

Matematičko modeliranje rasta tumora

Marko Radulović*, Luka Tolj†

Sažetak

U ovome radu iznosimo jednostavan matematički model rasta i invazivnosti glioma. Prezentirani osnovni model dinamike populacije stanica glioma uzima u obzir čimbenike poput proliferacije i difuzije. Model smo nadogradili uzevši u obzir činjenicu da je mozak sastavljen od različitih vrsta tkiva te napravili inicijalnu analitičku procjenu vremena preživljavanja. Procjena parametara koji se prirodno pojavljuju u spomenutim modelima je izvedena pomoću pokusa. Rezultati dobiveni pokusima su usklađeni s onima koji dolaze iz prakse (CT) koristeći numeričke simulacije. Napokon, prezentirano je jedno istraživanje o trendovima mortaliteta tumora mozga u Republici Hrvatskoj.

Ključne riječi: matematičko modeliranje u biologiji, model dinamike stanica tumora mozga, numeričke simulacije

Mathematical modeling of tumor growth

Abstract

In this work, we present a simple mathematical model for glioma growth and its invasiveness. The presented basic model of the dynamics of glioma cells population takes into account factors such as proliferation and diffusion. Observing the fact that the brain is composed of various types of tissues, the model is upgraded and an initial analytical estimate of the survival time is made. The estimates for the parameters that naturally appear in the mentioned models are obtained through

*Prirodoslovno–matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, email: mradul@math.hr

†Prirodoslovno–matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, email: luka.tolj@math.hr

experiments. The experimental results are compared to those coming from practice (CT) using numerical simulations. Finally, we present a research on trends of brain tumor mortality in the Republic of Croatia.

Keywords: *mathematical modeling in biology, model of dynamics of brain tumor cells, numerical simulations*

1 Uvod

Proučavanje fenomena tumora mozga je iznimno važno područje suvremenog medicinskog istraživanja. Naime, prema nekim istraživanjima (vidjeti npr. [12]), svaki šesti slučaj smrti možemo povezati s nekim oblikom raka. Vjerojatno najpoznatiji i najopasniji oblik raka je upravo (maligni) tumor mozga. Iz tog je razloga proučavanje fenomena tumora mozga iznimno bitan segment modernog medicinskog istraživanja. S obzirom na to da je sama tema veoma kompleksna, javlja se potreba za interdisciplinarnim pristupom problemu modeliranja rasta tumora mozga, koji ćemo prezentirati u ovom radu.

U posljednjih trideset godina, brojni autori su se bavili modeliranjem dinamike stanica tumora mozga. Jednostavan model glioma¹ koji se vraćaju je u [1] proučavao Alvord Jr. Utjecaj neoplazme na živčani sustav ljudi starije dobe proučavali su Alvord Jr. i Shaw u [2]. Chicone i Silbergeld su proučavali pokretljivost stanica tumora mozga *in vivo* i *in vitro* u [3]. Giese, Kluwe, Laube, Meissner, Berens i Westphal su promatrali migraciju stanica ljudskog glioma na mijelinu u [4]. Dihotomiju migracije i proliferacije astrocitoma proučavali su Giese, Loo, Tran, Haskett, Coons i Berens u [5]. Giese, Schröder, Steiner i Westphal su proučavali migraciju ljudskih stanica glioma kao odgovor na fluid u cistama tumora u [6]. Giese i Westphal su u [7] promatrali invaziju glioma u centralnom živčanom sustavu. Efekt kemoterapije na prostorno–vremenski rast glioma su u [11] proučavali Tracqui, Cruywagen, Woodward, Bartooll, Murray i Alvord Jr. Detaljan pregled prostornih modela i njihovih biomedicinskih primjena, uključujući modele za rast i kontrolu tumora mozga, može se pronaći u [10] te ćemo spomenute modele iznijeti u ovome radu.

U ovome radu ćemo promatrati jednostavan matematički model rasta i invazivnosti glioma. U Sekciji 2, prezentirat ćemo osnovni model dinamike populacije stanica glioma koji u obzir uzima čimbenike poput proliferacije i

¹Gliom je naziv za tumore mozga, kraljezničke moždine ili oka, koji potječu od stanice *glije*. Razlikuju se gradom, lokalizacijom, starosnom dobi u kojoj se javljaju, stupnjem malignosti te različitim odgovorom na kirurško ili druge vrste liječenja.

difuzije. Model ćemo nadograditi uzevši u obzir činjenicu da je mozak sastavljen od različitih vrsta tkiva te napraviti inicijalnu analitičku procjenu vremena preživljavanja. Procjena parametara koji se prirodno pojavljuju u spomenutim modelima je izvedena pomoću pokusa Giese i suradnika (vidjeti [4], [5], [6] te [7]) u Sekciji 3. Rezultate dobivene pokusima ćemo uskladiti s onima koji dolaze iz prakse (CT) koristeći numeričke simulacije u Sekciji 4. U Sekciji 5 prezentiramo istraživanja povezana s malignim moždanim neoplazmima u Republici Hrvatskoj. Na kraju, u Sekciji 6, dat ćemo pregled rada te navesti smjer za daljnje poboljšanje modela u vidu modeliranja metoda liječenja tumora mozga kao i dijeljenja populacije stanica tumora na više potpopulacija.

2 Osnovni model rasta tumora

Naš cilj je razviti model koji će dati uvid u prostorno–vremensku dinamiku tumora. Važan dio konstrukcije modela pripada procjeni parametara i koeficijenata koji se javljaju u njemu, među kojima kao najvažnije izdvajamo *proliferaciju* (ili stopu rasta) i *koeficijent difuzije*. Sama procjena parametara vrši se koristeći realne podatke koji stižu iz kliničke dokumentacije, kao što su CT (Computerized Tomography) ili MRI (Magnetic Resonance Imaging) tehnologije, laboratorijskih istraživanja i drugih relevantnih izvora.

Osnovni model proučava dinamiku populacije stanica glioma i za glavne čimbenike uzima proliferaciju i difuziju. Relevantan vremenski period započinje otkrićem tumora, a završava u trenutku eventualne smrti pacijenta, te se iz tog razloga odabire eksponencijalan rast populacije stanica tumora (umjesto npr. logističkog).

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

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \bar{\nabla} \cdot \mathbf{J} + \rho \bar{c}, \quad (1)$$

gdje ρ predstavlja ukupnu stopu rasta broja stanica, dok $\bar{\nabla}$ predstavlja gradijent u terminima varijable \bar{x} . Model pretpostavlja da je difuzijski fluks \mathbf{J} proporcionalan gradijentu gustoće stanica

$$\mathbf{J} = \bar{D} \bar{\nabla} \bar{c}, \quad (2)$$

gdje \bar{D} predstavlja koeficijent difuzije stanica u moždanom tkivu. Iz relacija (1) i (2) slijedi da je jednadžba modela dana u sljedećem obliku:

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \bar{D} \bar{\nabla}^2 \bar{c} + \rho \bar{c}. \quad (3)$$

Pokazuje se da je model dan jednadžbom (3) dobro usuglašen s informacijama koje dolaze iz CT slika te veoma precizan u terminima predviđanja vremena i vjerojatnosti preživljavanja. Ipak, jedna od značajnih zamjerki izvedenog modela je što ne uzima u obzir činjenicu da postoje anatomska ograničenja koja su u suprotnosti s pretpostavkom radijalnog, simetričnog širenja stanica iz njihovog izvora. Pored toga, koeficijent difuzije \bar{D} uzet je konstantnim, što nije u skladu s činjenicom da je mozak sastavljen od različitih vrsti tkiva, od kojih svaki ima specifične prednosti i mane u kontekstu širenja stanica glioma.

2.1 Model s prostornom heterogenošću

Osnovni model potrebno je nadograditi tako da uzima u obzir prostornu heterogenost, tj. da se koeficijent difuzije razlikuje u bijeloj i sivoj moždanoj tvari. Dakle, u novom modelu uvodimo pretpostavku da je koeficijent difuzije \bar{D} funkcija prostorne varijable $\bar{\mathbf{x}}$. Model (3) je sada nadograđen u sljedećem obliku:

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \bar{\nabla} \cdot (\bar{D}(\bar{\mathbf{x}}) \bar{\nabla} \bar{c}) + \rho \bar{c}, \quad (4)$$

gdje je

$$\bar{D}(\bar{\mathbf{x}}) = \begin{cases} D_b, & \text{za } \bar{\mathbf{x}} \text{ u bijeloj tvari,} \\ D_s, & \text{za } \bar{\mathbf{x}} \text{ u sivoj tvari.} \end{cases} \quad (5)$$

Model (4) i (5) ćemo upotpuniti odgovarajućim rubnim uvjetima. U novom modelu smo uzeli u obzir prostornu heterogenost u samoj jednadžbi, ali nismo inkorporirali ograničenu mogućnost širenja tumora. Iz tog razloga, prirodno je nametnuti homogeni Neumannov rubni uvjet na anatomsku granicu i moždane klijetke. Uvedemo li oznaku B za domenu koja reprezentira mozak, rubni uvjeti su dani u sljedećem obliku:

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

gdje \mathbf{n} predstavlja jediničnu vanjsku normalu na ∂B . Pored toga, potrebno je zadati i početni uvjet na populaciju stanica u inicijalnom trenutku, pa uzimamo

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

gdje ćemo odabir funkcije \bar{f} izvršiti naknadno.

Iduća faza razrade modela je određivanje (relativne) važnosti pojedinog parametra modela. Preciznije, naš dani model ćemo zamijeniti adimenzionalnim. Na taj način ćemo smanjiti broj efektivnih parametara u sustavu, te dobiti ideju o relativnoj važnosti različitih članova (bez mjernih

jedinica). Iz tog razloga, uvodimo adimenzionalne varijable:

$$\mathbf{x} = \sqrt{\frac{\rho}{D_b}} \bar{\mathbf{x}}, \quad t = \rho \bar{t}, \quad c(\mathbf{x}, t) = \frac{D_b}{\rho N_0} \bar{c}\left(\sqrt{\frac{\rho}{D_b}} \bar{\mathbf{x}}, \rho \bar{t}\right), \quad (6)$$

gdje $N_0 = \int \bar{f}(\bar{\mathbf{x}}) d\bar{\mathbf{x}}$ predstavlja inicijalni broj stanica tumora u trenutku $\bar{t} = 0$. Dakle, jednačba (4) u adimenzionalnom obliku postaje:

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

gdje je

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

Prikladni rubni uvjet je sada dan u sljedećem obliku:

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

dok modificirani početni uvjet sada glasi:

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

Potrebno je još odabrati odgovarajući oblik inicijalnog uvjeta, tj. funkcije $f(\mathbf{x})$. Iako razvoj populacije stanica tumora teoretski kreće od jedne jedinice u određenom trenutku, taj trenutak kao i stopa rasta inicijalne populacije je nepoznat. Stoga, za početak promatranog vremenskog intervala uzimamo vrijeme prvog opažanja tumora (vrijeme nastanka prve CT slike). Nadalje, prirodna pretpostavka je da je do trenutka opažanja proces difuzije slomio svaku raniju distribuciju stanica tumora, te se stoga može pretpostaviti da su stanice normalno distribuirane s maksimalnom gustoćom a i središtem u \mathbf{x}_0 . Dakle, početni uvjet je dan s:

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

gdje je b mjera raspršenosti stanica tumora.

2.2 Inicijalna analitička procjena vremena preživljavanja

Jedan od glavnih problema kod proučavanja tumora je činjenica da tehnologija detekcije i tretiranja tumora nije uhvatila korak s izazovima koji se pojavljuju u praksi. Konkretno, stanice tumora se ne mogu opaziti pri niskim

gustoćama jer je CT uređaj kalibriran tako da je profil tumora definiran nekom rezolucijom koja odgovara gustoći stanica c^* (otprilike $40000 \frac{\text{stanica}}{\text{cm}^2}$). U slučaju kada je gustoća manja od ove vrijednosti (koju nazivamo *granična gustoća detekcije*), CT uređaj neće moći detektirati stanice tumora.

U nastavku ćemo izvesti odgovarajuću zadaću u jednostavnijem obliku tako da oslabimo neke pretpostavke. Neka je ρ konstantna stopa rasta i difuzija D (prostorno) homogena. Nadalje, neka postoji inicijalni izvor od N_0 stanica tumora u obliku delta funkcije u točki $\bar{x} = 0$. Tada je rješenje (3) dano u sljedećem obliku:

$$\bar{c}(\bar{x}, t) = \frac{N_0}{4\pi D\bar{t}} e^{\rho\bar{t} - \frac{\bar{r}^2}{4D\bar{t}}}, \quad (7)$$

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 (7) uz $\bar{c}(\bar{x}, \bar{t}) = \bar{c}^*$, dan s

$$\bar{r}^* = 2\sqrt{D\rho\bar{t}} \sqrt{1 - \frac{1}{\rho\bar{t}} \ln\left(4\pi D\bar{t} \frac{\bar{c}^*}{N_0}\right)} \sim 2\sqrt{D\rho\bar{t}} \text{ za velike } \bar{t}, \quad (8)$$

gdje posljednji izraz u (8) predstavlja radijalni putujući val osnosimetrične Fisher–Kolmogorovljeve jednačbe, čija brzina iznosi $2\sqrt{D\rho}$ (vidjeti [9]).

Iz svega navedenog, možemo očekivati da će ρ i D biti važni parametri pri procjeni vremena preživljavanja. Nadalje, pokazuje se da su dani parametri obrnuto proporcionalni vremenu preživljavanja. Naime, ako trenutke detekcije tumora i smrti pacijenta označimo s $t_{\text{detekcija}}$ i t_{smrt} , a polumjere stanica u odgovarajućim trenucima sa $r_{\text{detekcija}}$ i r_{smrt} , uz pretpostavku da oboljela osoba nije podvrgnuta nikakvom tretmanu liječenja, vrijeme preživljavanja se može aproksimirati na sljedeći način:

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

Praksa pokazuje da su prosječne vrijednosti $r_{\text{detekcija}}$ i r_{smrt} između 1.5 i 3 cm, što u teoriji predstavlja veoma korisnu informaciju. Ipak, problem predstavlja činjenica da su pripadni rasponi odgovarajućih vrijednosti poprilično široki, što znatno utječe na validnost predikcije vremena preživljavanja pacijenta. U skladu s time, vrijeme preživljavanja pacijenta se aproksimira s $\frac{3}{2\sqrt{D\rho}}$.

U terminima adimenzionalnih varijabli definiranih u (6), dobiveni izraz je dan u sljedećem obliku:

$$r^* = 2t \sqrt{1 - \frac{1}{t} \ln(\psi t)}, \quad \psi = 4\pi s \frac{D\bar{c}^*}{\rho N_0}. \quad (9)$$

Iz izraza (9) slijedi da su u ovisnosti o vrijednosti parametra ψ mogući različiti scenariji. Dobivamo da će se dogoditi ili da r^* raste monotono (s vremenom) ili postoji određeni vremenski period od trenutka nastanka tumora do vidnog napretka populacije. Taj period se naziva *faza uspostavljanja*.

Duljinu trajanja faze uspostavljanja ćemo izračunati matematički. Neka je t_e oznaka za duljinu faze uspostavljanja. Za početak faze uspostavljanja uzima se trenutak nastanka tumora, pa je nužno $r^* = 0$. Uzmemo li u obzir naše opservacije, dobivamo da mora vrijediti:

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

Sada određujemo (lokalni) minimum funkcije $f(t) = \frac{e^t}{t}$:

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

Nadalje, pokazuje se da vrijedi $f''(1) = e > 0$ te slijedi da je $t_e = 1$ točka lokalnog minimuma. Kako je $f(1) = e$, slijedi da rješenje gornje jednadžbe postoji samo kada je $\psi > e$.

Na kraju, zanima nas na koji način fiksna vrijednost ψ utječe na adimenzionalni polumjer r^* različitih vrsta tumora. Iz definicije (9) slijedi da je ψ proporcionalan s $\frac{D}{\rho}$. Neka sada postoje dvije populacije tumora; npr. tumor visokog (veliki D i ρ) i tumor niskog (maleni D i ρ) gradusa² 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 zbog njegovih karakteristika potrebno više vremena da dosegne vrijednost koja se smatra smrtonosnom.

3 Procjena parametara

U Sekciji 2 izveli smo centralni model dinamike stanica glioma koji sadrži razne parametre. U ovoj sekciji ćemo na temelju eksperimentalnih istraživanja procijeniti njihove vrijednosti.

²Gradus tumora opisuje koliko (ne)uobičajeno stanice tumora izgledaju promatrane pod mikroskopom. Što je populacija promatranih stanica "običajnijih" karakteristika, to je tumor manje agresivan i pritom sporije raste i difuzira.

3.1 Pokusi Giesea i suradnika: proliferacija i pokretljivost stanica

U Sekciji 2 spomenuto je da je jedna od najvažnijih odrednica kvalitetnih modela koji čine bazu za proučavanje tumora mozga uzimaju li u obzir prostornu heterogenost mozga. Analiza u ovom poglavlju bazirana je na analognoj provedenoj u [4], [5], [6] i [7]. Pokus koji prezentiramo u nastavku je izvršen na relativno malenoj vremenskoj skali i ishodišnom području relativno malene površine.

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 ćemo radi konciznosti prezentirati rezultate za tri populacije (G-112, G-140, G-168). Potpopulacije su uzgojene nezavisno jedne od drugih, a zatim raznim kemijskim i biološkim procesima pripremljene za istraživanje. Jedan od glavnih ciljeva pokusa jest karakterizirati pokretljivost stanica tumora unutar mijelina, jedne od ključnih sastavnica bijele materije mozga. Motivirani manjkavošću CT tehnologije uslijed egzistencije granične gustoće detekcije c^* , diskutirane u podsekciji 2.2, provoditelji pokusa su kao jednu od promatranih veličina uzeli i polumjer populacije tumora koji se zaista može detektirati pomoću slika.

Sama konfiguracija pokusa i pripadnih procesa motivira korištenje sljedećeg modela:

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \bar{D} \bar{\nabla}^2 \bar{c} + \rho \bar{c} \text{ za } \bar{r} \leq R_0, \quad (10)$$

gdje R_0 predstavlja polumjer područja u kojemu je stanicama dozvoljeno kretanje, a Laplacian je osnosimetričan. Na rub zdjelice ćemo staviti homogen Neumannov rubni uvjet

$$\mathbf{n} \cdot \nabla \bar{c}(\bar{r}, \bar{t}) = 0 \text{ za } \bar{r} = R_0, \quad (11)$$

gdje je \mathbf{n} jedinična vanjska normala. S obzirom na to da je inicijalno područje relativno maleno, pretpostavlja se da je točkovni izvor stanica tumora (njih N) u ishodištu

$$\bar{c}(\bar{r}, 0) = N \delta(\bar{r}). \quad (12)$$

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

$$\bar{c}(\bar{r}, \bar{t}) \sim \frac{N}{4\pi \bar{D} \bar{t}} e^{\rho \bar{t} - \frac{r^2}{4\bar{D}\bar{t}}}. \quad (13)$$

Kao i u analizi u podsekciji 2.2, koristimo Fisher–Kolmogorovljeve aproksimacije, iz čega dobivamo 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 . S obzirom na to da je pri samoj izvedbi aproksimacije rješenja kao ključna pretpostavka uzeto da je R_0 dovoljno velik, izraz (13) je zapravo rješenje problema (10)–(12) ako je vrijednost polumjera područja R_0 takva da se domena može (aproksimativno) smatrati beskonačnom.

Ako uzmemo sve izneseno u obzir te uvrstimo podatke u gornju jednadžbu, dobivamo:

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

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

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

$$D \approx \frac{v^2}{4\rho}.$$

Budući da je jedna od polaznih pretpostavki poštivanje prostorne heterogenosti, koeficijenti difuzije u bijeloj (D_b) i sivoj tvari (D_s) definiraju se preko gornjeg izraza uz odgovarajuće brzine v_b i v_s .

U drugoj etapi pokusa određen je raspon širenja populacije stanica tumora u mijelinu. Polumjer profila tumora promatran je u kontekstu funkcije ovisne o vremenu. Iz relacije (8) slijedi da je spomenuti polumjer aproksimiran s

$$r^* \sim 2\sqrt{D\rho t} \quad (14)$$

za velike t .

U samom modelu je važno izvršiti procjenu parametara koji se pojavljuju. Giese i suradnici su iz tog razloga vršili mjerenja vrijednosti polumjera profila tumora u raznim vremenskim trenucima, da bi nakon toga različitim statističkim metodama (među kojima se ističe metoda najmanjih kvadrata) određivali najbolji linearni fit za takve podatke. Drugi i treći stupac tablice 1 prikazuju koeficijente smjera dobivene opisanom metodom.

Tablica 1. Tablica podataka dobivenih metodom najboljeg fita. Drugi i treći stupac sadrže koeficijente smjera sortirane po mediju i tipu stanice tumora, a četvrti stupac pokazuje omjer koeficijenata difuzije u mijelinu i ISM-i, redom

Tip stanice	$v_m [\frac{cm}{h}]$	$v_{ISM} [\frac{cm}{h}]$	$\frac{D_m}{D_{ISM}}$
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

Ovakvom metodom se može, koristeći gornji izraz, uz 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 (izvanstanične matrice), 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 (14), slijedi da upravo uvedene veličine zadovoljavaju:

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

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

Ova faza fokusa motivirala je nastavak istraživanja. Naime, opisani pokus poslužio je kao baza za nadolazeći niz četiri pokusa, s tim da su potonji podvrgnuti vanjskom utjecaju varijabilnog intenziteta; stanice tumora hranjene su različitim količinama *fetalnog goveđeg seruma* (FBS; eng. Fetal Bovine Serum). FBS se koristi kao dodatak rastu kulture stanica te sadrži više od tisuću komponenti, uključujući proteine, elektrolite, lipide i ugljikohidrate koji su neophodni za održavanje rasta stanica. Prvo važno opažanje iz ovih pokusa je da je stopa rasta populacije u pozitivnoj korelaciji s dozama FBS-a, što je i očekivano. Drugo opažanje nije toliko intuitivno – u ovisnosti o količini seruma, pokretljivost stanica tumora raste do određenog iznosa, te zatim kreće opadati.

Ovaj novi niz pokusa dao je dodatne informacije. Varijacija parametara skupa sa statističkim metodama rezultirala je novim procjenama (intervala) vrijednosti parametara, koje možemo pronaći u tablici 2.

Tablica 2. Tablica novih podataka

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

4 Invazija tumora mozga

Rezultate iz prethodne Sekcije 3 dobivene pokusima je sada potrebno uskladiti s onima koji dolaze iz prakse (CT). U tom procesu ključan aspekt čine numeričke aproksimacije. Matematički model može dati jasnu sliku procesa i brojne kvalitativne informacije, no s obzirom na to da je glavna misija konstrukcije detekcija i tretiranje tumora kod pojedinog pacijenta, konkretne vrijednosti parametra su iznimno važne.

Inicijalne simulacije invazije tumora mozga bazirane su na štakorskom mozgu. Opravdanje za tu činjenicu je sasvim jasno: geometrija štakorskog mozga je znatno jednostavnija od one ljudskog, te želimo problem riješiti na jednostavnijoj domeni. Pokazuje se da geometrija štakorskog mozga vrlo dobro opisuje geometriju ljudskog u određenim sekcijama, te stoga ima smisla očekivati da će rješenje problema za štakorski mozak u tim regijama dobro aproksimirati željeno rješenje, pa cijeli postupak ima smisla.

4.1 Procjena parametara

Cilj ovog odjeljka je dobiti podatke koji su analogni onima u Sekciji 3. Međutim, umjesto preko pokusa, iznijet ćemo rezultate dobivene direktnom analizom i numeričkim simulacijama baziranim na podacima iz medicinske dokumentacije.

Ako pratimo postupak analogan onom kao u prethodnoj Sekciji 3, tj. koristeći Fisher-Kolmogorovljeve aproksimacije, vrijednosti koeficijenata 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, preostaje izračunati (ili procijeniti) vrijednosti v_b i v_s .

Koristeći niz CT slika, moguće je deducirati pomicanje granice tumora. Konkretno, ako se usredotočimo 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 uz dane podatke iznosi $v = 8.0 \times 10^{-3} \frac{cm}{dan}$. Uz procjenu parametara $\rho = 0.012 \frac{1}{dan}$, iz gornjih izraza slijedi $D = 1.3 \times 10^{-3} \frac{cm^2}{dan}$.

S obzirom na to da okolinu promatranog područja čini (predominantno) siva tvar, dobiveni rezultati poistovjećuju se s vrijednostima parametara u području sive tvari. Dakle, $v_s \approx 8.0 \times 10^{-3} \frac{cm}{dan}$ te $D_s \approx 1.3 \times 10^{-3} \frac{cm^2}{dan}$. Nadalje, podaci koji pristižu iz kliničkih istraživanja dokazuju da je brzina kretanja tumora kroz žuljevito tijelo³ dva do tri puta veća od odgovarajuće brzine u sivoj tvari. Uzimamo $v_b > 2v_s \approx 1.6 \times 10^{-2} \frac{cm}{dan}$, a gornji račun daje $D_b > 4D_s \approx 4.2 \times 10^{-3} \frac{cm^2}{dan}$. Informacije prikupljene opisanim postupkom nalaze se u tablici 3:

Tablica 3. Tablica podataka dobivenih korištenjem CT slika

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

4.2 Vrijeme preživljavanja bez kliničke skrbi u ovisnosti o mjestu nastanka tumora

U dosadašnjoj analizi nekoliko puta smo istaknuli važnost poštivanja anatomske heterogenosti moždanog tkiva. U ovom odjeljku ćemo pokazati da prostorna heterogenost ne igra samo 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),

³Corpus callosum; područje bijele tvari čija je primarna zadaća povezivanje i održavanje komunikacije među dvjema polutkama mozga.

- 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 onaj srednjeg gradusa ima visoku proliferaciju i nisku difuziju, ili obratno. Koristimo oznaku za uređeni par (X, Y) , gdje prva koordinata označava visinu proliferacije, a druga visinu difuzije. Svaka od koordinata može poprimiti vrijednosti V (visoka) ili N (niska).

U sklopu Sekcije 2 zabilježeno je 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 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 [10]).

Tablica 4. Tablica s podacima vremena preživljavanja danog u ovisnosti o gradusu tumora i poziciji nastanka

	$\rho \left(\frac{1}{\text{dan}}\right)$	$D_s \left(\frac{\text{cm}^2}{\text{h}}\right)$	t_p (dan) ovisno o poz.		
Gradus			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

Prema ocjeni dobivenoj u prethodnom odjeljku ($D_b > 4D_s$), u modelu je uzeto da je D_b pet puta veći od D_s . Analizirajući gornju tablicu, lako je vidjeti 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 Sekcije 2, vrijeme preživljavanja \bar{t}_p (uz zanemarivanje prostorne heterogenosti) aproksimirano je s

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

Budući da je trenutno promatrana konfiguracija nešto drugačija, gornji izraz se ne može 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 $\bar{r}_{detekcija}$ i \bar{r}_{smrt} , te uz pretpostavku tumora visokog gradusa (tj. $\rho = 1.2 \times 10^{-2} \frac{1}{dan}$ te $1.3 \times 10^{-3} \frac{cm^2}{h} \leq D \leq 6.5 \times 10^{-3} \frac{cm^2}{h}$), dobiva se

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

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

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

Usporede li se dobivene vrijednosti s ranijim rezultatima u tablici 4, uočavamo sljedeće:

- Donja ograda na vrijednost \bar{t}_p dobivena ovom analizom tipično je vrlo blizu aproksimaciji vremena preživljavanja za tumore nastale 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.

5 Incidencija i trendovi mortaliteta malignih moždanih neoplazama u Hrvatskoj

U narednom ćemo prezentirati rezultate istraživanja tumora mozga na razini Republike Hrvatske. Preciznije, svrha istraživanja je bila utvrditi incidenciju i proučiti trendove mortaliteta malignih tumora u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2001. do 2014. godine. Detalje prezentiranog istraživanja moguće je pronaći u [8].

Podaci o incidenciji i mortalitetu koji su prezentirani prikupljeni su iz Registra za rak Republike Hrvatske, koji predstavlja ogranak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. U svrhu samog izračuna incidencije i stope mortaliteta na 100 000 ljudi, korišteni su podaci o populaciji RH u razdoblju od 2001. do 2014. godine koji su preuzeti od Državnog zavoda za statistiku Republike Hrvatske. Dobno–standardizirane stope su izračunate korištenjem Europske Standardne Populacije (ESP)⁴.

U periodu 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, gdje muška populacija zauzima udio od 52% ukupnih slučajeva. Najmanji broj dijagnosticiranih slučajeva na godišnjoj bazi bio je 2013. godine (njih 439), dok je najveći zabilježen 2011. godine (506 slučajeva). Dobno–standardizirana stopa incidencije nalazila se u rasponu od 9.2 do 11.5 na 100 000 kod muškaraca te između 7 i 8.8 na 100 000 kod žena. Stopa mortaliteta iznosila je između 7.5 i 8.7 na 100 000 kod muškaraca te između 5 i 6.5 na 100 000 kod žena. Tablice 5 i 6 sadrže sve spomenute podatke. Dobno–standardizirana stopa bazirana na Europskoj Standardnoj populaciji je označena sa DDS (E).

Grafovi na slikama 1 i 2 prikazuju usporedbu incidencije, tj. mortaliteta kod muškaraca i žena. Odgovarajući podaci za muškarce su prikazani plavom, dok su za žensku populaciju prikazani crvenom bojom.

Napokon, u [8] je proučavanje stope incidencije tumora mozga po dobi ispitanika kod muškaraca pokazalo pomak u distribuciji prema onima starije dobi. Ipak, analogan postupak za stopu mortaliteta pokazao je pojavu negativnog trenda spram mlađih muškaraca. S druge strane, analiza stope incidencije i mortaliteta po dobi kod žena ukazala je na pomak prema starijoj dobi.

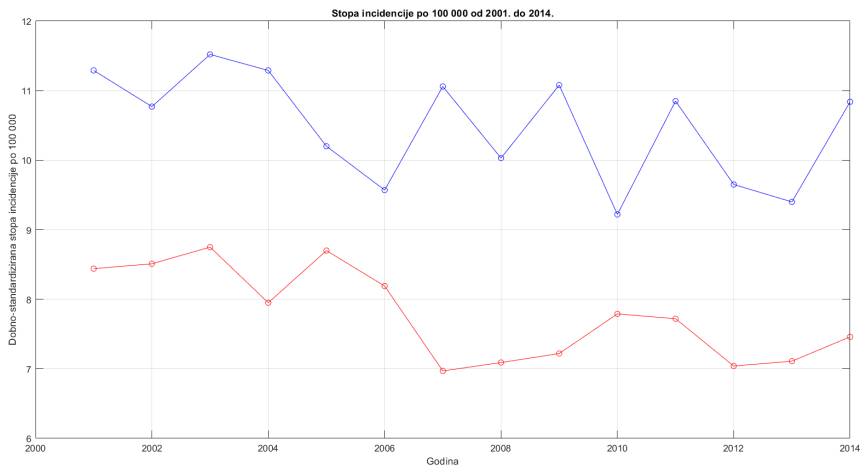
6 Zaključak

U našem radu, prvi korak je bio razvijanje matematičkog modela koji će dati uvid u prostorno–vremensku dinamiku tumora. U Sekciji 2 prezentiran je temeljni model dinamike stanica glioma. Pored njega, kako bi se uvažila činjenica da je mozak sastavljen od različitih vrsta tkiva, izveden je model s prostornom heterogenošću koji uzima u obzir da se koeficijent difuzije razlikuje u bijeloj i sivoj moždanoj tvari, te je napravljena inicijalna analitička procjena vremena preživljavanja. Jednadžbe koje su izvedene u

⁴Zamišljena populacija od ukupno 100 000 ljudi, koja se često koristi za računanje raznih europskih, dobno–standardiziranih stopa

Tablica 5. Incidencija i mortalitet tumora mozga kod muškaraca u Republici Hrvatskoj, 2001.-2014.

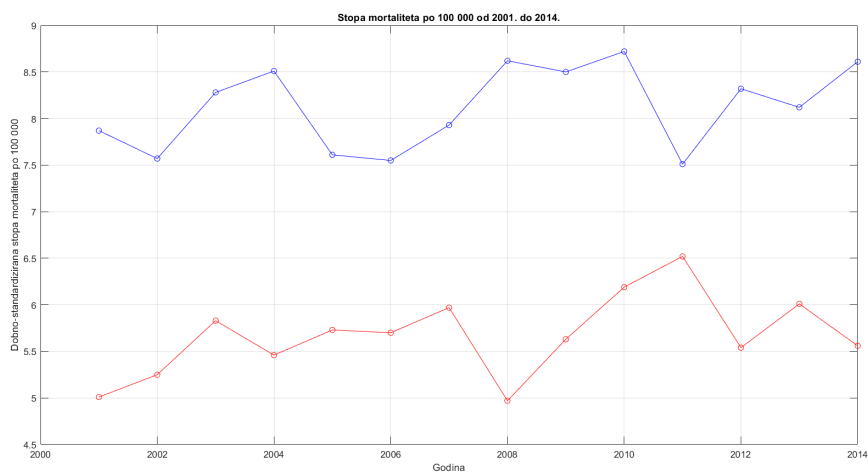
Godina	Muškarci			
	Incidencija		Mortalitet	
	Broj	DSS (E)	Broj	DSS (E)
2001	249	11.29	179	7.87
2002	240	10.77	176	7.57
2003	268	11.52	198	8.28
2004	262	11.29	206	8.51
2005	237	10.20	182	7.61
2006	230	9.57	189	7.55
2007	259	11.06	195	7.93
2008	243	10.03	212	8.62
2009	267	11.08	210	8.50
2010	219	9.22	222	8.72
2011	262	10.85	192	7.51
2012	234	9.65	216	8.32
2013	226	9.40	203	8.12
2014	267	10.84	222	8.61
2001-2014	3463	10.53	2802	8.16



Slika 1. Usporedba incidencije tumora mozga kod muškaraca i žena

Tablica 6. Incidencija i mortalitet tumora mozga kod žena u Republici Hrvatskoj, 2001.–2014.

Godina	Žene			
	Incidencija		Mortalitet	
	Broj	DSS (E)	Broj	DSS (E)
2001	223	8.44	147	5.01
2002	233	8.51	162	5.25
2003	237	8.75	176	5.83
2004	224	7.95	172	5.46
2005	251	8.70	181	5.73
2006	230	8.19	179	5.70
2007	196	6.97	181	5.97
2008	207	7.09	165	4.97
2009	228	7.22	188	5.63
2010	246	7.79	209	6.19
2011	244	7.72	225	6.52
2012	214	7.04	196	5.54
2013	213	7.11	194	6.01
2014	225	7.46	202	5.56
2001-2014	3171	7.82	2577	5.70



Slika 2. Usporedba mortaliteta kod muškaraca i žena oboljelih od tumora mozga

sklopu centralnog modela dinamike stanica glioma sadrže razne parametre koji su procijenjeni na temelju pokusa Giese i suradnika o proliferaciji i pokretljivosti stanica u Sekciji 3. U Sekciji 4 su rezultati koji su dobiveni pokusima usklađeni s onima koji dolaze iz prakse (CT), pri čemu su korištene numeričke aproksimacije. Pokazuje se da gradus tumora i njegova pozicija na mozgu znatno utječu na vrijeme preživljavanja pacijenta. U Sekciji 5 prezentirali smo jedno istraživanje o incidenciji i trendovima mortaliteta malignih moždanih neoplazama u Hrvatskoj.

Proučavanje karakteristika i dinamike populacije stanica tumora je dalo brojne korisne informacije, ali nam je ipak pokazalo da prilagodba modela koji odgovara realnim situacijama nije kompletirana. Modeli koji bi odgovarali takvim situacijama uključuju integraciju raznih metoda liječenja tumora mozga, kao što su operacijski zahvat, kemoterapija i radioterapija (vidjeti npr. [10] i [11]). Nadalje, u praksi se pokazuje da populacija stanica tumora često nije homogena, već se sastoji od više potpopulacija stanica, od kojih svaka ima svoje osobitosti i karakteristike. Ta činjenica predstavlja još jednu smjernicu unapređenja konstruiranog modela. Jedan pristup konstrukciji i analizi takvog modela može se pronaći u [10].

Literatura

- [1] E. C. Alvord Jr., *Simple model of recurrent gliomas*, *Journal of Neurosurgery*, **75** (1991), 337–338.
- [2] E. C. Alvord Jr., C. M. Shaw, *Neoplasms Affecting the Nervous System of the Elderly*, Lea and Fabier (1991), 210–286.
- [3] M. R. Chicoine, D. L. Silbergeld, *Assessment of brain tumor cell motility in vivo and in vitro*, *Journal of Neurosurgery*, **82** (1995), 615–622.
- [4] A. Giese, L. Kluwe, B. Laube, H. Meissner, M. E. Berens, M. Westphal, *Migration of human glioma cells on myelin*, *Neurosurgery*, **38** (1996), 755–764.
- [5] A. Giese, M. A. Loo, N. Tran, D. Haskett, S. W. Coons, M. E. Berens, *Dichotomy of astrocytoma migration and proliferation*, *International Journal of Cancer*, **67** (1996), 275–282.
- [6] A. Giese, F. Schröder, A. Steiner, M. Westphal, *Migration of Human Glioma Cells in Response to Tumour Cyst Fluids*, *Acta Neurochirurgica*, **138** (1996), 1331–1340.

- [7] A. Giese, M. Westphal, *Glioma invasion in the central nervous system*, *Neurosurgery*, **39** (1996), 235–252.
- [8] G. Mrak, V. Korent, A. Mišir Krpan, A. Bitunjac, M. Štenger, A. Kondić, H. Barić, M. Šekerija, *Malignant brain neoplasms incidence and mortality trends in Croatia from 2001 to 2014*, *Croatian Medical Journal*, **60** (2019), 33–41.
- [9] J. D. Murray, *Mathematical Biology I: An Introduction*, Third Edition, Springer, New York, 2002.
- [10] J. D. Murray, *Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications*, Springer, New York, 2003.
- [11] P. Tracqui, G. C. Cruywagen, D. E. Woodward, G. T. Bartooll, J. D. Murray, E. C. Alvord Jr., *A mathematical model of glioma growth: the effect of chemotherapy on spatio-temporal growth*, *Cell Proliferation*, **28** (1995), 17–31.
- [12] *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 10. listopada 2024.)