglavlju 2.1, promatramo

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\mathbf{x})\nabla c) + c,$$

pri čemu je

$$D(\mathbf{x}) = \begin{cases} 1 & \text{za } \mathbf{x} \text{ u bijeloj tvari,} \\ \gamma = \frac{D_s}{D_b}, & \text{za } \mathbf{x} \text{ u sivoj tvari.} \end{cases}$$

Pretpostavljamo da je početna razdioba stanica tumora nakon operacijskog zahvata dana s $c(\mathbf{x}, t_r) = F(\mathbf{x})$ te da je rubni uvjet oblika $D(\mathbf{x})\nabla c \cdot \mathbf{n} = 0$ na ∂B .

Model konstruiran uz gornje pretpostavke pokazao se kvalitetnim osloncem pri procjeni vremena preživljavanja, uz pretpostavku uspješnog operacijskog zahvata. Međutim, po uzoru na podatke dobivene u potpoglavlju 2.3, pokazuje se da procjena vremena preživljavanja značajno ovisi o lokaciji inicijalne pojave tumora. Pri daljnjoj analizi uzimamo da brojke 1, 2 i 3 numeriraju pozicije identične onima u potpoglavlju 2.3, redom. Tablice 3.1 i 3.2 donose konkretne podatke o procjeni ovisnosti vremena preživljavanja o lokaciji pojave tumora i postotku odstranjenog tkiva. Predmet proučavanja su tri populacije stanica tumora; jedna visokog i dvije srednjeg gradusa. Detaljnije o numeričkim aproksimacijama rješenja gornjeg problema može se pronaći u [18].

Pozicija	ρ ($\frac{1}{\text{dan}}$)	D ($\frac{\text{cm}^2}{\text{dan}}$)	% odstranjenog tkiva	Vrijeme preživ. (dan)
1	1.2×10^{-2}	1.3×10^{-3}	36.9	127.3
	1.2×10^{-2}	1.3×10^{-3}	95.5	420.8
	1.2×10^{-4}	1.3×10^{-4}	12.5	129.6
2	1.2×10^{-2}	1.3×10^{-3}	41.3	169.0
	1.2×10^{-2}	1.3×10^{-3}	92.9	525.5
	1.2×10^{-4}	1.3×10^{-4}	13.1	462.9
3	1.2×10^{-2}	1.3×10^{-3}	48.3	185.6
	1.2×10^{-2}	1.3×10^{-3}	95.8	613.9
	1.2×10^{-4}	1.3×10^{-4}	15.9	486.1

Tablica 3.1: Procjena vremena preživljavanja u ovisnosti o poziciji pojave tumora i postotku odstranjenog tumora za jednu populaciju visokog te dvije populacije srednjeg gradusa.

Pozicija	ρ ($\frac{1}{\text{dan}}$)	D ($\frac{\text{cm}^2}{\text{dan}}$)	% odstranjenog tkiva	Vrijeme preživ. (dan)
1	1.2×10^{-2}	1.3×10^{-3}	86.7	253.7
	1.2×10^{-2}	1.3×10^{-3}	99.9	868.5
	1.2×10^{-4}	1.3×10^{-4}	55.7	1078.7
2	1.2×10^{-2}	1.3×10^{-3}	92.4	337.0
	1.2×10^{-2}	1.3×10^{-3}	99.9	945.0
	1.2×10^{-4}	1.3×10^{-4}	44.2	1046.3
3	1.2×10^{-2}	1.3×10^{-3}	96.2	438.0
	1.2×10^{-2}	1.3×10^{-3}	99.8	985.6
	1.2×10^{-4}	1.3×10^{-4}	52.8	1078.8

Tablica 3.2: Procjena vremena preživljavanja u ovisnosti o poziciji pojave tumora i postotku odstranjenog tumora za jednu populaciju visokog te dvije populacije srednjeg gradusa.

3.2 Kemoterapija

Kemoterapija predstavlja jednu od temeljnih i najzastupljenijih metoda tretiranja i liječenja tumora suvremenog doba. Ista općenito uključuje doziranje mješavine lijekova u odgovarajućim vremenskim intervalima, s ciljem neutraliziranja populacije stanica tumora.

Cilj ovog potpoglavlja jest razviti matematički model koji će vjerodostojno simulirati utjecaj kemoterapije na broj jedinki i dinamiku populacije stanica tumora. Pritom ćemo pretpostavke, provedbu i zaključke izvesti prateći [15] i [19].

Baza istraživanja

Podaci korišteni u daljnjoj analizi prikupljeni su tokom liječenja pacijenta oboljelog od anaplastičnog astrocitoma, koji je prethodno tretiran inačicom radioterapije. Tumor se nakon tretmana vratio te je stoga pacijent podvrgnut tretmanu kemoterapijom. Tretman kemoterapije rezultirao je određenim uspjehom, no nažalost nije bio dostatan kako bi se očuvao život oboljelog. Međutim, kroz posljednjih godinu dana života preminulog pacijenta vršene su brojne pretrage i prikupljena je CT dokumentacija. Upravo ova posljednja pokazala se najvažnijom pri izvodu željenog matematičkog modela.

Veličina populacije tumora (odnosno, površina koju ista zauzima) mjerene je na tri različite razine mozga, koje ovom prilikom označavamo s 1, 2 i 3, redom. Uslijed brojnih mjerenja koja su vršena tijekom 12 mjeseci nije bilo moguće uniformno odabrati spomenute razine. Shodno tome, pri ekstrapolaciji određenih mjerenja korištena je linearna interpolacija.

Tijekom promatranog intervala pacijent je podvrgnut dvjema različitim inačicama kemoterapije. Prva se sastojala od mješavine šest lijekova, pri čemu je pacijent istu primao tijekom vremenskih intervala u trajanju od 15 dana. Budući da oštećenje koštane srži predstavlja jednu od nuspojava kemoterapije, potrebno je između spomenutih intervala ostaviti dovoljno prostora kako bi se ista oporavila. Shodno tome, intervali tijekom kojih pacijent prima prvu varijantu kemoterapije periodično su se ponavljali svakih 6 do 8 tjedana, ukupno pet puta. Druga inačica kemoterapije sastojala se od dva tretmana cisplatinom¹ u intervalima od mjesec dana, pri čemu je pacijent tijekom posljednja tri tjedna ponovno tretiran radioterapijom.

Jednostavan matematički model

Promatramo populaciju tumora koja se sastoji od jednog tipa stanica. Nadalje, pretpostavljamo da su koeficijenti proliferacije i difuzije konstantni, odnosno zanemarujemo

¹ Kemijski spoj koji se koristi pri tretiranju brojnih inačica tumora.

(fizikalnu) prostornu heterogenost moždanog tkiva. Jednostavan model, doduše bez kemoterapijskih čimbenika, dan je s (2.3), uz homogeni Neumannov rubni uvjet (2.6).

Preostaje implementirati kemoterapijske čimbenike u sami model. S tim ciljem, pretpostavljamo da se odumiranje stanica uslijed djelovanja kemoterapije može simulirati izrazom $K(t)c(\mathbf{x}, t)$, pri čemu funkcija $K(t)$ opisuje intenzitet liječenja kroz vrijeme. Nadalje, pretpostavljamo da se djelovanje učinaka kemoterapije može modelirati kao step-funkcija konstantne amplitude, tj.

$$K(t) = \begin{cases} k_1 & \text{ako je } t_{1,i} \leq t \leq t_{1,i+1}, \quad i = 1, 3, \dots, 9 \\ k_2 & \text{ako je } t_{2,j} \leq t \leq t_{2,j+1}, \quad j = 1, 3 \\ 0 & \text{inače} \end{cases} \quad (3.7)$$

pri čemu $t_{1,i}$ i $t_{1,i+1}$ predstavljaju početni i krajnji trenutak, redom, svakog od pet tretmana prvom inačicom kemoterapije, dok $t_{2,j}$ i $t_{2,j+1}$ predstavljaju odgovarajuće vrijednosti drugog tretmana cisplatinom.

Prethodna diskusija motivira nas na promatranje jednažbe

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\nabla^2 c + \rho c - K(t)c. \quad (3.8)$$

Kako bismo dobili željenu inicijalno-rubnu zadaću, potrebno je zadati početne i rubne uvjete. Teoretski gledano, razvoj populacije stanica tumora krenuo je od neke jedinice u određenom trenutku. Međutim, kako je taj trenutak nepoznat, razumno je za početak promatranog vremenskog intervala uzeti vrijeme prvog opažanja tumora; u pravilu, vrijeme nastanka prve CT slike. Također, prirodna pretpostavka da je do trenutka opažanja proces difuzije slomio svaku raniju distribuciju stanica tumora, stoga možemo pretpostaviti da su stanice normalno distribuirane s maksimalnom gustoćom a , sa središtem u \mathbf{x}_0 . Dakle, početni uvjet dan je s

$$c(\mathbf{x}, 0) = ae^{-\frac{|\mathbf{x}_0 - \mathbf{x}|^2}{b}}, \quad (3.9)$$

gdje je b mjera raspršenosti stanica tumora. Nadalje, uz standardnu pretpostavku da se stanice ne mogu širiti izvan moždanog tkiva ili unutar moždanih klijetki, uzimamo homogen Neumannov rubni uvjet

$$\nabla c \cdot \mathbf{n} = 0 \quad \text{na } \partial B, \quad (3.10)$$

pri čemu \mathbf{n} predstavlja jediničnu vanjsku normalu na ∂B .

Dobiveni model se, uz pretpostavku da se populacija tumora sastoji od samo jednog tipa stanica, u praksi pokazao nepovoljnim. Naime, glavni nedostatak modela jest taj da

općenito nije mogao vjerodostojno simulirati kvalitativne promjene ponašanja stanica tumora koje su bile potkrijepljene praktičnim rezultatima. Konkretno, isti nije mogao objasniti nagli porast broja jedinki stanica tumora krajem prvotne kemoterapije.

Opisana problematika sugerirala je da u realnim situacijama općenito nije riječ o populaciji koja se sastoji od jednog tipa stanica, već da konkretnu populaciju tvori više potpopulacija različitih tipova. Nadalje, smisleno je pretpostaviti da su neke od tih potpopulacija otporne na prvu inačicu kemoterapije, jer u suprotnom ne bi moglo doći do eventualnog porasta broja jedinki. Važno je istaknuti da u slučaju većeg broja potpopulacija možemo imati različite situacije. Naime, neke od potpopulacija mogu biti izvorne, dok su one preostale nastale mutacijom istih.

Model s dvije potpopulacije stanica tumora

Motivirani ranijom diskusijom, konstruiramo model koji podrazumijeva da se populacija stanica sastoji od dvije različite potpopulacije. Napominjemo da se analogan proces može provesti i u općenitom slučaju, tj. za n različitih potpopulacija stanica. Daljnja važna pretpostavka je ta da druga potpopulacija nije nastala mutacijom prve, odnosno da su obje potpopulacije prisutne od početnog trenutka.

Označimo gustoću prve i druge potpopulacije u točki \mathbf{x} u trenutku t s $c_1(\mathbf{x}, t)$ i $c_2(\mathbf{x}, t)$, redom. Pretpostavljamo da je koeficijent difuzije D u oba slučaja jednak, dok se stope rasta ρ_1 i ρ_2 mogu razlikovati. Uzevši jednadžbu (3.8) kao oslonac, uz prehodnu diskusiju dobivamo

$$\begin{aligned}\frac{\partial c_1}{\partial t} &= D\nabla^2 c_1 + \rho_1 c_1 - K_1(t)c_1 - K_2(t)c_1, \\ \frac{\partial c_2}{\partial t} &= D\nabla^2 c_2 + \rho_2 c_2 - K_2(t)c_2.\end{aligned}\tag{3.11}$$

Kako je već natuknuto u formulaciji modela (3.11), pretpostavljamo da je prvi tip stanica osjetljiv na obje inačice kemoterapije, dok je drugi tip stanica otporan na prvu, ali potencijalno osjetljiv na drugu inačicu. Shodno tome, imamo

$$K_1(t) = \begin{cases} k_1 & \text{ako je } t_{1,i} \leq t \leq t_{1,i+1}, \quad i = 1, 3, 5, 7, 9 \\ 0 & \text{inače,} \end{cases}\tag{3.12}$$

$$K_2(t) = \begin{cases} k_2 & \text{ako je } t_{2,1} + 4 \leq t \leq t_{2,2} + 6, \\ k_2 & \text{ako je } t_{2,3} \leq t \leq t_{2,4} + 2, \\ 0 & \text{inače.} \end{cases}\tag{3.13}$$

S ciljem kvalitetnije povezanosti sa stvarnim podacima pretpostavljamo da prva inačica kemoterapije počinje djelovati prvog dana tretmana, a utjecaj iste prestaje zadnjim danom

primjene. S druge strane, uzimamo da utjecaji druge inačice počinju djelovati tek nakon što je prošlo 0 do 4 dana od početka tretmana, a do iščezavanja istih dolazi tek 2 dana nakon završetka terapije.

Pripadni rubni uvjeti su, po uzoru na (3.10), dani s

$$\nabla c_1 \cdot \mathbf{n} = 0, \quad \nabla c_2 \cdot \mathbf{n} = 0 \quad \text{na } \partial B, \quad (3.14)$$

pri čemu je \mathbf{n} jedinična vanjska normala na ∂B , dok su pripadni početni uvjeti (prema (3.9)) dani s

$$c_1(\mathbf{x}, 0) = a_1 e^{-\frac{|\mathbf{x}_0 - \mathbf{x}|^2}{b}}, \quad c_2(\mathbf{x}, 0) = a_2 e^{-\frac{|\mathbf{x}_0 - \mathbf{x}|^2}{b}}. \quad (3.15)$$

Parametar $a := a_1 + a_2$ predstavlja maksimalnu početnu gustoću stanica sa središtem u \mathbf{x}_0 , dok je b parametar mjere raspršenosti stanica tumora. Aproximativne vrijednosti a i b dobivene su pomoću gustoće stanica tumora, dok je potonja dobivena biopsijom izvršenom u trenutku prvog skeniranja. Preostalo je procijeniti vrijednost parametra a_1 .

Uz pretpostavku inicijalne trodimenzionalne difuzije stanica tumora od ruba domene, odabrani su različiti početni uvjeti za inicijalnu koncentraciju stanica na različitim razinama mozga. Različiti početni uvjeti odgovaraju različitim inicijalnim površinama koje zauzima tumor na danoj razini, zabilježenima pri prvom skeniranju.

Numerički pristup. Rezultati i zaključci

Koristeći gornji model, numeričkim metodama simulirana je prostorno-vremenska evolucija površine tumora po svim razinama. Prema simulacijama, površina tumora se na svim trima razinama povećava do početnog trenutka primjene prvog tretmana kemoterapije. Kako bismo i očekivali, stopa smanjivanja površine tumora proporcionalna je parametru djelovanja prve terapije k_1 . S druge strane, povećanjem koeficijenta difuzije D ili stope rasta ρ_1 dobivamo suprotan efekt.

Kako bi došlo do porasta površine tumora prije samog kraja prve terapije, potrebno je da je stopa rasta druge populacije ρ_2 "nadjača" djelovanje k_1 . Djelovanje druge inačice kemoterapije predstavljeno je s k_2 .

Vrijednosti nepoznatih parametara ključne su za određivanje kvalitativnog, ali i kvantitativnog ponašanja površine tumora. Parametri modela inicijalno su aproksimirani koristeći podatke o vremenu udvostručenja broja jedinki populacije stanica (vidjeti [11]). Vrijednosti parametara zatim su izračunate optimizacijskom metodom najmanjih kvadrata kako bi numeričke površine tumora po određenim razinama kvalitetno aproksimirale iste dobivene CT skeniranjem. Pretpostavljamo da su u trenutku prvog skeniranja stanice normalno distribuirane s parametrom a koji mjeri gustoću stanica u središtu tumora te parametrom b koji predstavlja mjeru raspršenosti stanica tumora. Početni postotak stanica drugog

tipa izračunat je optimizacijskom metodom. Suma pogrešaka metode najmanjih kvadrata korištena je kao procjenitelj kvalitete aproksimacije realne površine (CT) numeričkom. Tablica 3.3 prikazuje varijacije aproksimacija odgovarajućih veličina u odnosu na pozicije u moždanom tkivu. Veličine Td_1 i Td_2 predstavljaju vrijeme potrebno da se broj jedinki prve, odnosno druge potpopulacije udvostruči.

	Razina 1	Razina 2	Razina 3
Parametri modela			
D (cm ² /dan)	1.11×10^{-2}	1.08×10^{-2}	1.05×10^{-2}
D (cm ² /sek)	1.29×10^{-7}	1.24×10^{-7}	1.21×10^{-7}
ρ_1 (1/dan)	1.05×10^{-2}	1.03×10^{-2}	1.07×10^{-2}
Td_1 (dan)	66.0	67.4	64.7
ρ_2 (1/dan)	1.24×10^{-2}	1.10×10^{-2}	1.14×10^{-2}
Td_2 (dan)	55.7	63.2	60.6
k_1 (1/dan)	3.91×10^{-2}	5.50×10^{-2}	5.10×10^{-2}
k_2 (1/dan)	2.85×10^{-2}	2.99×10^{-2}	3.23×10^{-2}
Početni uvjeti			
a	706	1120	814
b (cm ²)	5.68	5.68	5.68
Početni % stanica tipa 2	6.66%	7.95%	9.09%
Suma pogrešaka najmanjih kvadrata	1480	158	155

Tablica 3.3: Parametri modela i početni uvjeti.

Ukupna gustoća stanica $c(\mathbf{x}, t) = c_1(\mathbf{x}, t) + c_2(\mathbf{x}, t)$ u točki \mathbf{x} u trenutku t dobivena je numeričkom integracijom modela (3.11) - (3.15), pri čemu su korištene Eulerova i SOR metoda, na pravokutnoj mreži koja se sastoji od 45×57 čvorova. Međutim, koristeći metodu konačnih elemenata možemo doći do analognih rezultata. Pripadni elementi koje koristimo su diskontinuirani P_3 elementi. Slike 3.1a - 3.1d, tj. 3.2a - 3.2d prikazuju evoluciju gustoće prve, odnosno druge potpopulacije. Slike 3.3a - 3.3d prikazuju evoluciju gustoće ukupne populacije.

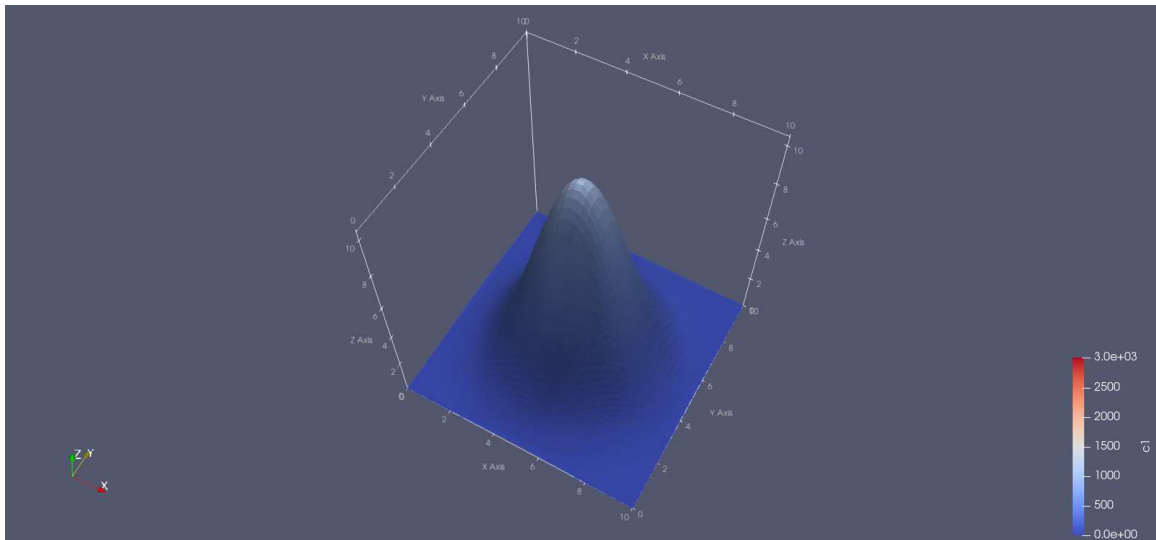
Uzimanje u obzir anatomskih (fizikalnih) ograničenja mozga kao domene ima zaista važan utjecaj na dobivene rezultate: granice doprinose većoj gustoći stanica tumora budući da iste omeđuju područje u kojem stanice tumora mogu nastajati. Naravno, u tom slučaju postoji maksimalna površina koju tumor može zauzimati; riječ je o cijelom mozgu bez pripadnih klijetki.

Pokazuje se da evolucija površine tumora simulirana modelom kvalitetno aproksimira realnu situaciju. Parametri dobiveni optimizacijskom metodom pokazuju zadovoljavajuće aproksimacijske karakteristike na svim razinama. Također, tablica 3.3 daje nam uvid u činjenicu da se vrijednosti konkretnog parametra, gledani po različitim razinama, ne razlikuju previše. Posljednji komentar zapravo je vrlo intuitivan; budući da na promatranim razinama mozga pretpostavljamo da su kakvoća i karakteristike stanica međusobno slične, razumno je da se vrijednosti parametara znatno ne razlikuju.

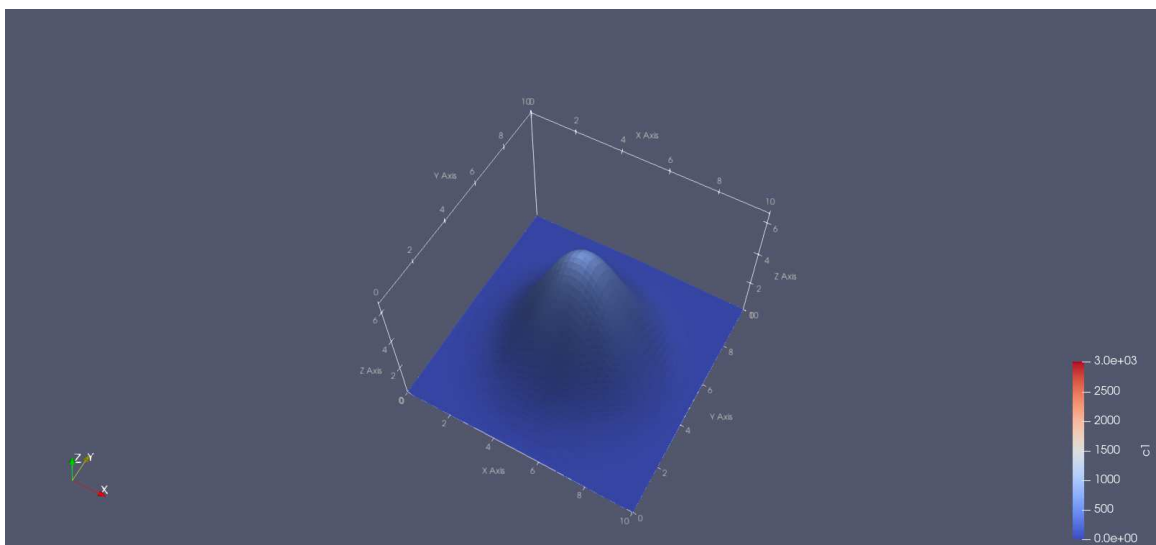
Početna gustoća stanica (1. dan) koja iznosi prosječno $1026 \frac{\text{stanica}}{\text{mm}^2}$ odgovara gustoći stanica izmjerenoj u sklopu biopsije koja je izvršena nakon prvog skeniranja. S druge strane, gustoća stanica posljednjeg dana terapije (356. dan) aproksimirana modelom iznosi prosječno $710 \frac{\text{stanica}}{\text{mm}^2}$, što je razumno blizu broju od prosječno $750 \frac{\text{stanica}}{\text{mm}^2}$ izmjerenoj pri autopsiji.

Stope rasta ρ_1 i ρ_2 dobivene modelom ne razlikuju se znatno. Nadalje, pripadno vrijeme udvostručivanja broja jedinki prve potpopulacije u prosjeku traje 66 dana, dok odgovarajuća veličina za drugu potpopulaciju u prosjeku iznosi 60 dana. Dobivene vrijednosti parametara kvalitetno aproksimiraju iste u slučaju neoplazama (vidjeti [12]).

Vrijednost koeficijenta difuzije D u tablici 3.3 izračunata je koristeći faktor skaliranja $(\frac{5}{2.2})^2$ dobiven iz omjera veličina skeniranog i realnog područja. Srednja vrijednost istog aproksimirana modelom iznosi $1.25 \times 10^{-7} \frac{\text{cm}^2}{\text{sek}}$. Dobivenu vrijednost možemo usporediti s procijenjenom stopom migracije stanica tumora (vidjeti [5]). Koristeći eksperimentalnu brzinu $v = 15 \frac{\text{mikron}}{\text{sat}}$ i srednju vrijednost stope rasta $\rho = 1.22 \times 10^{-2} \frac{1}{\text{dan}}$ dobivenu modelom, dolazimo do vrijednosti $D = \frac{v^2}{4\rho} = 3.13 \times 10^{-2} \frac{\text{cm}^2}{\text{dan}}$.

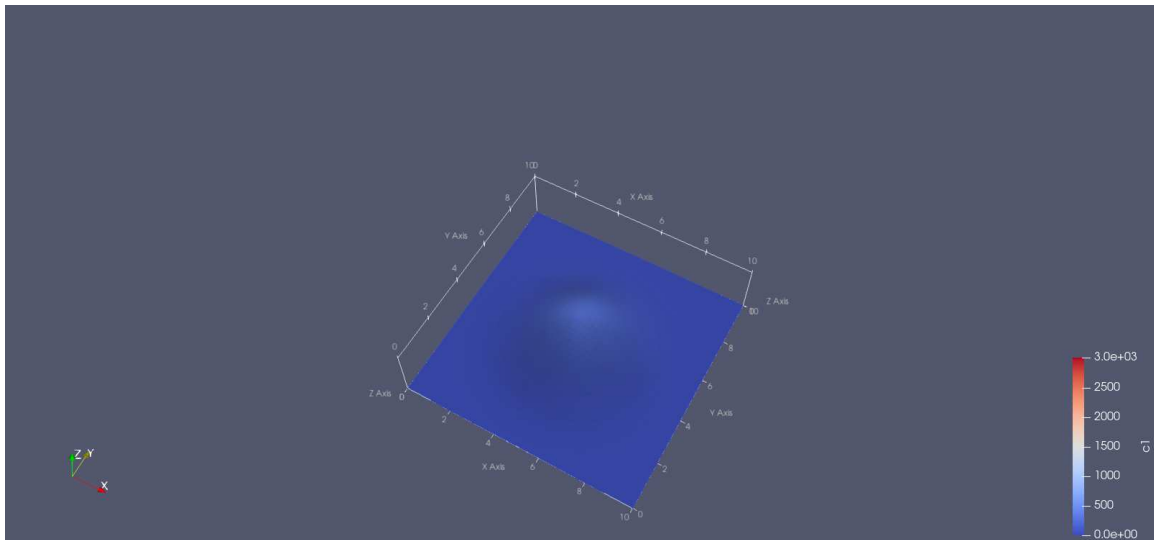


(a) Dan 1

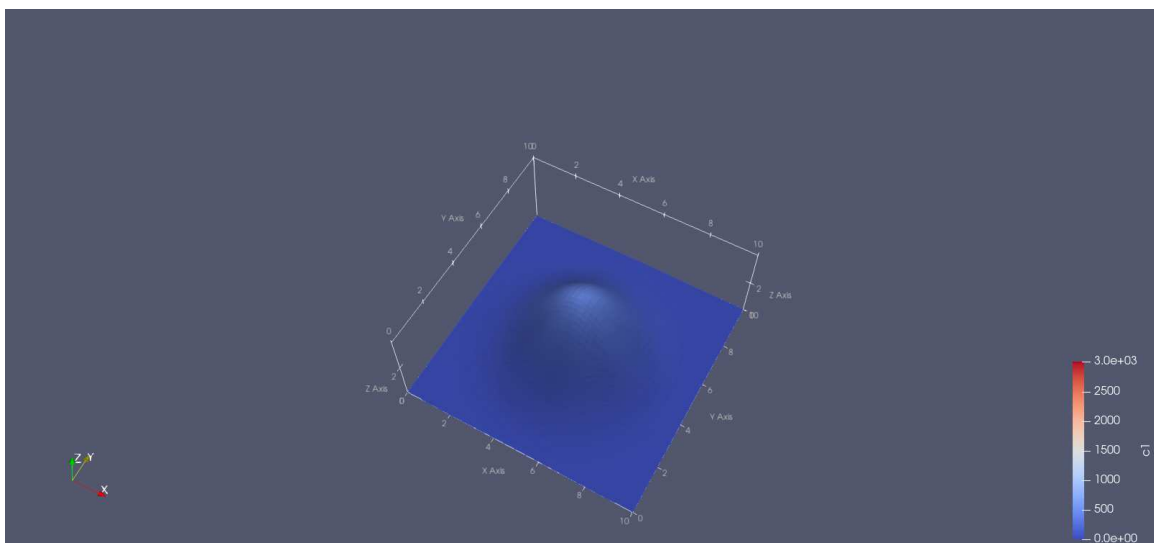


(b) Dan 113

Slika 3.1: Evolucija prve potpopulacije tumora na razini 2. Referentni dani su 1 i 113.

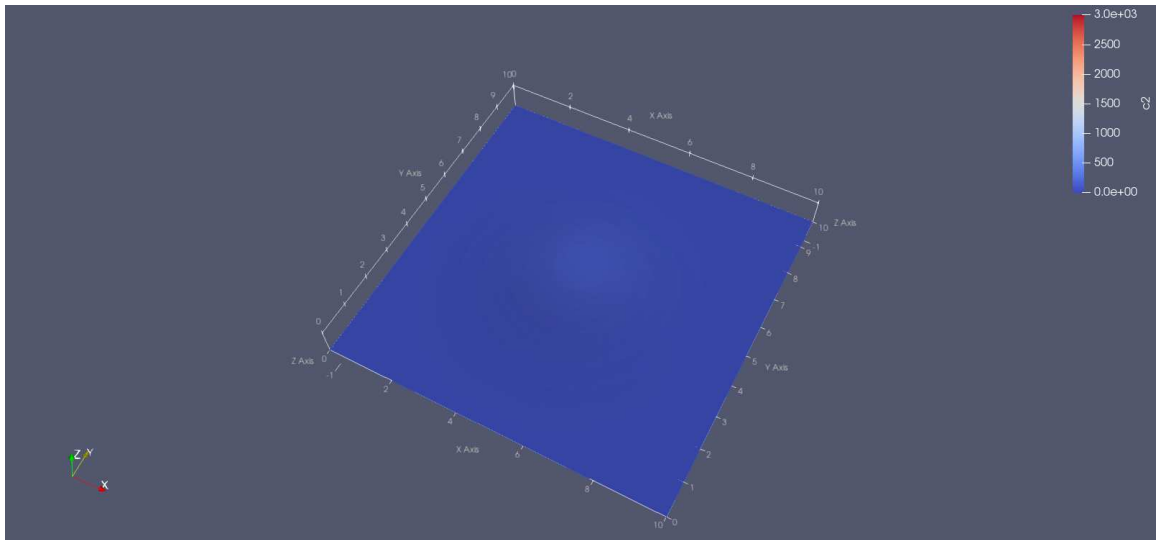


(c) Dan 300

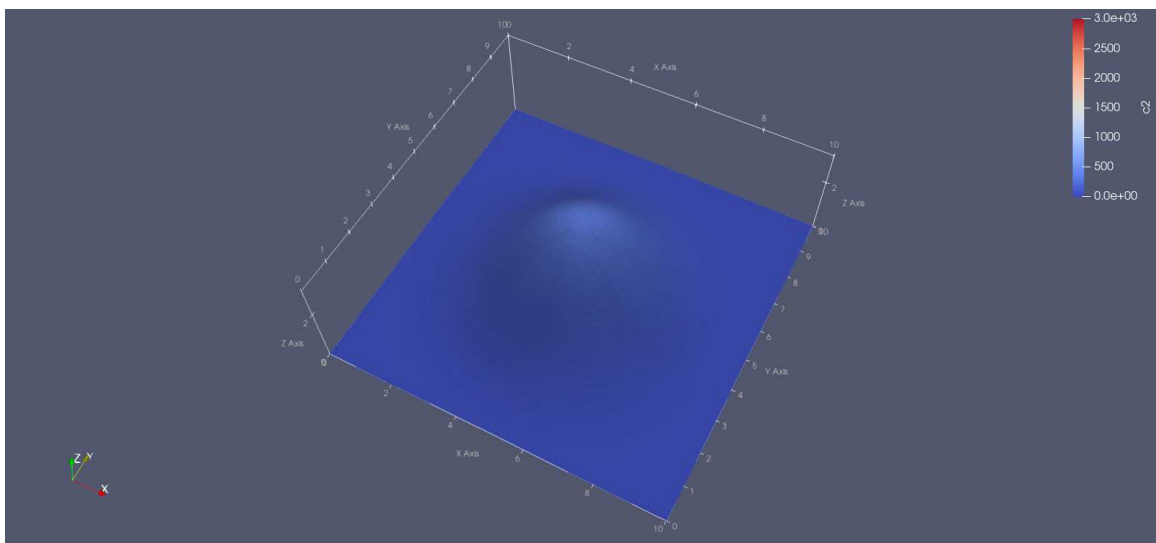


(d) Dan 356

Slika 3.1: Evolucija prve potpopulacije tumora na razini 2. Referentni dani su 300 i 356.

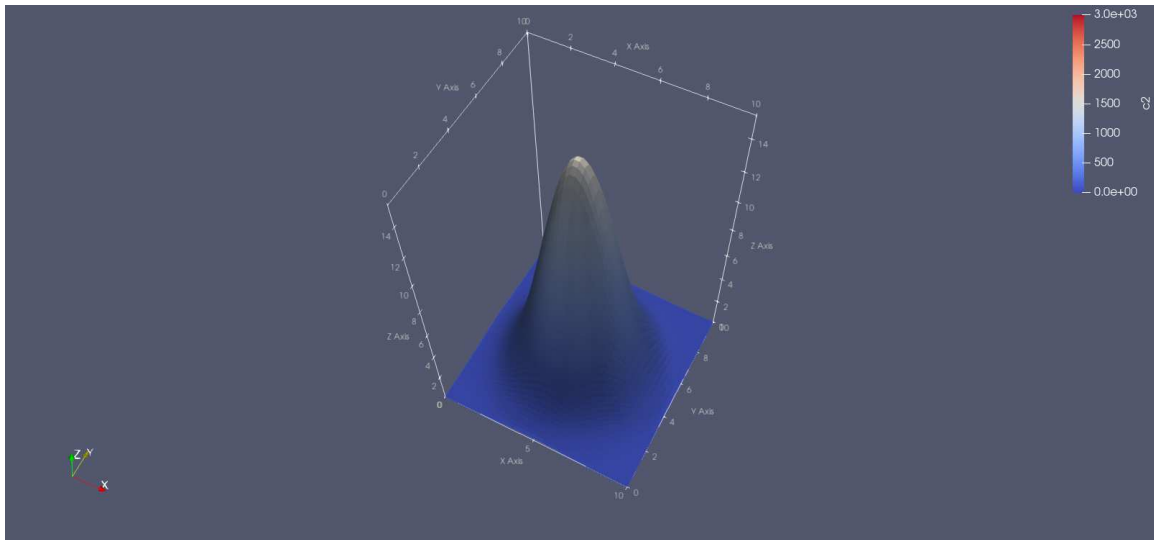


(a) Dan 1

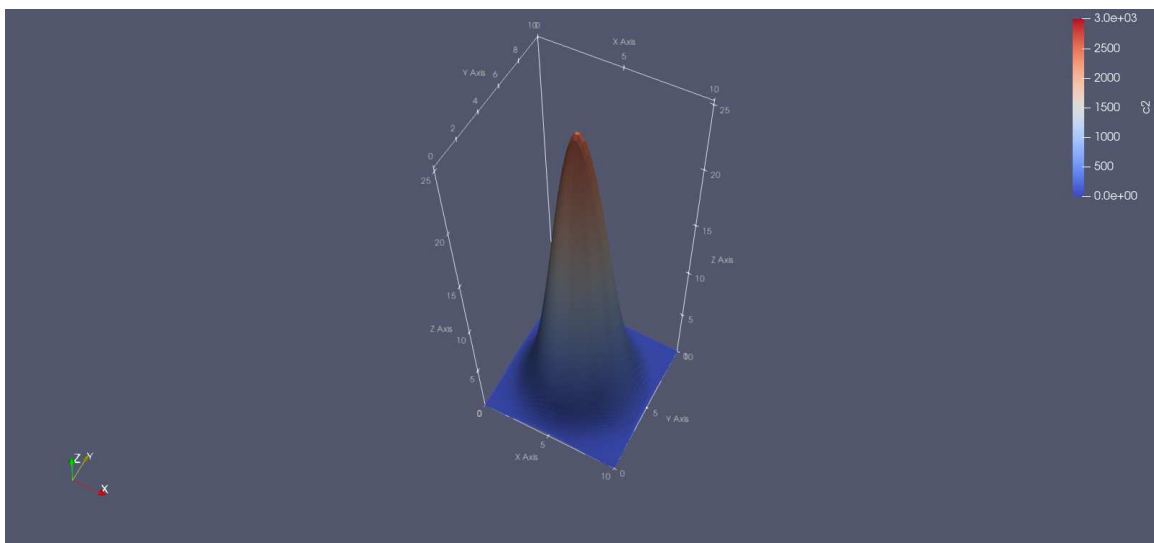


(b) Dan 113

Slika 3.2: Evolucija druge potpopulacije tumora na razini 2. Referentni dani su 1 i 113.

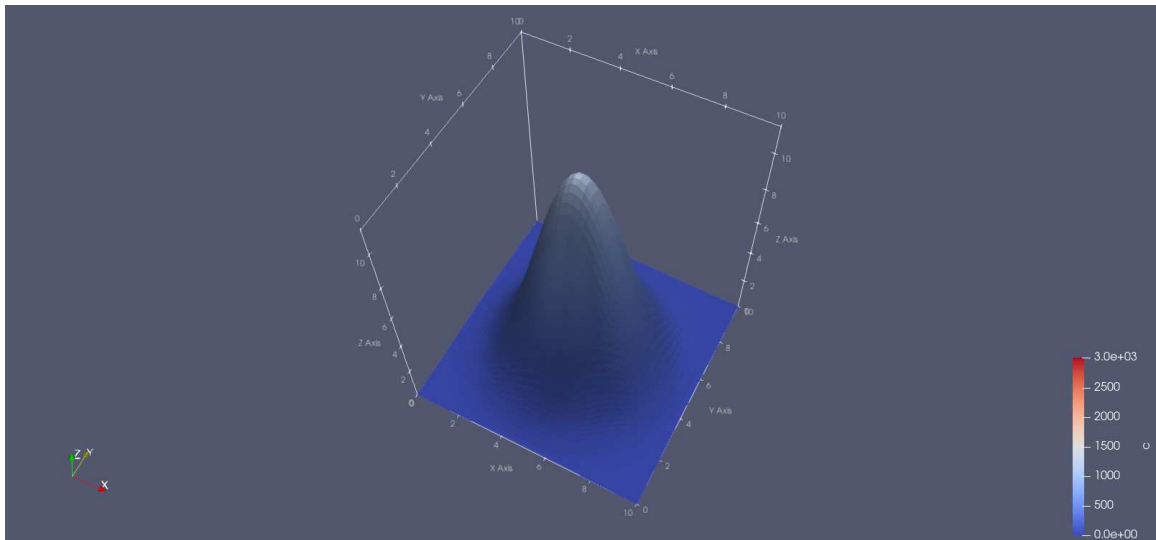


(c) Dan 300

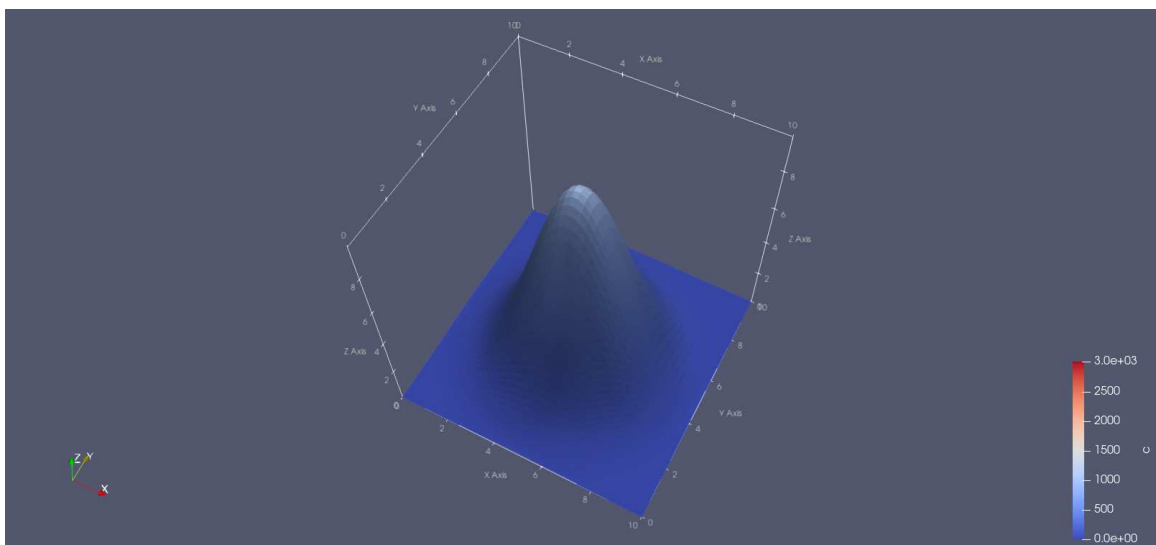


(d) Dan 356

Slika 3.2: Evolucija druge potpopulacije tumora na razini 2. Referentni dani su 300 i 356.

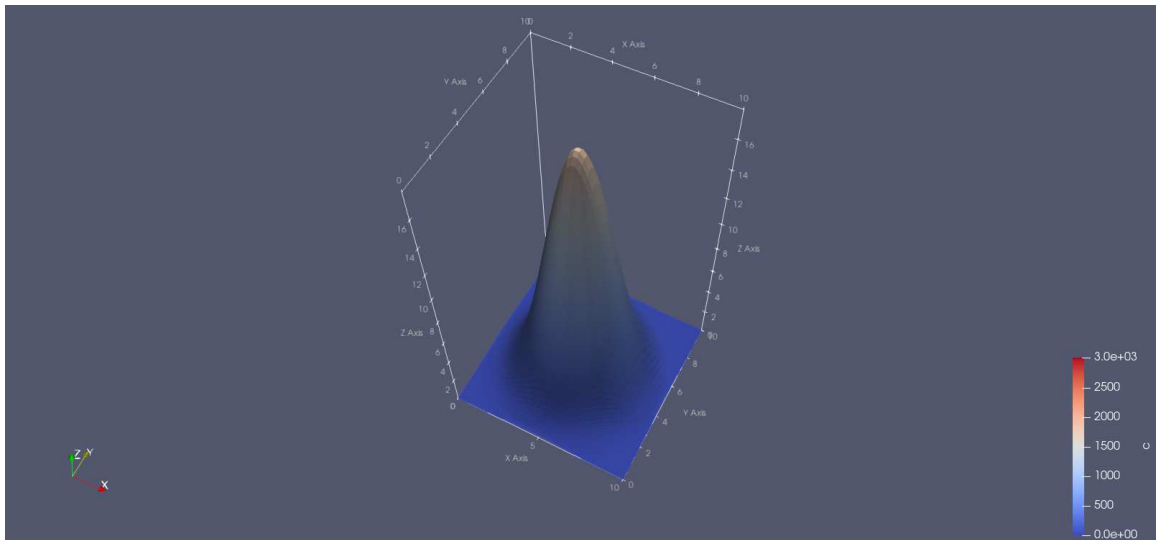


(a) Dan 1

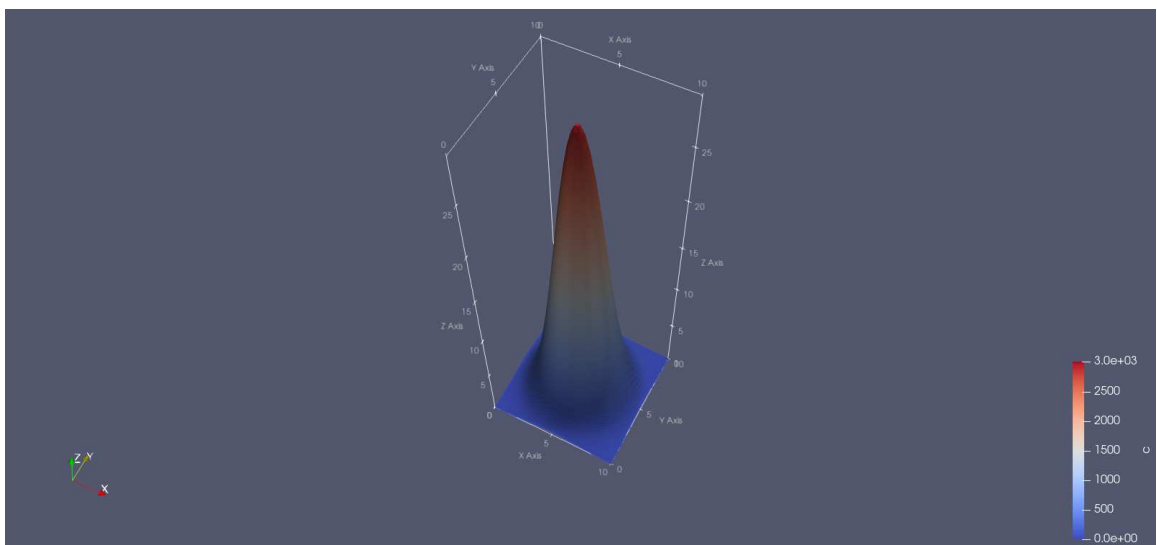


(b) Dan 113

Slika 3.3: Evolucija ukupne populacije tumora na razini 2. Referentni dani su 1 i 113.



(c) Dan 300



(d) Dan 356

Slika 3.3: Evolucija ukupne populacije tumora na razini 2. Referentni dani su 300 i 356.

Poglavlje 4

Istraživanja na razini Republike Hrvatske

Cilj ovog poglavlja jest dati uvid u rezultate nekoliko istraživanja s tematikom tumora mozga provedenih na razini Republike Hrvatske.

4.1 Incidencija i trendovi mortaliteta malignih moždanih neoplazama u Hrvatskoj

Svrha ovog istraživanja je utvrditi incidenciju i proučiti trendove mortaliteta malignih tumora mozga u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2001. do 2014. godine. Prezentirat ćemo osnovnu strukturu i pronalazke istraživanja, a detalji se mogu vidjeti u [13].

Uvod i kratki opis

Podaci o incidenciji i mortalitetu prikupljeni su iz Registra za rak Republike Hrvatske (dalje, RRRH), koji predstavlja ogranak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Nadalje, u svrhu izračuna incidencije i stope mortaliteta na 100,000 ljudi, korišteni su podaci o populaciji RH u razdoblju od 2001. do 2014. godine. Isti su preuzeti od Državnog zavoda za statistiku Republike Hrvatske. Europska Standardna Populacija (ESP)¹ iz 1976. iskorištena je kao oslonac za računanje dobno-standardiziranih stopa.

¹Zamišljena populacija od ukupno 100,000 ljudi, koja se često koristi za računanje raznih europskih, dobno-standardiziranih stopa

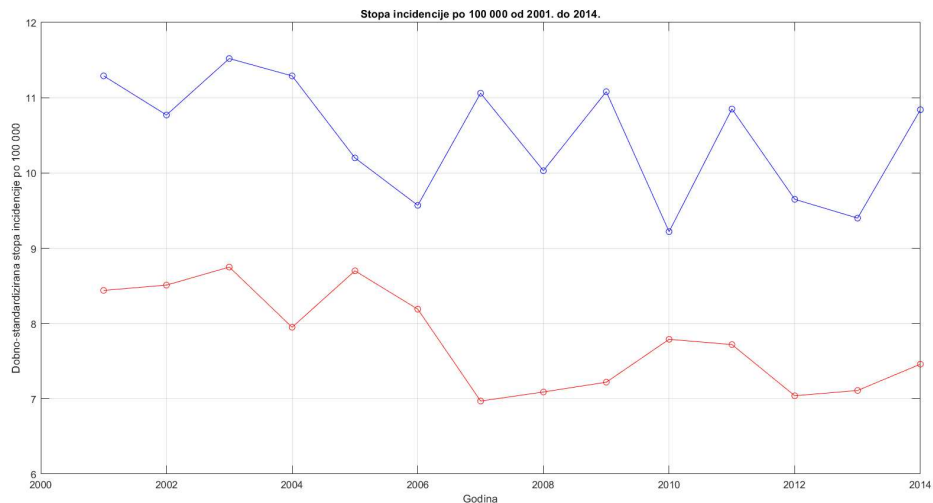
Rezultati i ishodi

U razdoblju od 2001. do 2014. godine zabilježeno je 6634 slučajeva tumora mozga u Republici Hrvatskoj, od kojih oni kod muške populacije čine udio od 52%. Nadalje, utvrđeno je 5379 smrtnih slučajeva uslijed tumora mozga, pri čemu muška populacija ponovno zauzima udio od 52% ukupnih slučajeva. Broj slučajeva dijagnosticiranih na godišnjoj bazi najmanji je bio 2013. (njih 439), dok je najveći zabilježen 2011. (506 slučajeva). Dobno-standardizirana stopa incidencije nalazile su se u rasponu od 9.2 do 11.5 na 100,000 kod muškaraca, dok je ista kod žena iznosila između 7 i 8.8 na 100,000. Stopa mortaliteta iznosila je između 7.5 i 8.7 na 100,000 kod muškaraca, dok je ona kod žena bila između 5 i 6.5 na 100,000. Spomenuti podaci nalaze se u tablici 4.1. DSS (E) predstavlja dobno-standardiziranu stopu baziranu na Europskoj Standardnoj populaciji.

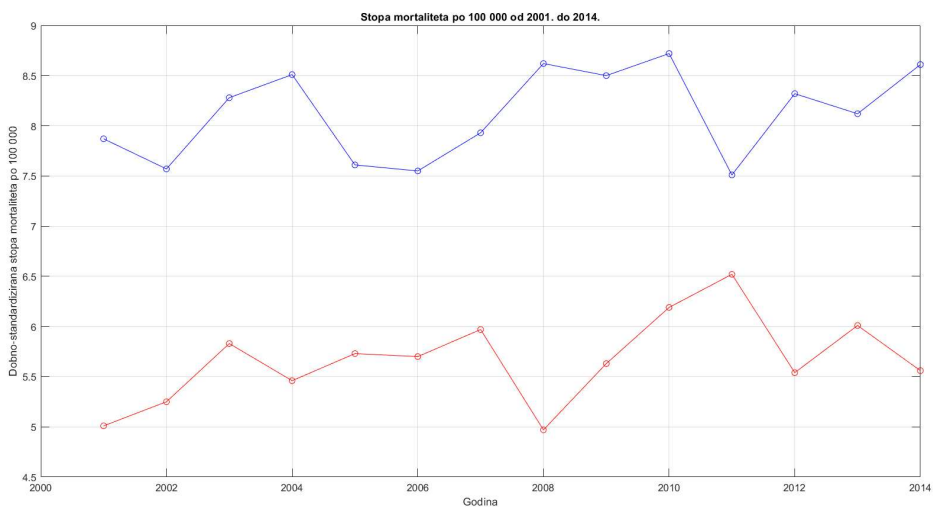
Godina	Muškarci				Žene			
	Incidencija		Mortalitet		Incidencija		Mortalitet	
	Broj	DSS (E)	Broj	DSS (E)	Broj	DSS (E)	Broj	DSS (E)
2001	249	11.29	179	7.87	223	8.44	147	5.01
2002	240	10.77	176	7.57	233	8.51	162	5.25
2003	268	11.52	198	8.28	237	8.75	176	5.83
2004	262	11.29	206	8.51	224	7.95	172	5.46
2005	237	10.20	182	7.61	251	8.70	181	5.73
2006	230	9.57	189	7.55	230	8.19	179	5.70
2007	259	11.06	195	7.93	196	6.97	181	5.97
2008	243	10.03	212	8.62	207	7.09	165	4.97
2009	267	11.08	210	8.50	228	7.22	188	5.63
2010	219	9.22	222	8.72	246	7.79	209	6.19
2011	262	10.85	192	7.51	244	7.72	225	6.52
2012	234	9.65	216	8.32	214	7.04	196	5.54
2013	226	9.40	203	8.12	213	7.11	194	6.01
2014	267	10.84	222	8.61	225	7.46	202	5.56
2001-2014	3463	10.53	2802	8.16	3171	7.82	2577	5.70

Tablica 4.1: Incidencija i mortalitet tumora mozga u Republici Hrvatskoj, 2001.-2014.

Grafovi na slikama 4.1 i 4.2 prikazuju usporedbu incidencije, odnosno mortaliteta kod muškaraca i žena. Plavom bojom prikazani su pripadni podaci za muškarce, dok crvena boja prikazuje analogne veličine za žensku populaciju.



Slika 4.1: Usporedba incidencije tumora mozga kod muškaraca i žena



Slika 4.2: Usporedba mortaliteta kod muškaraca i žena oboljelih od tumora mozga

Proučavanje stope incidencije tumora mozga po dobi ispitanika kod muškaraca pokazalo je pomak u distribuciji prema onima starije dobi. Međutim, provedba analognog postupka za stopu mortaliteta ukazala je na pojavu negativnog trenda naspram mlađih muškaraca. S druge strane, analiza stope incidencije i mortaliteta po dobi kod žena ukazuje na pomak prema starijoj dobi. Za više detalja pogledati [13].

4.2 Intrakranijalni tumori odrasle populacije Varaždinske županije u rasponu od 1996. do 2004. godine

Uvod i prikupljanje podataka

Za razliku od prethodno opisanog istraživanja, čiji je predmet proučavanja zahvatio cijeli geografski prostor Republike Hrvatske, ovdje je riječ o nešto lokalnijoj studiji. Konkretno, trenutni fokus usmjeren je na dinamiku i karakteristike tumora mozga kod odrasle populacije Varaždinske županije. Ponovno ćemo iznijeti glavne ideje, a detalji se mogu pronaći u [6].

Istraživanje je provedeno u razdoblju od 1. siječnja 1996. do 31. prosinca 2004. Svi slučajevi su potkrijepljeni CT ili MRI (magnetska rezonanca) dokumentacijom. Podaci o populaciji Varaždinske županije preuzeti su iz Popisa stanovništva Republike Hrvatske provedenog 2001. godine. Prema podacima iz spomenutog dokumenta, u Varaždinskoj županiji 2001. živjelo je 184,769 ljudi, 84,839 (48.6%) muškaraca i 94,930 (51.4%) žena. Odraslu populaciju (18 ili više godina) činilo je ukupno 144,634 ljudi, 69,488 (48.0%) muškaraca i 75,498 (52.0%) žena.

Kada je riječ o samom dijagnosticiranju tumora, Opća bolnica Varaždin jedina je ustanova u Varaždinskoj županiji koja je imala opremu potrebnu za provođenje dijagnostike i pružanje odgovarajućeg tretmana. Ipak, željevši provesti valjano i temeljito istraživanje, provoditelji studije su uz podatke iz spomenute ustanove također analizirali dokumentaciju prikupljenu od glavnih institucija grada Zagreba koje se bave proučavanjem predmetne teme.

Rezultati

Temelj za računanje stope incidencije je Popis stanovništva Republike Hrvatske iz 2001. godine. Budući da se istraživanje ekskluzivno provodilo nad odraslom populacijom, demografija ispitanika sastojala se od ukupno 144,634 ljudi, 69,488 muškaraca i 75,498 žena. Tablica 4.2 prikazuje broj odraslih pacijenata s intrakranijalnim tumorima u razdoblju od 1996. do 2000. godine. Uvid u stopu incidencije pojedinog tumora na 100,000 osoba-godina² daje tablica 4.3.

²Vrsta mjerenja koja uzima u obzir broj ispitanika koji sudjeluje u istraživanju, kao i količinu vremena koju svaki od ispitanika provede u istom

Vrsta tumora	Muškarci	Žene
Primarni intrakranijalni	73	85
Neuroepitelijalni	44	43
Ostali primarni	29	42
Prema histologiji		
Glioblastom	32	31
Meningeom	16	24
Adenom hipofize	7	4
Schwannom	2	6
Anaplastični astrocitom	4	3
Astrocitom	2	2
Ependimom	2	2
Primarni maligni limfom	1	3
Anaplastični oligodendrogliom	3	1
Oligodendrogliom	0	3
Kraniofaringeom	1	2
Anaplastični oligoastrocitom	1	1
Anaplastični gangliogliom	1	0
Meduloblastom	1	0
Hemangioblastom	0	1
Anaplastični meningeom	1	0
Tumori parenhima epifize	0	1
Metastatski	70	29
Tumori pluća	28	5
Ostali primarni	42	24
Ciste i lezije poput tumora	1	2
Nepoznato	4	0
Ukupno	148	116

Tablica 4.2: Broj odraslih pacijenata s intrakranijalnim tumorima u Varaždinskoj županiji u razdoblju od 1996. do 2000. godine

Vrsta tumora	Ukupna SI	Muškarci SI	Žene SI
Primarni intrakranijalni	12.1 (10.3–14.2)	11.7	12.5
Neuroepitelijalni	6.7 (5.4–8.2)	7.0	6.3
Neepitelijalni	5.5 (4.3–6.9)	4.6	6.2
Prema histologiji			
Glioblastom	4.8 (3.7–6.2)	5.1	4.6
Meningeom	3.1 (2.2–4.2)	2.6	3.5
Adenom hipofize	0.8 (0.4–1.5)	1.1	0.6
Schwannom	0.6 (0.3–1.2)	0.3	0.9
Anaplastični astroцитom	0.5 (0.2–1.1)	0.6	0.4
Astroцитom	0.3 (0.08–0.8)	0.3	0.3
Ependimom	0.3 (0.08–0.8)	0.3	0.3
Primarni maligni limfom	0.3 (0.08–0.8)	0.2	0.4
Anaplastični oligodendrogliom	0.3 (0.08–0.8)	0.5	0.1
Oligodendrogliom	0.2 (0.05–0.7)	0	0.4
Kraniofaringeom	0.2 (0.05–0.7)	0.2	0.3
Anaplastični oligoastroцитom	0.2 (0.02–0.6)	0.2	0.1
Metastatski	7.6 (6.2–9.3)	11.2	4.3
Tumori pluća	2.5 (1.7–3.6)	4.5	0.7
Ostali primarni	5.1 (3.9–6.5)	6.7	3.5
Ciste i lezije poput tumora	0.2 (0.05–0.7)	0.2	0.3
Nepoznato	0.3 (0.08–0.8)	0.6	0
Ukupno	20.3 (17.9–22.9)	23.7	17.1

Tablica 4.3: Stope incidencije (SI) po 100,000 osoba-godina (o-g) prema podacima iz tablice 4.2 (za tumore koji su dijagnosticirani u barem dva slučaja)

Uočavamo da je glioblastom (koji predstavlja primarni intrakranijalni tumor visokog gradusa) daleko najviše incidencije među istima, a slijede ga meningeom i adenom hipofize. Međutim, izuzmemo li glioblastom i meningeom, uočavamo da je incidencija preostalih vrsta tumora, gledanih zasebno, vrlo mala.

Bibliografija

- [1] *Brain tumor statistics*, dostupno na <https://www.abta.org/about-brain-tumors/brain-tumor-education/>, Pristupljeno: 2024-07-12.
- [2] *Brain Tumor Treatment*, dostupno na <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/brain-tumor/brain-tumor-treatment>, Pristupljeno: 2024-07-12.
- [3] *Is the world making progress against cancer?*, dostupno na <https://ourworldindata.org/cancer#:~:text=About%20ten%20million%20people%20die,the%20largest%20health%20problems%20globally.>, Pristupljeno: 2024-07-21.
- [4] J. Alvarez, *A Mathematical Presentation of Laurent Schwartz's Distributions*, *Surveys in Mathematics and its Applications* **15** (2020), 11–19.
- [5] M. R. Chicoine i D. L. Silbergeld, *Assessment of brain tumor cell motility in vivo and in vitro*, *Journal of neurosurgery* **82** (1995), 615–622.
- [6] B. Dobec-Meić, S. Pikija, D. Cvetko, V. Trkulja, L. Pažanin, N. Kudelić, K. Rotim, I. Pavliček i A. R. Kostanjevec, *Intracranial tumors in adult population of the Varazdin County (Croatia) 1996-2004: a population-based retrospective incidence study*, *Journal of neuro-oncology* **78** (2006), 303–310.
- [7] A. Giese, L. Kluwe, B. Laube, H. Meissner, M. E. Berens i M. Westphal, *Migration of human glioma cells on myelin*, *Neurosurgery* **38** (1996), 755–764.
- [8] A. Giese, M. A. Loo, N. Tran, D. Haskett, S. W. Coons i M. E. Berens, *Dichotomy of astrocytoma migration and proliferation*, *International Journal of Cancer* **67** (1996), 275–282.
- [9] A. Giese, F. Schröder, A. Steiner i M. Westphal, *Migration of Human Glioma Cells in Response to Tumour Cyst Fluids*, *Acta Neurochirurgica* **138** (1996), 1331–1340.

- [10] A. Giese i M. Westphal, *Glioma invasion in the central nervous system*, *Neurosurgery* **39** (1996), 235–252.
- [11] E. C. Alvord Jr., *Simple model of recurrent gliomas*, *Journal of neurosurgery* **75** (1991), 337–338.
- [12] E. C. Alvord Jr. i C. M. Shaw, *Neoplasms Affecting the Nervous System of the Elderly*, Lea and Fabiger (1991), 210–286.
- [13] G. Mrak, V. Korent, A. Mišir Krpan, A. Bitunjac, M. Štenger, A. Kordić, H. Barić i M. Šekerija, *Malignant brain neoplasms incidence and mortality trends in Croatia from 2001 to 2014*, *Croatian medical journal* **60** (2019), 33–41.
- [14] J. D. Murray, *Mathematical Biology I. An Introduction, Third Edition*, Springer, New York, 2002.
- [15] J. D. Murray, *Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications, Third Edition*, Springer, New York, 2003.
- [16] F. W. Olver, D. Lozier, R. Boisvert i C. Clark, *NIST Handbook of Mathematical Functions*, Cambridge University Press, Cambridge, 2010.
- [17] L. Schwartz, *Théorie des distributions*, Hermann, Paris, 1966.
- [18] K. R. Swanson, *Mathematical Modeling of the Growth and Control of Tumors*, Ph.D. Thesis, University of Washington, Washington (1999).
- [19] P. Tracqui, G. C. Cruywagen, D. E. Woodward, G. T. Bartooll, J. D. Murray i E. C. Alvord Jr., *A mathematical model of glioma growth: the effect of chemotherapy on spatio-temporal growth*, *Cell proliferation* **28** (1995), 17–31.

Sažetak

Temeljna problematika koja se obrađuje u ovome radu je razvitak matematičkog modela koji bi, na zadovoljavajućoj razini, oponašao proces nastanka i razvitka tumora mozga. Konstrukcija modela sa željenim svojstvom pokazala se relativno zahtjevnom te je stoga bilo nužno dani problem particionirati na puno manjih potproblema.

Strategija pristupa razvitku modela vrlo je intuitivna; krenuli smo od najjednostavnijeg slučaja. Konkretno, domenu smo podrazumijevali homogenom, pritom odabravši jednadžbu sačuvanja kao centralnu vodilju modela, uz pripadne početne i rubne uvjete koji simuliraju fizikalne i biološke značajke danog problema. Glavnina posla svela se na provedbu analize i integraciju prostorne heterogenosti u sami model te (numeričku) aproksimaciju nepoznatih parametara. Vrijednosti spomenutih parametara prikupljene su optimizacijskim metodama (poput metode najmanjih kvadrata), pri čemu je kao oslonac korištena prikupljena medicinska dokumentacija.

Posljednje poglavlje posvećeno je prezentaciji ishoda dvaju istraživanja provedenih u Republici Hrvatskoj. Zajednička odrednica ovih istraživanja je proučavanje incidencije, odnosno mortaliteta na osnovi spola ispitanika. Dobiveni rezultati prikazani su tablično i grafički.

Summary

The fundamental problem that is dealt with in this work is the development of a mathematical model that would, at a satisfactory level, imitate the process of the formation and development of brain tumors. The construction of a model with the desired property turned out to be relatively demanding, and therefore it was necessary to partition the given problem into many smaller ones.

The approach to model development is very intuitive; we started from the simplest case. Specifically, we understood the domain as homogeneous, while choosing the conservation equation as the central guide of the model, along with the corresponding initial and boundary conditions that simulate the physical and biological features of the given problem. The main portion of the work constituted the analysis and the integration of spatial heterogeneity into the model itself and the (numerical) approximation of unknown parameters. The values of the mentioned parameters were calculated using optimization methods (such as the method of least squares), whereby the obtained medical documentation was used as a reference.

The last chapter is dedicated to the presentation of the results of two studies conducted in the Republic of Croatia. The common determinant of these studies is the study of incidence and mortality of several different types of brain tumors based on the sex of the respondents. The obtained results are presented in tables and graphics.

Životopis

Rođen sam 26. listopada 1999. godine u Dubrovniku. Osnovnu školu Marina Getaldića u istom gradu završavam 2014. godine. Srednjoškolsko obrazovanje stječem pod okriljem Pomorsko-tehničke škole Dubrovnik koju završavam 2018. godine i pritom stječem zvanje elektrotehničar. Iste godine upisujem preddiplomski studij Matematika; smjer: nastavnički u sklopu Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Nakon završetka spomenutog studija upisujem diplomski studij Primijenjene matematike na istom odsjeku.