

ТРЕХМЕРНАЯ МОДЕЛЬ РОСТА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Пименова Т. П., Лобанов А. И.

(Россия, Долгопрудный)

В работе рассматривается трёхмерная двухкомпонентная модель роста злокачественной опухоли головного мозга. Для численного решения системы уравнений в частных производных использовалась явная разностная схема на неравномерной сетке. Для построения сетки использовался подход, основанный на 8-деревной структуре данных. Обсуждаются результаты тестовых расчетов.

Введение. Для понимания развития злокачественных опухолей необходимы как эксперименты *in vitro*, так и построение адекватных теорий. Первые модели развития опухолей полагали, что рост их обусловлен лишь наличием быстро делящихся клеток, при этом использовалось уравнение Мальтуса [1]. Этот подход с относительным успехом применялся при описании плотных опухолей. Но попытки его применения для понимания развития глиом [2] оказались неудовлетворительными и привели к необходимости расширить модель. Например, в [3, 4] кроме деления учитывается также вклад подвижности раковых клеток в распространение однородных глиом для объяснения механизма образования метастаз. При некоторых условиях подвижность может вносить большой вклад при развитии неоднородной опухоли с возможностью перехода клеток в неделяющееся состояние [5]. В [5] рассматривался двухмерный случай, что может сопровождаться потерей существенных характерных черт, например, формы границы злокачественной опухоли.

Постановка задачи. Опухоль растет как трехмерная колония злокачественных клеток, которые могут находиться в состоянии покоя (n) или в состоянии деления (m). Уравнения баланса для делящихся и покоящихся клеток можно записать в следующем виде:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \nabla(D(x)\nabla n) + Bn(N_0 - n) - P(S)n,$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = P(S) \cdot n,$$

где N_0 — емкость среды, B — мальтузианская скорость роста популяции, $D(x)$ — коэффициент подвижности делящихся клеток в предположении, что покоящиеся клетки собственной подвижностью не обладают. Он меняет свое значение при переходе от белого к серому веществу головного мозга, но является константой в каждом из них. Коэффициент подвижности может принимать значения от 4 до $6 \cdot 10^{-10}$ см²/сек, при этом в белом веществе (D_w) он выше, чем в сером (D_g) [6].

При определенных условиях клетки могут переходить из состояния деления в покой (последний член в (1)). Скорость такого перехода ($P(S)$) зависит от концентрации некоего метаболита (например, кислорода) внутри клетки. Обратный процесс перехода (из состояния покоя в состояние деления) не рассматривается. Поскольку нет каких-либо достоверных экспериментальных данных относительно функции $P(S)$, она задается в следующем виде:

$$P(S) = K \left(1 + \text{th} \frac{S - S_{crit}}{S_{crit}} \right).$$

Концентрация субстрата внутри клетки равна концентрации субстрата в межклеточном пространстве, которая определяется балансом между диффузией субстрата и его потреблением клетками опухоли. Такой баланс описывается уравнением:

$$\frac{\partial S}{\partial t} = D_s \Delta S - Q,$$

где D_s — коэффициент диффузии субстрата. Скорость потребления субстрата является функцией концентрации типа Михаэлиса–Ментен и может быть записана как

$$Q = q(n + km) \frac{S}{S + S^*}.$$

Согласно экспериментальным данным, потребление субстрата делящимися клетками более чем на два порядка превышает потребление его покоящимися, таким образом, потребление последними пренебрежимо мало ($k = 0$).

Поступление субстрата из внешних областей (например, кровеносных сосудов) дается соотношением

$$D_s \frac{\partial S}{\partial \mathbf{n}} = a(S(t) - S_{bound}),$$

где \mathbf{n} — внешняя нормаль к границе области из которой поступает субстрат, S_{bound} — концентрация субстрата на границе, $a(S(t))$ — текущая концентрация субстрата в приграничной области (т. е. поток субстрата пропорционален разности концентраций).

В качестве граничных условий на внешней границе расчетной области приняты нулевые потоки n , m и S . На границах сосуда потоки n и m также считались нулевыми. Это соответствует непроницаемым черепной коробке (для клеток и субстрата) и стенкам сосудов (для клеток).

Построение расчетной сетки. Область пространственно разбивается на кубические объемы, объединенные в 8-дерево. Этот тип разбиения был использован и тщательно изучен для обработки изображений в компьютерной графике [7] и недавно был применен для решения уравнений Эйлера движения сжимаемого и несжимаемого газа [8, 9]. В дальнейшем, каждый конечный объем будем называть ячейкой. Кубическая ячейка может либо не иметь потомков, либо быть родителем восьми потомков, полученных из родительской ячейки посредством ее деления на восемь равных ячеек тремя плоскостями, параллельными граням ячейки-родителя и проходящими через ее центр. В первом случае ячейки будут называться листовыми. Корнем дерева является кубическая ячейка наибольшего размера, в которую заключена физическая область. Уровень ячейки в дереве

определяется начиная с нуля для корневой ячейки путем прибавления единицы при образовании потомков (рис. 1.1¹).

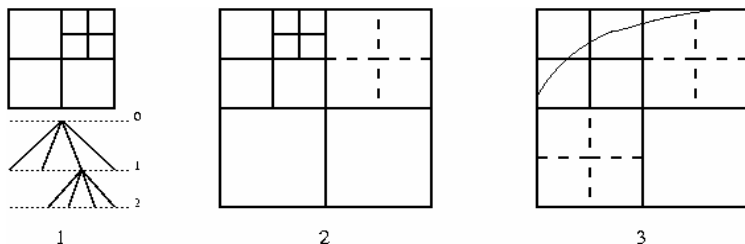


Рис. 1. 1) Пример связи "родитель–потомки" и расчета уровней ячеек. 2, 3) Иллюстрация ограничений, наложенных на дерево

У любой листовой ячейки может быть прямой сосед в каждом из шести возможных направлений, при этом, соседней ячейкой считается ячейка того же или большего (на 1, см. ограничения ниже) размера, соприкасающаяся с текущей. Второй вариант возможен только в том случае, если соседняя ячейка является листовой.

Для упрощения расчетов на 8-дерево налагаются следующие ограничения:

- Уровни соседствующих ячеек не могут отличаться больше, чем на один (рис. 1.2);
- Уровни всех ячеек, через которые проходят границы, равно как и их соседей, одинаковы (рис. 1.3).

Последнее условие, помимо прочего, обеспечивает одинаковое разрешение на границах. Структуры данных для построения дерева выбраны, исходя из следующих требований:

- Для любой заданной ячейки обеспечить быстрый доступ к ее соседям, уровню ячейки и ее пространственным координатам;
- Быстро обходить:
 1. все листовые ячейки;
 2. все ячейки заданного уровня;
 3. все граничные ячейки.

¹ В целях упрощения рисунка, иллюстрации представлены для двухмерного случая.

Структура данных, использованная для построения дерева, основана на описанной в [8].

Физические величины (n, m, S, P, D) хранятся во всех листовых ячейках и отнесены к их центрам. Концентрации клеток n, m и субстрата S приближаются кусочно-постоянными функциями (т. е. концентрации постоянны по всему объему ячейки).

Разностная схема. Её реализация на неравномерной сетке. Уравнения (1) и (4) являются уравнениями типа "реакция–диффузия":

$$\frac{\partial u_i}{\partial t} = \nabla(D_i \nabla u_i) + f(u_1, \dots, u_m), \quad \text{где } i = \overline{1, m}.$$

После интегрирования по объему ячейки и применения теоремы Гаусса–Остроградского уравнение (7) примет следующий вид

$$V \frac{\partial u_i}{\partial t} = - \int \nabla \mathbf{w}_i dV + f(u_1, \dots, u_m) V_i = \int_{\partial V} (\mathbf{w}_i, \mathbf{n}) dS + f(u_1, \dots, u_m) V, \quad (8)$$

где V и S — объем ячейки и площадь ее поверхности соответственно, $\mathbf{w}_i = -D_i \nabla u_i$ — поток через поверхность, \mathbf{n} — внешняя нормаль к поверхности.

Явная разностная схема на $(n+1)$ -ом шаге по времени для k -ой ячейки имеет вид:

$$V_k \frac{u_k^{n+1} - u_k^n}{\tau} = - \sum_{i=1}^6 S_i D_{ik} \cdot \lambda_h u^n(r) + f_k(u_1^n, \dots, u_m^n) V_k,$$

где λ_h — оператор взятия разности вперед на сетке, а D_{ik} — среднее арифметическое коэффициентов подвижности соседствующих ячеек в одном из направлений $r = \{x, y, z\}$, по которым производится суммирование.

Поток $\mathbf{w} = -D_{ik} \lambda_h u(r)$ считается по-разному в зависимости от размера соседней ячейки, который, в силу наложенных ограничений на построение расчетной сетки, не может отличаться более чем в два раза от рассматриваемой.

Отсюда, для потока в направлении r возможны три случая:

1. Ячейки одинакового размера. В этом случае поток

считается указанным выше образом ($\mathbf{w} = -D_{ik} \lambda_{ik} u(r)$).

2. Соседняя ячейка большего размера. Этот случай аналогичен предыдущему с той лишь разницей, что при расчете берется координата не центра соседней кубической ячейки, а центра "воображаемого" потомка соседа (который, в силу наложенных ограничений, будет того же размера, что и рассматриваемый), граничащего с рассматриваемой ячейкой. При этом физические величины в ячейке-потомке принимаются равными физическим величинам, относящимся к ячейке-родителю.

3. 4 соседних ячейки меньшего размера. В таком случае потоки в каждую из них рассчитываются аналогично предыдущему случаю (с точностью до знака), а в качестве итогового потока в направлении r берется их среднее арифметическое.

Некоторые результаты тестовых расчетов. Система уравнений в приведенном виде может быть записана следующим образом:

$$\frac{\partial v}{\partial \tau} = \nabla(d(\xi)\nabla v) + \beta v(1 - v) - p(s)v,$$

$$\frac{\partial \mu}{\partial \tau} = p(s)v,$$

$$\frac{\partial s}{\partial \tau} = d_s \Delta s + \tilde{q}(v + k\mu) \frac{s}{s+1},$$

$$p(s) = C \left[1 + \text{th} \left(1 - \frac{s}{s_{crit}} \right) \right],$$

$$d_s \frac{\partial s}{\partial \eta} = \tilde{a}(s(\tau) - s_{bound}),$$

где в качестве безразмерных величин выбраны:

$$s = S/S^*, v = n/N_0, \mu = m/N_0, \boldsymbol{\eta} = \mathbf{n}/L_0, \tau = t/T_0,$$

L_0 является характерным размером области. Размерными

параметрами системы приняты:

$$T_0 = L_0^2 / D_w = 1.7 \cdot 10^{11} \text{ с}, N_0 = 7 \cdot 10^9 \text{ клеток},$$

$$L_0 = 10 \text{ см}, S = 4,2 \cdot 10^{-6} \text{ моль}.$$

Для построения расчетной сетки глубина дерева выбрана равной 6, а величина временного шага Δt в расчетах соответствует 300 с. Интегрирование системы проводилось при значениях параметров, приведенных в таблице 1. В тестовых расчетах использовалась расчетная область, состоящая из шара радиуса L_0 с заключенным в него цилиндром, моделирующим кровеносный сосуд. Ось цилиндра совпадает с диаметром шара, а торцы находятся на одинаковом расстоянии от центра шара, что обеспечивает симметрию. В первой серии тестов предполагалось, что первоначально весь шар заполнен популяцией клеток с постоянной по пространству плотностью и постоянным коэффициентом подвижности d_w .

Таблица 1. Безразмерные параметры и их связь с параметрами математической модели

Безразмерные параметры	Связь с размерными параметрами	Значение
$d(\xi) = d_w$	D_w/D_w	1
$d(\xi) = d_g$	D_g/D_w	0,7
v	BT_0N_0	$1,4 \cdot 10^6$
d_s	D_s/D_w	$5 \cdot 10^4$
\tilde{q}	qN_0T_0/S^*	$4,7 \cdot 10^{-6}$
C	KT_0	$2,6 \cdot 10^5$
S_{crit}	S_{crit}/S^*	13
\tilde{a}	aL_0/D_w	$1,7 \cdot 10^{10}$
$s(\phi)$	$S(t)/S^*$	67
$n(0)$	$n(0)/N_0$	$1,4 \cdot 10^{-1}$

В тестовых расчетах исследовалось влияние различных параметров на динамику изменения клеточного состава (делящиеся/неделяющиеся клетки) и концентрации субстрата в отдельных ячейках. На рисунках ячейкам соответствуют кривые, номера которых (1, 2, 3, 4) возрастают с увеличением расстояния от цилиндра до ячейки.

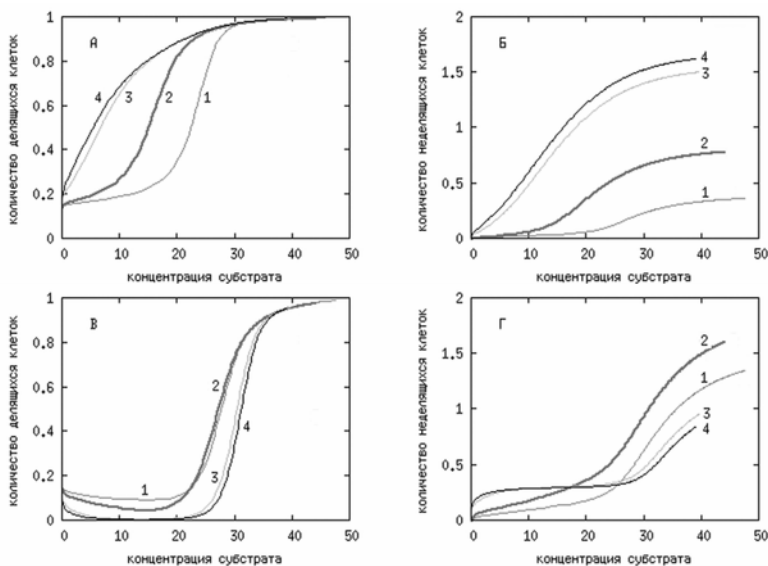


Рис. 2. Кривые зависимости безразмерного числа клеток обеих популяций (v (слева) и μ (справа)) от τ (в шагах) при разных параметрах модели

Типичные кривые роста обеих популяций клеток. Рост делящихся клеток происходит неравномерно: он быстрее в ячейках, расположенных ближе к источнику питания (кривые 1, 2, рис. 2а) по сравнению с более отдаленными (кривые 3, 4, рис. 2а). Это обусловлено увеличением скорости перехода в покоящееся состояние при меньшей концентрации субстрата согласно (3, 13). Картина для неделящихся клеток носит противоположенный характер (кривые 1–4, рис. 2б).

Зависимости количества клеток от концентрации субстрата. Ближе к сосуду из-за более высокой концентрации питательного вещества наблюдается явление “субстратного угнетения” — кривые имеют сигмоидальный вид с характерной точкой перегиба (кривые 1, 2, рис. 3а,б). Так как концентрация субстрата в близких к цилиндру ячейках увеличивается быстрее, чем в отдаленных ячейках, плотность клеток не успевает достичь такого же значения, что и в отдаленных при одинаковой концентрации субстрата. В ячейках дальше от цилиндра рост плотности клеток с

увеличением концентрации субстрата происходит быстрее и быстрее достигает насыщения (кривые 3, 4, рис. 3а,б).

Быстрый переход в неделящееся состояние. Коэффициент перед последним членом уравнения (10), который отвечает за скорость перехода (13) в покоящееся состояние, по порядку величины ($C = 1,5 \cdot 10^6$) сравним со скоростью роста делящихся клеток н. Характер кривых $v(\tau)$ и $\mu(\tau)$ (1–4, рис. 2в,г) изменился — наблюдается временный спад количества делящихся клеток за счет преобладания ухода этого типа клеток в неделящееся состояние над скоростью их роста. Процесс роста опухоли происходит с задержкой по времени — лагом. Затем плотность делящихся клеток начинает расти. Это происходит, когда концентрация субстрата становится выше критической (кривые 1–4, рис. 3в,г).

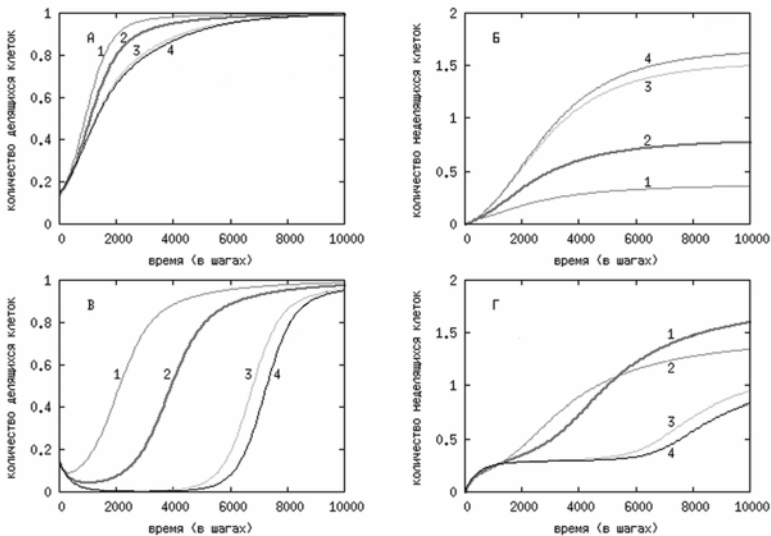


Рис. 3. Кривые зависимости безразмерного числа клеток (v (слева) и μ (справа)) от безразмерной концентрации субстрата s

Появление “плато” на кривых роста неделящихся клеток при быстром переходе в это состояние. При быстром переходе делящихся клеток в неделящееся состояние (случай, описанный выше) на кривых роста неделящихся клеток появляются “плато” (кривые 1–4, рис. 3в,г). Это связано со снижением количества делящихся клеток n почти до 0.

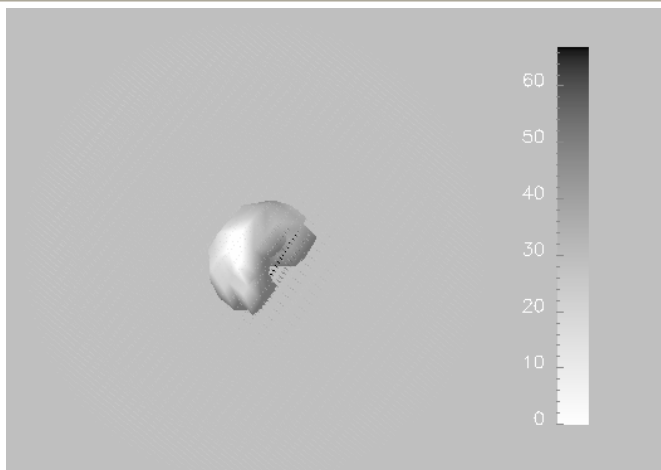


Рис. 4. Изоповерхность безразмерного количества делящихся клеток (0,9) при огибании кровеносного сосуда (14000 шаг по времени). Параметры системы: $\tilde{a} = 0,17, \tilde{q} = 4,72 \cdot 10^6$

Список литературы:

1. Collins V. P., Loeffler R. K., Tivey H. Observations on growth rates of human tumors // Am. J. Roetgenol Radium Ther. Nucl. Med. 1956. V.76. №5. P.988–1000.
2. Blankenberg F. G., Teplitz R. L. et al. The influence of volumetric tumor doubling time, DNA ploidy, and histologic grade on the survival of patients with intracranial astrocytomas // Am. J. Neuro. Rad. 1995. V.16. P.1001–1012.
3. Swanson K. R., Bridge C., Murray J. D., Alvord E. C. Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion // J. of the Neurological Sciences. 2003. V.216. №1. P.1–10.
4. Swanson K. R., Alvord E. C., Murray J. D. Dynamics of a model for brain tumors reveals a small window for therapeutic intervention // Discrete and continuous dynamical systems-series b. 2004. V.4. №1. P.289–295.
5. Kolobov A. V., Polegaev A. A., Solyanik G. I. The role of cell motility in metastatic cell dominance phenomenon: analysis by a

- mathematical model // J. of Theoretical Medicine. 2001. V.3. P.63–77.
6. Swanson K. R., Alvord E. C., Murray J. D.. A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter // Cell. Prolif. 2000. P.317–330.
 7. Samet H. Applications of Spatial Data Structures. — Addison-Westley Publishing Company, 1990.
 8. Khokhlov A. M. Fully threaded tree algorithms for adaptive refinement fluid dynamics simulations // Journal of Computational Physics. 1998. V.143. P.519–543.
 9. Popinet S. Gerris: a tree-based adaptive solver for the incompressible euler equations in complex geometries // Journal of Computational Physics. 2003. V.190. №2. P.572–600.

THREE-DIMENSIONAL MODEL OF THE BRAIN TUMOR GROWTH

Pimenova T. P., Lobanov A. I.

(Russia, Dolgoprudny)

The three-dimensional two-compound model of the tumor growth is considered. The explicit difference scheme is applied to numerical investigation of the partial differential equations set. The non-uniform grid is used in computations. It was constructed on the base of the 8-tree data structures. The test results are discussed.