Τελική Τεχνική Έκθεση

Έτος 2015



ΘΑΛΗΣ – Πολυτεχνείο Κρήτης

Πλατφόρμα προηγμένων μαθηματικών μεθόδων και λογισμικού για την επίλυση προβλημάτων πολλαπλών πεδίων (multi physics, multidomain) σε σύγχρονες υπολογιστικές αρχιτεκτονικές: Εφαρμογή σε προβλήματα Περιβαλλοντικής Μηχανικής και Ιατρικής (MATENVMED- MIS 379416)

Δράση 4.2

Επικύρωση Αποτελεσμάτων σε Προβλήματα Ιατρικής



Περιεχόμενα

| 1 | Σκο | πός | | 4 |
|---|------------|------------------|--|--------|
| | 1.1 | Σχήμα | τα Χρονικής Διακριτοποίησης Runge-Kutta | 4 |
| | 1.2 | Μοντέ νικών | λα Βιολογικής Εισβολής Πληθυσμών και Διάχυσης Καρκι- Όγκων στον Εγκέφαλο | 5 |
| | 1.3 | Εξέλιξ MRI κα | η Καρκινικών Όγκων Εγκεφάλου με χρήση Απεικονίσεων αι Πλατφόρμας FeniCS | 5 |
| 2 | Μεθ | οδολοι | νία | 5 |
| | 2.1 2.2 | Σχήμα Μοντέ | τα Χρονικής Διακριτοποίησης Runge-Kutta | 5 |
| | | στον Ε | Εγκέφαλο | 7 |
| | | 2.2.1 2.2.2 | Μοντέλα Βιολογικής Εισβολής Πληθυσμών | 8 8 |
| | | 2.2.3 2.2.4 | Αδιάστατη μορφή και τεχνικές επανέναρξης | 9 |
| | | | δύο χωρικές διαστάσεις | 13 |
| | 2.3 | Εξέλιξ MRI κι | η Καρκινικών Όγκων Εγκεφάλου με χρήση Απεικονίσεων αι Πλατφόρμας FeniCS | 15 |
| 3 | Απα | σελέσμ | ιατα | 18 |
| | 3.1 | Επικύ | ρωση της μεθόδου μετασχηματισμού Φωκά σε μοντέλα εξέ- | |
| | | λιξης κ | αρκινικών όγκων εγκεφάλου | 18 |
| | | 3.1.1 | Πρόβλημα Εφαρμογής Ι: Γραμμικό μοντέλο στις 1+1 δια- | |
| | | | στάσεις μίας αρχικής πηγής καρκινικών κυττάρων | 18 |
| | | 3.1.2 | Πρόβλημα Εφαρμογής ΙΙ: Γραμμικό μοντέλο στις 1+1 δια- | |
| | | | στάσεις τεσσάρων αρχικών πηγών καρκινικών κυττάρων | 21 |
| | 3.2 | Επικύ | ρωση της ασυνεχούς μεθόδου Collocation (dDHC) σε μο- | |
| | | ντέλα | εξέλιξης καρκινικών όγκων εγκεφάλου | 24 |
| | | 3.2.1 | Ι Ιροβλημα Εφαρμογης Ι: Ι ραμμικο μοντελο στις 1+1 οια- | ~ 4 |
| | | 2 2 2 | στασεις μιας αρχικής πηγής καρκινικών κυτταρών | 24 |
| | | 3.2.2 | Προρλημα Εφαρμογής Π. Γραμμικό μοντελο στις Τ+Τ οια- | 26 |
| | | 3 2 3 | Οιάθεις τρίων αρχικών πηγών καρκινικών κυπαρών Ποόβλημα Εφαομογής ΙΙΙ: Μη-Γοαμμικό μοντέλο στις 1+2 | 20 |
| | | 0.2.0 | διαστάσεις μίας αρχικής πργής καρκινικών κυττάρων | 27 |
| | 33 | Επικύ | οώση Εξέλιξης Καρκινικών Όγκων Εγκεφάλου με γρήση Απει- | 21 |
| | 0.0 | κονίσε | ων MRI και Πλατφόρμας FeniCS | 31 |
| 4 | Παρ | αδοτέα | (| 33 |
| | _ | _ | | |

5 Συνεργασίες



33





1 Σκοπός

Σκοπό της παρούσας δράσης αποτελεί η επικύρωση των μαθηματικών μεθόδων και του λογισμικού που αναπτύχθηκαν στα πλαίσια των δράσεων του έργου σε προβλήματα Ιατρικής με ιδιαίτερη έμφαση στο πρόβλημα της εξέλιξης καρκινικών όγκων εγκεφάλου και, γενικότερα, της βιολογικής εισβολής πληθυσμών.

Στα πλαίσια αυτά, κατά τη διάρκεια του έργου, τα κύρια ερευνητικά αποτελέσματα της δράσης αναφέρονται:

- Στον συνδυασμό αριθμητικών σχημάτων χρονικής διακριτοποίησης Runge-Kutta και της ασυνεχούς μεθόδου dDHC (βλ. Τελική Τεχνική Έκθεση 2015 Δράσης 2.1) για την επίλυση σε σειριακά και ετερογενή (CPU/GPU) παράλληλα υπολογιστικά περιβάλλοντα:
 - Γραμμικών και μη-γραμμικών μοντέλων εξέλιξης καρκινικών όγκων εγκεφάλου στις 1+1 και 2+1 διαστάσεις (τύπου stripes) τα οποία δύνανται να ενσωματώνουν και πρωτόκολλα ραδιοθεραπείας και χημειοθεραπείας.
 - Μη-γραμμικών μοντέλων βιολογικής εισβολής πληθυσμών που περιγράφονται από τις γενικευμένες ΜΔΕ του Fisher και των Kolmogorov-Petrovskii-Piskunov.
- Στην επικύρωση της μεθόδου μετασχηματισμού Φωκά (βλ. Τελική Τεχνική Έκθεση 2015 Δράσης 2.4) μέσω της μελέτης γραμμικών μοντέλων εξέλιξης καρκινικών όγκων εγκεφάλου στις 1+1 διαστάσεις τα οποία δύνανται να ενσωματώνουν και πρωτόκολλα ραδιοθεραπείας και χημειοθεραπείας.
- Στην μελέτη γραμμικών μοντέλων εξέλιξης καρκινικών όγκων εγκεφάλου σε πραγματικά εγκεφαλικά πεδία που περιγράφονται από MRI εγκεφάλου μέσω της πλατφόρμας λογισμικού FEniCS (βλ. Τελική Τεχνική Έκθεση 2015 Δράσης 4.1).

1.1 Σχήματα Χρονικής Διακριτοποίησης Runge-Kutta

Για την ευσταθή και υψηλής ακρίβειας επίλυση των συστημάτων Συνήθων Διαφορικών Εξισώσεων (ΣΔΕ), τα οποία προέρχονται από την εφαρμογή της ασυνεχούς dDHC μεθόδου σε γενικά γραμμικά και μη-γραμμικά προβλήματα πολλαπλών πεδίων που χρησιμοποιούνται για την περιγραφή των ιατρικών εφαρμογών ενδιαφέροντος, θεωρήσαμε σχήματα χρονικής διακριτοποίησης Runge-Kutta τύπου DIRK, SSP και IMEX με σκοπό την μελέτη της συμπεριφοράς τους και της υπολογιστικής αποτελεσματικότητας τους όσον αφορά την παρουσία ή μη μη-γραμμικών όρων και ασυνεχών συντελεστών.



1.2 Μοντέλα Βιολογικής Εισβολής Πληθυσμών και Διάχυσης Καρκινικών Όγκων στον Εγκέφαλο

Με σκοπό τη μελέτη συμπεριφοράς των μαθηματικών μεθόδων όσο αφορά την παρουσία μη-γραμμικών όρων καθώς και χωρικών ή/και χρονικών ασυνεχειών θεωρήσαμε και περιγράφουμε γραμμικά και μη γραμμικά μοντέλα ΜΔΕ τα οποία προσομοιώνουν την μετακίνηση/εισβολή πληθυσμών σε ομοιογενή και ανομοιογενή περιβάλλοντα, καθώς και μοντέλα διάχυσης καρκινικού όγκου σε αναμοιογενή εγκεφαλικό ιστό τα οποία προσομοιώνουν κατάλληλα πρωτόκολλα ραδιοθεραπείας και χημειοθεραπείας που μπορεί να δεχτεί ένας ασθενής.

1.3 Εξέλιξη Καρκινικών Όγκων Εγκεφάλου με χρήση Απεικονίσεων MRI και Πλατφόρμας FeniCS

Αντικείμενο της ερευνητικής αυτής δραστηριότητας είναι η χρήση της πλατφόρμας FeniCS, η οποία επελέγη στην Δράση 4.1 ως το Περιβάλλον Επίλυσης Προβλημάτων (ΠΕΠ) του έργου, για την μελέτη μοντέλων εξέλιξης καρκινικών όγκων εγκεφάλου σε ανομοιογενή εγκεφαλικό ιστό, ο οποίος περιγράφεται από απεικονίσεις MRI του εγκεφάλου. Στο πλαίσιο αυτό αναπτύξαμε αρχικά (βλ. Ετήσια Τεχνική Έκθεση Δράσης 4.2 έτους 2014) τεχνικές αναγνώρισης, ψηφιοποίησης και διακριτοποίησης περιοχών εγκεφαλικού ιστού με διαφορετικό συντελεστή διάχυσης, οι οποίες στη συνέχεια εισήχθησαν στην πλατφόρμα FeniCS και μέσω της οποίας παρήχθησαν τα πρώτα αποτελέσματα αναφορικά με γραμμικά μοντέλα εξέλιξης καρκινικών όγκων. Στους μελλοντικούς μας στόχους εντάσσεται η μελέτη μη-γραμμικών εξελικτικών μοντέλων που ενσωματώνουν και πρωτόκολλα θεραπείας.

2 Μεθοδολογία

2.1 Σχήματα Χρονικής Διακριτοποίησης Runge-Kutta

Για να περιγράψουμε συστήματα ΣΔΕ τα οποία προκύπτουν από τη χωρική διακριτοποίηση εξελικτικών προβλημάτων ΠΑΣΣ-ΠΠ με την ασυνεχή μέθοδο dDHC (βλ. Τελική Τεχνική Έκθεση Δράσης 2.1), θεωρούμε ένα γενικευμένο σύστημα ΣΔΕ στην μορφή:

$$\dot{\boldsymbol{a}} = \tilde{L}(\boldsymbol{a}) + \tilde{G}(\boldsymbol{a}) \tag{1}$$

όπου $\tilde{L}(\cdot)$ και $\tilde{G}(\cdot)$ είναι διανυσματικοί τελεστές οι οποίοι περιγράφουν αντίστοιχα τους γραμμικούς και τους μη γραμμικούς όρους του συστήματος. Τα χρονικά σχήματα που μελετήσαμε ανήκουν στις γνωστές κατηγορίες μεθόδων Runge-Kutta (RK) (βλ. για παράδειγμα [2, 3, 8, 16, 17, 19, 25, 26, 27, 28]):



- Diagonally Implicit RK (DIRK) τρίτης τάξεως ($\lambda = \frac{1}{2} \pm \frac{\sqrt{3}}{2}$)
- Strong Stability Preserving RK (SSPRK) τρίτης τάξεως, τριών και τεσσάρων βημάτων,
- Implicit Explicit RK (IMEX RK) δευτέρας τάξεως ($\lambda = 1 \frac{\sqrt{2}}{2}$)

οι οποίες περιγράφονται ως εξής:

DIRK(2,3)

$$\begin{aligned} \mathbf{a}^{(1)} &= \mathbf{a}^{n} + \lambda \Delta t \left(\tilde{L}(\mathbf{a}^{(1)}) + \tilde{G}(\mathbf{a}^{(1)}) \right) \\ \mathbf{a}^{(2)} &= \mathbf{a}^{n} + \Delta t \left[(1 - 2\lambda) \left(\tilde{L}(\mathbf{a}^{(1)}) + \tilde{G}(\mathbf{a}^{(1)}) \right) + \lambda \left(\tilde{L}(\mathbf{a}^{(2)}) + \tilde{G}(\mathbf{a}^{(2)}) \right) \right] \\ \mathbf{a}^{n+1} &= \mathbf{a}^{n} + \frac{\Delta t}{2} \left[\left(\tilde{L}(\mathbf{a}^{(1)}) + \tilde{G}(\mathbf{a}^{(1)}) \right) + \left(\tilde{L}(\mathbf{a}^{(2)}) + \tilde{G}(\mathbf{a}^{(2)}) \right) \right] \end{aligned}$$

SSP(3,3)

$$\mathbf{a}^{(1)} = \mathbf{a}^{n} + \Delta t \left(\tilde{L}(\mathbf{a}^{n}) + \tilde{G}(\mathbf{a}^{n}) \right)$$

$$\mathbf{a}^{(2)} = \frac{3}{4} \mathbf{a}^{n} + \frac{1}{4} \mathbf{a}^{(1)} + \frac{1}{4} \Delta t \left(\tilde{L}(\mathbf{a}^{(1)}) + \tilde{G}(\mathbf{a}^{(1)}) \right)$$

$$\mathbf{a}^{n+1} = \frac{1}{3} \mathbf{a}^{n} + \frac{2}{3} \mathbf{a}^{(2)} + \frac{2}{3} \Delta t \left(\tilde{L}(\mathbf{a}^{(2)}) + \tilde{G}(\mathbf{a}^{(2)}) \right)$$

SSP(4,3)

$$\begin{split} & \pmb{a}^{(1)} &= \pmb{a}^n + \frac{1}{2} \Delta t \left(\tilde{L}(\pmb{a}^n) + \tilde{G}(\pmb{a}^n) \right) \\ & \pmb{a}^{(2)} &= \pmb{a}^{(1)} + \frac{1}{2} \Delta t \left(\tilde{L}(\pmb{a}^{(1)}) + \tilde{G}(\pmb{a}^{(1)}) \right) \\ & \pmb{a}^{(3)} &= \frac{2}{3} \pmb{a}^n + \frac{1}{3} \pmb{a}^{(2)} + \frac{1}{6} \Delta t \left(\tilde{L}(\pmb{a}^{(2)}) + \tilde{G}(\pmb{a}^{(2)}) \right) \\ & \pmb{a}^{n+1} &= \pmb{a}^{(3)} + \frac{1}{2} \Delta t \left(\tilde{L}(\pmb{a}^{(3)}) + \tilde{G}(\pmb{a}^{(3)}) \right) \end{split}$$



IMEX RK(3,3,2)

$$\begin{split} \mathbf{a}^{(1)} &= \mathbf{a}^{n} + \lambda \Delta t \tilde{L}(\mathbf{a}^{(1)}) \\ \mathbf{a}^{(2)} &= \mathbf{a}^{n} + \Delta t \tilde{G}(\mathbf{a}^{(1)}) + \Delta t (1 - 2\lambda) \tilde{L}(\mathbf{a}^{(1)}) + \lambda \Delta t \tilde{L}(\mathbf{a}^{(2)}) \\ \mathbf{a}^{(3)} &= \mathbf{a}^{n} + \frac{\Delta t}{4} \left[\tilde{G}(\mathbf{a}^{(1)}) + \tilde{G}(\mathbf{a}^{(2)}] + \Delta t (\frac{1}{2} - \lambda) \tilde{L}(\mathbf{a}^{(1)}) + \lambda \Delta t \tilde{L}(\mathbf{a}^{(3)}) \\ \mathbf{a}^{n+1} &= \mathbf{a}^{n} + \frac{\Delta t}{6} \left[\tilde{G}(\mathbf{a}^{(1)}) + \tilde{G}(\mathbf{a}^{(2)}) + 4 \tilde{G}(\mathbf{a}^{(3)}) \right] \\ &+ \frac{\Delta t}{6} \left[\tilde{L}(\mathbf{a}^{(1)}) + \tilde{L}(\mathbf{a}^{(2)}) + 4 \tilde{L}(\mathbf{a}^{(3)}) \right] \end{split}$$

Σε σχέση με την απόδοση (υπολογιστική, ευστάθειας) των ανωτέρω σχημάτων, όταν συνδυάζονται με την ασυνεχή dDHCE μέθοδο, πειραματική παρατήρηση μας οδήγησε στα εξής συμπεράσματα:

- σχήματα DIRK είναι αποδοτικά για γραμμικά προβλήματα σε ομοιογενή (συνεχείς συντελεστές) και ανομοιογενή (ασυνεχείς συντελεστές) πεδία
- σχήματα SSPRK είναι αποδοτικά για μη-γραμμικά προβλήματα σε ομοιογενή (συνεχείς συντελεστές) πεδία
- σχήματα IMEX RK είναι αποδοτικά για μη-γραμμικά προβλήματα ανομοιογενή (ασυνεχείς συντελεστές) πεδία.

Συνεπώς, σχήματα DIRK και IMEX χρησιμοποιήθηκαν αντίστοιχα σε γραμμικά και μη-γραμμικά μοντέλα εξέλιξης καρκινικών κυττάρων σε ανομοιογενή εγκεφαλικό ιστό, ενώ σχήματα SSPRK χρησιμοποιήθηκαν σε γενικευμένα Fisher και KPP μη-γραμμικά προβλήματα βιολογικής εισβολής/μετακίνησης πληθυσμών σε ομοιογενή περιβάλλοντα.

2.2 Μοντέλα Βιολογικής Εισβολής και Διάχυσης Καρκινικών Όγκων στον Εγκέφαλο

Οι γενικές και γραμμικές και μη-γραμμικές παραβολικές εξισώσεις πολλαπλών πεδίων, των οποίων την λύση μελετήσαμε στη Δράση 2, βρίσκουν εφαρμογές σε πολλά και σημαντικά σύγχρονα προβλήματα όπως για παράδειγμα η περιβαλλοντική μόλυνση, η ροή ρευστών και καυσαερίων κ.α. Εμείς για τις ανάγκες του έργου στο πλαίσιο της παρούσας δράσης μελετήσαμε μοντέλα προβλημάτων τα οποία αναφέρονται στη Βιολογική Εισβολή Πληθυσμών (βλ. για παράδειγμα [4, 5, 10, 14, 15, 18, 20, 22]) και στη Διάχυση Καρκινικών Όγκων στον Εγκέφαλο (βλ. για παράδειγμα [1, 6, 7, 11, 13, 23, 24, 29, 30, 31, 32, 33, 34]).



Η μαθηματική περιγραφή των προβλημάτων αυτών περιγράφεται εν συντομία στις επόμενες παραγράφους.

2.2.1 Μοντέλα Βιολογικής Εισβολής Πληθυσμών

Τα κύρια μοντέλα βιολογικής εισβολής πληθυσμών σε ομοιογενές, κυρίως, περιβάλλον που μελετήσαμε είναι οι γενικευμένες εξισώσεις Fisher (βλ. [15, 10]) και Kolmogorov-Petrovskii-Piskunov (βλ. [18]) οι οποίες περιγράφονται ως εξής:

• Γενικευμένη Εξίσωση Fisher

$$u_t = \left[(\lambda_0 u + \lambda_1) u_x \right]_x + \lambda_2 u - \lambda_3 u^2$$
⁽²⁾

Γενικευμένη Εξίσωση ΚΡΡ

$$u_t = [(\lambda_0 u + \lambda_1)u_x]_x + \sum_{k=1}^M \lambda_{k+1} u^k$$
(3)

Επισημαίνουμε ότι και οι δύο εξισώσεις περιγράφουν μοντέλα σε ομοιογενές περιβάλλον με πυκνοεξαρτώμενο συντελεστή διάχυσης.

2.2.2 Μοντέλα Διάχυσης Καρκινικών Όγκων στον Εγκέφαλο

Το πρόβλημα διάχυσης επιθετικών καρκινικών όγκων (γλοιώματα) στον εγκέφαλο αποτελεί το κυρίαρχο πρόβλημα επικύρωσης μεθόδων. Στην κατεύθυνση αυτή χρησιμοποιήσαμε τα γραμμικά και μη-γραμμικά μοντέλα της Swanson [30, 31, 32] εφοδιασμένα με πρωτόκολλα ραδιοθεραπείας και χημειοθεραπείας [23, 24] τα οποία, σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση, θεωρούνται αναγκαία για την αντιμετώπιση της νόσου. Οι βασικές εξισώσεις που περιγράφουν τα ανωτέρω μοντέλα έχουν την μορφή:

• Γραμμική Εξίσωση Όγκου χωρίς θεραπεία

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \nabla \cdot \left(\bar{D}(\bar{\boldsymbol{x}}) \nabla \bar{c} \right) + \rho \bar{c}$$
(4)

• Μη Γραμμική Εξίσωση Όγκου χωρίς θεραπεία

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \nabla \cdot \left(\bar{D}(\bar{\boldsymbol{x}}) \nabla \bar{c} \right) + \rho \bar{c} \left(1 - \frac{\bar{c}}{\bar{c}_{lim}} \right)$$
(5)

• Γραμμική Εξίσωση Όγκου με θεραπεία

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \nabla \cdot \left(\bar{D}(\bar{\boldsymbol{x}}) \nabla \bar{c} \right) + \rho \bar{c} - \bar{R}(\bar{c}, \bar{t}) - \bar{G}(\bar{c}, \bar{t})$$
(6)



• Μη Γραμμική Εξίσωση Όγκου με θεραπεία

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \nabla \cdot \left(\bar{D}(\bar{\boldsymbol{x}}) \nabla \bar{c} \right) + \rho \bar{c} \left(1 - \frac{\bar{c}}{\bar{c}_{lim}} \right) - \bar{R}(\bar{c}, \bar{t}) - \bar{G}(\bar{c}, \bar{t})$$
(7)

Στις επόμενες δύο παραγράφους παρουσιάζουμε τα φυσικά μεγέθη που χαρακτηρίζουν τις ανωτέρω ΜΔΕ, την αδιάστατη μορφή τους καθώς και τεχνικές επανέναρξης που χρησιμοποιήσαμε για την αντιμετώπιση των χρονικών ασυνεχειών που συνοδεύουν τα πρωτόκολλα θεραπείας.

2.2.3 Αδιάστατη μορφή και τεχνικές επανέναρξης

Για λόγους απλούστερης περιγραφής, ας θεωρήσουμε το γραμμικό πρόβλημα στις 1+1 διαστάσεις που περιγράφεται από την ΜΔΕ (βλ. [31], [23],[24]):

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \frac{\partial}{\partial \bar{x}} \left(\bar{D} \frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{x}} \right) + \bar{\rho} \, \bar{c} - \bar{R}(\bar{c}, \bar{t}) - \bar{G}(\bar{c}, \bar{t}) \,, \tag{8}$$

όπου $\bar{c}(\bar{x},\bar{t})$ συμβολίζει την συγκέντρωση/αριθμό των καρκινικών κυττάρων στη θέση $\bar{x} \in \mathbb{R}$ την χρονική στιγμή \bar{t} , $\bar{\rho}$ συμβολίζει τον ρυθμό αναπαραγωγής (proliferation rate) των κυττάρων (βλ. [11]), \bar{D} συμβολίζει το ρυθμό διάχυσης των καρκινικών κυττάρων στον ιστό του εγκεφάλου, ενώ οι όροι $\bar{R}(\bar{c},\bar{t})$ και $\bar{G}(\bar{c},\bar{t})$ περιγράφουν αντίστοιχα την επίδραση της ραδιοθεραπείας και της χημειοθεραπείας. Τα μεγέθη αυτά συνδέονται με τις εξής φυσικές μονάδες:

$$\begin{bmatrix} \bar{x} \end{bmatrix} = cm, \quad [\bar{t}] = day, \quad [\bar{c}] = cells \cdot day^{-1} \\ [\bar{D}] = cm^2 \cdot day^{-1}, \quad [\bar{\rho}] = day^{-1}, \\ [\bar{R}] = day^{-1}, \quad [\bar{G}] = day^{-1} \end{bmatrix}$$
(9)

Η παραπάνω ΜΔΕ συνοδεύεται από μηδενικές συνοριακές συνθήκες τύπου Neumann καθώς και από μία αρχική συνθήκη της μορφής $\bar{c}(\bar{x},0) = \bar{f}(\bar{x})$, όπου $\bar{f}(\bar{x})$ συμβολίζει την αρχική χωρική κατανομή των καρκινικών κυττάρων.

Ο χαρακτηρισμός της ετερογένειας του εγκεφαλικού ιστού (φαιά και λευκή ουσία) επιτυγχάνεται με τον ασυνεχή συντελεστή διάχυσης \overline{D} ο οποίος ορίζεται [30, 31] ως:

$$\bar{D} \equiv \bar{D}(\bar{x}) = \begin{cases} D_w, & \bar{x} \text{ avhkel oth ousia } (\bar{x} \in \bar{\Omega}_w) \\ D_g, & \bar{x} \text{ avhkel oth ousia } (\bar{x} \in \bar{\Omega}_g) \end{cases}, \quad (10)$$

όπου D_w και D_g είναι βαθμωτές ποσότητες με $D_w > D_g$.



Θεωρώντας μια χαμηλής δόσης τμηματική ακτινοθεραπεία, στο χρονικό διάστημα $(\bar{T}_G, \bar{T}_M]$, η επίδραση της ραδιοθεραπείας περιγράφεται (βλ. [23]):

$$\bar{R}(\bar{c},\bar{t}) = \bar{R}(\bar{t})\bar{c} \quad \mu\epsilon \quad \bar{R} \equiv \bar{R}(\bar{t}) := R_{\text{eff}}k_R , \qquad (11)$$

όπου $k_R(\bar{t})$ δηλώνει το προφίλ του χρονοδιαγράμματος της ακτινοθεραπείας χρησιμοποιώντας ως χρονικό βήμα μιας ημέρας και παίρνει την τιμή 1 κατά την διάρκεια της θεραπείας ενώ για τις υπόλοιπες ημέρες 0 :

$$k_{R}(\bar{t}) = \begin{cases} 1, & \bar{t} \in (\bar{T}_{G}, \bar{T}_{M}] \\ 0, & \bar{t} \notin (\bar{T}_{G}, \bar{T}_{M}] \end{cases}$$
(12)

R_{eff} δηλώνει την επίδραση των *n* τμηματικών δόσεων της θεραπείας ανά ημέρα και περιγράφεται από (βλ. [23])

$$R_{\text{eff}} = \alpha(nd) + 2\beta nd^2 \left[g(\mu\tau) + 2\frac{\cosh(\mu\tau) - 1}{(\mu\tau)^2} h_n(\phi) \right],$$

με

$$\begin{split} g(\mu\tau) &= \frac{\mu\tau-1+e^{-\mu\tau}}{(\mu\tau)^2} \, \mathrm{Kal} \\ h_n(\phi) &= \frac{(n-1-n\phi+\phi^n)\phi}{n(1-\phi)^2} \end{split}$$

όπου α, β είναι παράμετροι που εξαρτώνται απο τον ασθενή, d ο ρυθμός της δόσης το χρόνο \bar{t}, μ είναι ο χρόνος αναγέννησης των κατεστραμμένων ιστών, τ είναι η διάρκεια της ακτινοθεραπείας και το $\phi = e^{-\mu(\tau+\Delta\tau)}$ με $\Delta\tau$ δηλώνει το χρόνο ανάμεσα σε δύο τμηματικές δόσεις. Σημειώνουμε ότι οι τιμές των παραπάνω παραμέτρων παρατίθενται στον πίνακα 1 του [23].

Αντίστοιχα θεωρώντας ένα λογαριθμικό μοντέλο χημειοθεραπείας, ο όρος της χημειοθεραπείας $\bar{G}(\bar{c},\bar{t})$ δίνεται (βλ. [23]) στη μορφή:

$$\bar{G}(\bar{c},\bar{t}) = \bar{G}(\bar{t})\bar{c} \tag{13}$$

με

$$\bar{G} \equiv \bar{G}(\bar{t}) := \begin{cases} k_G, & \bar{t} \in (\bar{T}_R, \bar{T}_N] \\ 0, & \bar{t} \notin (\bar{T}_R, \bar{T}_N] \end{cases}$$

όπου k_G δηλώνει το ρυθμό θανάτου των κυττάρων ο οποίος είναι ανάλογος της συγκέντρωσης του φαρμάκου.

Χωρίς βλάβη της γενικότητας, θεωρούμε ένα συγκεκριμένο πρωτόκολλο θεραπείας το οποίο χαρακτηρίζεται από τα ακόλουθα χρονικά διαστήματα:

$$0 < \bar{T}_G < \bar{T}_R < \bar{T}_M < \bar{T}_N < \bar{T}_F$$
, (14)

κατά τα οποία η εξέλιξη της συγκέντρωσης/διάχυσης των καρκινικών κυττάρων ακολουθεί το παρακάτω πρωτόκολλο:



Δ4.2/10

- μια περίοδο χωρίς θεραπεία $\bar{t} \in (0, \bar{T}_G]$,
- μια περίοδο με ραδιοθεραπεία $\bar{t} \in (\bar{T}_G, \bar{T}_R]$,
- μια περίοδο με ραδιο-χημειοθεραπεία $\bar{t} \in (\bar{T}_R, \bar{T}_M]$,
- μια περίοδο με χημειοθεραπεία $ar{t} \in (ar{T}_M, ar{T}_N]$ και
- μια περίοδο χωρίς θεραπεία $\bar{t} \in (\bar{T}_N, \bar{T}_F]$.

που περιγράφεται σχηματικά στο Σχήμα 1.

| | | | | T |
|----------|---|---|---|-----------------------|
| Growth | $\overline{c}_{\overline{i}} = (D_g \overline{c}_{\overline{x}})_{\overline{x}} + \overline{\rho} \overline{c}$ | $\overline{c}_{\overline{i}} = (D_w \overline{c}_{\overline{x}})_{\overline{x}} + \overline{\rho} \overline{c}$ | $\overline{c}_{\overline{i}} = (D_g \overline{c}_{\overline{x}})_{\overline{x}} + \overline{\rho} \overline{c}$ | T_F |
| | $\overline{c}_{\overline{i}} = (D_g \overline{c}_{\overline{x}})_{\overline{x}} + \overline{\rho} \overline{c} - \overline{G} \overline{c}$ | $\overline{c}_{\overline{i}} = (D_w \overline{c}_{\overline{x}})_{\overline{x}} + \overline{\rho} \overline{c} - \overline{G} \overline{c}$ | $\overline{c}_{\overline{i}} = (D_g \overline{c}_{\overline{x}})_{\overline{x}} + \overline{\rho} \overline{c} - \overline{G} \overline{c}$ | \overline{T}_N |
| rapy | $\overline{c}_{\overline{i}} = (D_g \overline{c}_{\overline{x}})_{\overline{x}} + \overline{\rho} \overline{c} - \overline{R} \overline{c} - \overline{G} \overline{c}$ | $\overline{c}_{\overline{t}} = (D_w \overline{c}_{\overline{x}})_{\overline{x}} + \overline{\rho} \overline{c} - \overline{R} \overline{c} - \overline{G} \overline{c}$ | $\overline{c}_{\overline{i}} = (D_g \overline{c}_{\overline{x}})_{\overline{x}} + \overline{\rho} \overline{c} - \overline{R} \overline{c} - \overline{G} \overline{c}$ | \overline{T} |
| Radiothe | $\overline{c}_{\overline{i}} = (D_g \overline{c}_{\overline{x}})_{\overline{x}} + \overline{\rho} \overline{c} - \overline{R} \overline{c}$ | $\overline{c}_{\overline{i}} = (D_w \overline{c}_{\overline{x}})_{\overline{x}} + \overline{\rho} \overline{c} - \overline{R} \overline{c}$ | $\overline{c}_{\overline{t}} = (D_g \overline{c}_{\overline{x}})_{\overline{x}} + \overline{\rho} \overline{c} - \overline{R} \overline{c}$ | $-T_R$ \overline{T} |
| Growth | $\overline{c}_{\overline{i}} = (D_g \overline{c}_{\overline{x}})_{\overline{x}} + \overline{\rho} \overline{c}$ | $\overline{c}_{\overline{i}} = (D_w \overline{c}_{\overline{x}})_{\overline{x}} + \overline{\rho} \overline{c}$ | $\overline{c}_{\overline{t}} = (D_g \overline{c}_{\overline{x}})_{\overline{x}} + \overline{\rho} \overline{c}$ | 1 _G |
| | $\overline{x} \in \overline{\Omega}_{g}$ | $\overline{x} \in \overline{\Omega}_w$ | $\overline{x} \in \overline{\Omega}_{g}$ | |

Σχήμα 1: Το πρωτόκολλο θεραπείας και η αντίστοιχη διαφορική εξίσωση σε κάθε χωρο-χρονικό διάστημα.

Εάν τώρα ορίσουμε

$$\bar{c}(\bar{x},\bar{t}_{1}) = \bar{c}(\bar{x},\bar{t}) , \quad \bar{t} \in (0,\bar{T}_{G}]$$

$$\bar{c}(\bar{x},\bar{t}_{2}) = \bar{c}(\bar{x},\bar{t}-\bar{T}_{G}) , \quad \bar{t} \in (\bar{T}_{G},\bar{T}_{R}]$$

$$\bar{c}(\bar{x},\bar{t}_{3}) = \bar{c}(\bar{x},\bar{t}-\bar{T}_{R}) , \quad \bar{t} \in (\bar{T}_{R},\bar{T}_{M}]$$

$$\bar{c}(\bar{x},\bar{t}_{4}) = \bar{c}(\bar{x},\bar{t}-\bar{T}_{M}) , \quad \bar{t} \in (\bar{T}_{M},\bar{T}_{N}]$$

$$\bar{c}(\bar{x},\bar{t}_{5}) = \bar{c}(\bar{x},\bar{t}-\bar{T}_{N}) , \quad \bar{t} \in (\bar{T}_{N},\bar{T}_{F}]$$
(15)

το μαθηματικό μοντέλο μπορεί να γραφεί στην μορφή:



$$\begin{cases} \frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}_{\ell}} = \frac{\partial}{\partial \bar{x}} \left(\bar{D} \frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{x}} \right) + \bar{\rho}_{\ell} \bar{c} , \ \bar{x} \in [\bar{a}, \bar{b}] , \ 0 < \bar{t}_{\ell} \le \bar{T}_{\ell} \\ \bar{c} (\bar{x}, 0) = \bar{c}_{\ell} (\bar{x}) \\ \bar{c}_{\bar{x}} (\bar{a}, \bar{t}_{\ell}) = \bar{c}_{\bar{x}} (\bar{b}, \bar{t}_{\ell}) = 0 \end{cases}$$
(16)

όπου

$$\bar{\rho}_{1} = \bar{\rho}, \qquad \bar{T}_{1} = \bar{T}_{G}
\bar{\rho}_{2} = \bar{\rho} - R_{\text{eff}}, \qquad \bar{T}_{2} = \bar{T}_{R} - \bar{T}_{G}
\bar{\rho}_{3} = \bar{\rho} - R_{\text{eff}} - k_{G}, \qquad \bar{T}_{3} = \bar{T}_{M} - \bar{T}_{R}
\bar{\rho}_{4} = \bar{\rho} - k_{G}, \qquad \bar{T}_{4} = \bar{T}_{N} - \bar{T}_{M}
\bar{\rho}_{5} = \bar{\rho}, \qquad \bar{T}_{5} = \bar{T}_{F} - \bar{T}_{N}$$
(17)

και

$$\begin{cases} \bar{c}_{1}(\bar{x}) = \bar{f}(\bar{x}) \\ \bar{c}_{2}(\bar{x}) = \bar{c}(\bar{x}, \bar{T}_{1}) \\ \bar{c}_{3}(\bar{x}) = \bar{c}(\bar{x}, \bar{T}_{2}) \\ \bar{c}_{4}(\bar{x}) = \bar{c}(\bar{x}, \bar{T}_{3}) \\ \bar{c}_{5}(\bar{x}) = \bar{c}(\bar{x}, \bar{T}_{4}) \end{cases}$$
(18)

Χρησιμοποιώντας, στη συνέχεια, τις αδιάστατες μεταβλητές (βλ. [30], [1])

$$\begin{cases} x = \chi \bar{x}, \ a = \chi \bar{a}, \ b = \chi \bar{b}, \ t_{\ell} = \bar{\rho} \bar{t}_{\ell}, \\ c(x, t_{\ell}) = \frac{1}{\chi N_0} \bar{c} (\chi \bar{x}, \bar{\rho} \bar{t}_{\ell}) \\ c_{\ell}(x) = \frac{1}{\chi N_0} \bar{c}_{\ell} (\chi \bar{x}) \\ D = \frac{\bar{D}}{D_w}, \ \rho_{\ell} = \frac{\bar{\rho}_{\ell}}{\bar{\rho}} \end{cases}$$
(19)

όπου

$$\chi = \sqrt{\frac{\bar{\rho}}{D_w}} , \quad N_0 = \int_{\bar{a}}^{\bar{b}} \bar{f}\left(\bar{x}\right) d\bar{x} \quad \text{Kal} \quad T_j = \bar{\rho}\bar{T}_j , \qquad (20)$$

με N_0 να δηλώνει τον αρχικό αριθμό των καρκινικών κυττάρων στο $[\bar{a}, \bar{b}]$, καταλήγουμε στην αδιάστατη μορφή του προβλήματος (16):



$$\begin{cases}
\frac{\partial c}{\partial t_{\ell}} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial c}{\partial x} \right) + \rho_{\ell} c , x \in [a, b], 0 < t_{\ell} \leq T_{\ell} \\
c (x, 0) = c_{\ell} (x) \\
c_{x} (a, t_{\ell}) = c_{x} (b, t_{\ell}) = 0
\end{cases}$$
(21)

Τέλος, το λήμμα (βλ. [29]) που ακολουθεί μας οδηγεί στην τελική μορφή του μοντέλου που χρησιμοποιούμε:

Lemma 1. Εάν η $c(x, t_{\ell}), \ \ell = 1, 2, 3, 4, 5$ ικανοποιεί το ΠΑΣΤ στο (21)-(20) και η $u(x, t_{\ell})$ ορίζεται από την σχέση

$$u(x, t_{\ell}) = e^{-\rho_{\ell} t_{\ell}} c(x, t_{\ell}),$$
 (22)

тóте п $u(x, t_{\ell}), \ \ell = 1, 2, 3, 4, 5$ ікаvопоіє́і то ПА ΣT

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t_{\ell}} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial u}{\partial x} \right) , \ x \in [a, b] , \ 0 < t_{\ell} \le T_{\ell} \\ u \left(x, 0 \right) = u_{\ell} \left(x \right) \equiv c_{\ell} \left(x \right) \\ u_{x} \left(a, t_{\ell} \right) = u_{x} \left(b, t_{\ell} \right) = 0 \end{cases}$$
(23)

Σημειώνουμε ότι, αν $M_{\delta} \geq 1$ είναι το πλήθος των αρχικών σημειακών κακοηθών πηγών με κέντρα τα σημεία $x = \xi_r$, $r = 1, \cdots, M_{\delta}$, τότε θεωρούμε ότι η $u_1(x)$ εκφράζεται ως

$$u_1(x) = \sum_{r=1}^{M_{\delta}} \zeta_r \delta(x - \xi_r), \quad \xi_r \in (a, b) , \ \zeta \in \mathbb{R} ,$$
(24)

όπου $\delta(x)$ δηλώνει την συνάρτηση delta του Dirac.

2.2.4 Μη-γραμμικά μοντέλα καρκινικών όγκων εγκεφάλου στις δύο χωρικές διαστάσεις

Για την γενίκευση στις δύο χωρικές διαστάσεις θεωρούμε το μη γραμμικό μοντέλο:

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \frac{\partial}{\partial \bar{x}} \left(\bar{D} \frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{x}} \right) + \frac{\partial}{\partial \bar{y}} \left(\bar{D} \frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{y}} \right) + \bar{\rho} \, \bar{c} (1 - \frac{\bar{c}}{\bar{c}_{lim}}) - \bar{R}(\bar{c}, \bar{t}) - \bar{G}(\bar{c}, \bar{t}) \,, \tag{25}$$

όπου η παράμετρος \bar{c}_{lim} εκφράζει τον μέγιστο αριθμό (φέρουσα ικανότητα - carrying capacity) των καρκινικών κυττάρων που μπορούν να διατηρηθούν στον εγκέφαλο.



Θεωρώντας τα ίδια πρωτόκολλα θεραπείας και ακολουθώντας παρόμοια τεχνική και ανάλυση με το γραμμικό μοντέλο εύκολα κανείς μπορεί να παράξει την αδιάστατη έκδοση του μοντέλου η οποία έχει τη μορφή:

$$\begin{cases} c_t = (Dc_x)_x + (Dc_y)_y + c(1-c) - R(c) - G(c) , & (x,y) \in \Omega \equiv [a,b] \times [a,d] \\ \frac{\partial c}{\partial \eta} = 0 , & (x,y) \in \partial \Omega \\ c(x,y,0) = f(x,y) \end{cases}$$
(26)

Τον συντελεστή διάχυσης $D \equiv D(x, y)$ τον θεωρούμε ασυνεχή, με τέτοιο τρόπο ώστε να χαρακτηρίζει προβλήματα πολλαπλών περιοχών τύπου Stripes.



Σχήμα 2: Αντιπροσωπευτική μορφή συντελεστού διάχυσης για προβλήματα τύπου κατακόρυφων λωρίδων (stripes).

Ειδικότερα, αν θεωρήσουμε το πρόβλημα των κατακόρυφων Stripes (βλ. Σχήμα 2), το οποίο γενικά χαρακτηρίζεται από τις *K* γραμμές διεπαφής

$$x = w_k$$
, $k = 1, \cdots, K$ όπου $a = w_0 < w_1 < \cdots < w_k < \cdots < w_K < w_{K+1} = b$

κάθετες στον άξονα x'x, και τα K + 1 χωρία \mathcal{W}_k τύπου Stripes

$$\mathcal{W}_k = (w_{k-1}, w_k) \times (a, d) , \quad k = 1, \dots, K+1$$
, (27)

τότε ο συντελεστής διάχυσης ορίζεται ως

$$D(x,y) = \gamma_k \in \mathbb{R} \text{ yia } (x,y) \in \mathcal{W}_k, \ k = 1, \dots, K+1$$
 . (28)

Για την επίλυση της παραπάνω εξίσωσης, χρησιμοποιήσαμε το σχήμα dDHC-IMEXRK που έχουμε ήδη αναπτύξει στη Δράση 2.1 για τη γενική μη γραμμική εξίσωση στις 1+2 διαστάσεις.



2.3 Εξέλιξη Καρκινικών Όγκων Εγκεφάλου με χρήση Απεικονίσεων MRI και Πλατφόρμας FeniCS

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, αντικείμενο της ερευνητικής αυτής δραστηριότητας είναι:

- η χρήση της πλατφόρμας λογισμικού ανοικτού κώδικα FeniCS [35, 36], η οποία υλοποιεί αριθμητικές μεθόδους πεπερασμένων στοιχείων και επελέγη στην Δράση 4.1 ως το Περιβάλλον Επίλυσης Προβλημάτων (ΠΕΠ) του έργου, για την μελέτη μοντέλων εξέλιξης καρκινικών όγκων εγκεφάλου σε ανομοιογενή εγκεφαλικό ιστό,
- η μελέτη μοντέλων ρεαλιστικής γεωμετρίας η οποία περιγράφεται από απεικονίσεις MRI του εγκεφάλου.

Στο πλαίσιο αυτό αναπτύξαμε αρχικά τεχνικές αναγνώρισης, ψηφιοποίησης και διακριτοποίησης περιοχών εγκεφαλικού ιστού με διαφορετικό συντελεστή διάχυσης, οι οποίες στη συνέχεια εισήχθησαν στην πλατφόρμα FeniCS και μέσω της οποίας παρήχθησαν τα πρώτα αποτελέσματα αναφορικά με γραμμικά μοντέλα εξέλιξης καρκινικών όγκων.



Σχήμα 3: MRI απεικόνιση προβλήματος δοκιμής.

Πιο συγκεκριμένα, θεωρήσαμε το γραμμικό μοντέλο εξέλιξης καρκινικών όγκων εγκεφάλου με πεδίο ορισμού μία ενδεικτική τομή υγιούς εγκεφάλου στις δύο διαστάσεις η οποία απεικονίζεται μέσω τεχνικών MRI και επιδεικνύεται στο Σχήμα 3. Αναπτύσσοντας (βλ. Ετήσια Τεχνική Έκθεση Δράσης 4.2 έτους 2014), στη συνέχεια, τεχνικές αναγνώρισης και εντοπισμού των περιοχών φαιάς και λευκής ουσίας (βλ. Σχήμα 4), καθώς και των συνόρων τους, επετεύχθη η διακριτοποίησή τους (βλ. Σχήμα 5) και η επιτυχής εισαγωγή τους στο FEniCS όπως επιδεικνύεται στο Σχήμα 6 μαζί με τυχαία αρχική συγκέντρωση καρκινικών κυττάρων.





Σχήμα 4: Περιοχές φαιάς και λευκής ουσίας διαφορετικού συντελεστή διάχυσης.

Σχήμα 5: Διακριτοποίηση περιοχών διαφορετικού συντελεστή διάχυσης.

Σχήμα 6: Αρχική συγκέντρωση καρκινικών κυττάρων του προβλήματος δοκιμής.

Η αριθμητική υλοποίηση στη πλατφόρμα FeniCS πραγματοποιείται σε γλώσσα python (βλ. Σχήμα 7) και αναφέρεται φυσικά στη μέθοδο των Πεπερασμένων Στοιχείων με γραμμικές βασικές συναρτήσεις η οποία, όσο αφορά τη χρονική διακριτοποίηση, συνοδεύεται από την κλασσική Backward-Euler.

```
1 from dolfin import *
2 import numpy as np
3
4 # Mesh
5 mesh = Mesh("m05.xml")
6 subdomains = MeshFunction('size_t', mesh, "m05_physical_region.xml")
7 boundaries = MeshFunction('size_t', mesh, "m05_facet_region.xml")
8 parameters["reorder_dofs_serial"] = False
10 #plot(boundaries, interactive=True)
11 #plot(subdomains,interactive=True)
12
13 V0 = FunctionSpace(mesh, "DG", 0)
14 V1 = FunctionSpace(mesh, "CG", 1)
15
16 coor = mesh.coordinates()
17
18 kappa = Function(V0)
19 k_values = [ 0.2, 1.0, 1.0]
20 help = np.asarray(subdomains.array(), dtype=np.int32)
21 kappa.vector()[:] = np.choose(help, k_values)
22
23 #Change initial coordinates using coor[k][0] and coor[k][1] and tumor growth factor
       by alpha
24 u0 = Expression("(1.0/(alpha*sqrt(pi)))*exp(-(pow(x[0] - 4.733, 2) + pow(x[1] -
       7.877, 2)) / (alpha*alpha))", alpha = 0.1)
25
26 u_init = interpolate(u0, V1)
27 u_init_array = u_init.vector().array()
28
29 \, dt = 0.012
30
31 # Define variational problem
32 u = TrialFunction(V1)
33 v = TestFunction(V1)
34 f = Constant(0.0)
35
36 a = u*v*dx + dt*kappa*inner(nabla_grad(u), nabla_grad(v))*dx
37 L = (u_init + dt*f)*v*dx
38
39 A = assemble(a)
40
41 u = Function(V1)
42 T = 6
43 t = dt
44 u_prev = u_init
45
46 while t <= T:
47
     b = assemble(L)
48
       solve(A, u.vector(), b)
49
       plot(u)
50
       t = t + dt
51
       u_prev.assign(u)
       L = (u_prev + dt*f)*v*dx
52
53
54 plot(u, interactive=True)
```

Σχήμα 7: Κώδικας python προβλήματος δοκιμής πλατφόρμας FeniCS.

3 Αποτελέσματα

3.1 Επικύρωση της μεθόδου μετασχηματισμού Φωκά σε μοντέλα εξέλιξης καρκινικών όγκων εγκεφάλου

Στην ενότητα αυτή παρουσιάζουμε τη συμπεριφορά της μεθόδου Φωκά, που αναπτύξαμε στα πλαίσια της Δράσης 2.4, όταν χρησιμοποιείται για την επίλυση προβλημάτων εξέλιξης καρκινικών όγκων εγκεφάλου. Τα μοντέλα που χρησιμοποιούμε είναι γραμμικά στις 1+1 διαστάσεις και ενσωματώνουν πρωτόκολλα θεραπείας.

Πιο συγκεκριμένα, σε όλα τα προβλήματα μοντέλα που ακολουθούν θεωρούμε τα εξής δύο πρωτόκολλα θεραπείας:

- Πρωτόκολο RP: Χρησιμοποιείται μόνο ραδιοθεραπεία για ένα συνεχόμενο κύκλο θεραπείας 30 ημερών, ξεκινώντας από την $\bar{T}_G = 180$ ημέρα μέχρι την $\bar{T}_R = 210$ ημέρα. Η συνολική δόση ακτινοθεραπείας είναι 54Gy.
- Πρωτόκολο RCP: Χρησιμοποιείται συνδυασμός ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας. Αρχικά για ένα συνεχόμενο κύκλο θεραπείας 20 ημερών, χρησιμοποιείται μόνο ραδιοθεραπεία ξεκινώντας από την $\bar{T}_G = 180$ ημέρα μέχρι την $\bar{T}_R = 200$ ημέρα. Στη συνέχεια για ένα συνεχόμενο κύκλο θεραπείας 10 ημερών, χρησιμοποιείται ραδιο-χημειοθεραπεία ξεκινώντας από την $\bar{T}_R = 200$ μέρα μέχρι την $\bar{T}_M = 210$ ημέρα. Τέλος, για ένα συνεχόμενο κύκλο θεραπεία ξεκινώντας από την $\bar{T}_R = 200$ μέρα μέχρι την $\bar{T}_M = 210$ ημέρα. Τέλος, για ένα συνεχόμενο κύκλο θεραπείας 20 ημερών, χρησιμοποιείται μόνο χημειοθεραπεία ξεκινώντας από την $\bar{T}_M = 210$ ημέρα μέχρι την $\bar{T}_N = 230$ ημερα.

Και στα δύο πρωτόκολλα:

- Η ημερήσια δόση ραδιοθεραπείας ισούται με d = 1.8Gy ενώ χρησιμοποιώντας τις παραμέτρους (βλ. [23]) $\alpha = 0.027$, $\beta = 0.0027$, n = 1, $\mu = 11.4$, $\tau = 0.0083$, $\Delta \tau = 1$ η σταθερά ραδιοθεραπείας είναι $R_{\text{eff}} = 0.05707849$.
- Η ημερήσια δόση χημειοθεραπείας ισούται με $180 mg/m^2$ ανά κύκλο των 7 ημερών. Συνεπώς, η τιμή της παραμέτρου k_G (βλ. [23]) υπολογίζεται να ισούται με $k_G = 0.0196$.

Τονίζουμε ότι τα μοντέλα που χρησιμοποιούμε είναι υποθετικά και δεν έχουν σχέση με αληθινά ιατρικά δεδομένα.

3.1.1 Πρόβλημα Εφαρμογής Ι: Γραμμικό μοντέλο στις 1+1 διαστάσεις μίας αρχικής πηγής καρκινικών κυττάρων

Ανακαλώντας το μαθηματικό μοντέλο από τη σχέση (16), για το πρόβλημα εφαρμογής Ι θεωρούμε τις εξής τιμές των παραμέτρων:

$$\bar{a} = -10 \text{ cm}, \ \bar{b} = 10 \text{ cm}, \ \bar{w}_1 = -5 \text{ cm}, \ \bar{w}_2 = 5 \text{ cm}$$

$$\bar{\Omega}_g = [\bar{a}, \bar{w}_1) \cup (\bar{w}_2, \bar{b}] \text{ Kal } \bar{\Omega}_w = [\bar{w}_1, \bar{w}_2]$$

$$D_g = 0.0013 \text{ cm}^2 \text{day}^{-1}, \ D_w = 0.0065 \text{ cm}^2 \text{day}^{-1}$$

$$\bar{\rho} = 0.012 \text{ day}^{-1}, \ N_0 = 100 \text{ cells}$$
(29)

Η αρχική κατανομή των κακοηθών κυττάρων δίνεται από:

$$\bar{f}(\bar{x}) = N_0 \delta(\bar{x}).$$

Τα αποτελέσματα από την εφαρμογή της μεθόδου Φωκά συνοψίζονται στα Σχήματα 8-11 που ακολουθούν.

Σχήμα 8: Συγκέντρωση καρκινικών κυττάρων $\bar{c}(\bar{x}, \bar{t})$ άνευ θεραπείας.

Πιο συγκεκριμένα, στα σχήματα 8-10 απεικονίζεται η χρονική εξέλιξη της πυκνότητας των καρκινικών κυττάρων $\bar{c}(\bar{x},\bar{t})$ υπό τα διαφορετικά πρωτόκολλα θεραπείας για συνολικό χρονικό διάστημα $\bar{T}_F = 365$ ημερών. Παρατηρείστε ότι το πρωτόκολλο RCP θεωρείται το καλύτερο για την θεραπεία. Στο σχήμα 11 φαίνεται ο λόγος

Σχήμα 9: Συγκέντρωση καρκινικών κυττάρων $\bar{c}(\bar{x}, \bar{t})$ υπό το πρωτόκολλο RP.

Σχήμα 10: Συγκέντρωση καρκινικών κυττάρων $\bar{c}(\bar{x},\bar{t})$ υπό το πρωτόκολλο RCP.

του πλήθους των καρκινικών κυττάρων $N(\bar{t})$ προς το πλήθος των αρχικών καρκινικών κυττάρων $N_0(\bar{t})$. Όπως φαίνεται το πρωτόκολλο RP αυξάνει το χρόνο

επιβίωσης κατά 190 ημέρες, ενώ το πρωτόκολλο RCP προσθέτει ακόμα 50 ημέρες.

Σχήμα 11: Η επίδραση της ραδιοθεραπείας (μπλε) και του συνδυασμού ραδιοθεραπείας και χημειοθεραπείας στο συνολικό αριθμό των καρκινικών κυττάρων.

3.1.2 Πρόβλημα Εφαρμογής ΙΙ: Γραμμικό μοντέλο στις 1+1 διαστάσεις τεσσάρων αρχικών πηγών καρκινικών κυττάρων

Στο πρόβλημα εφαρμογής ΙΙ θεωρούμε τις εξής παραμέτρους στο μοντέλο (16):

$$\bar{a} = -10 \text{ cm}, \ \bar{b} = 10 \text{ cm}$$
$$\bar{w}_1 = -6 \text{ cm}, \ \bar{w}_2 = -5 \text{ cm}, \ \bar{w}_3 = 1 \text{ cm}, \ \bar{w}_4 = 7 \text{ cm}$$
$$\bar{\Omega}_g = [\bar{a}, \bar{w}_1) \cup (\bar{w}_2, \bar{w}_3) \cup (\bar{w}_4, \bar{b}], \ \ \bar{\Omega}_w = [\bar{w}_1, \bar{w}_2] \cup [\bar{w}_3, \bar{w}_4]$$
(30)
$$D_g = 0.0013 \text{ cm}^2 \text{day}^{-1}, \ D_w = 0.0065 \text{ cm}^2 \text{day}^{-1}$$
$$\bar{\rho} = 0.012 \text{ day}^{-1}, \ N_0 = 400 \text{ cells}$$

και τέσσερις αρχικές πηγές καρκινικών κυττάρων που περιγράφονται από την

$$\bar{f}(\bar{x}) = \frac{N_0}{4} \left[\delta(\bar{x}+8) + \delta(\bar{x}+3) + \delta(\bar{x}-4) + \delta(\bar{x}-6) \right].$$

Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στα Σχήματα 12-15.

Σχήμα 12: Συγκέντρωση καρκινικών κυττάρων $\bar{c}(\bar{x},\bar{t})$ άνευ θεραπεία.

Σχήμα 13: Συγκέντρωση καρκινικών κυττάρων $\bar{c}(\bar{x},\bar{t})$ υπό το πρωτόκολλο RP.

Σχήμα 14: Συγκέντρωση καρκινικών κυττάρων $\bar{c}(\bar{x},\bar{t})$ υπό το πρωτόκολλο RCP.

Σχήμα 15: Η επίδραση της ραδιοθεραπείας (μπλέ) και του συνδυασμού ραδιοθεραπείας και χημειοθεραπείας στο συνολικό αριθμό των καρκινικών κυττάρων.

Στα σχήματα 12-14 παρουσιάζεται η χρονική εξέλιξη της συγκέντρωσης των καρκινικών κυττάρων $\bar{c}(\bar{x},\bar{t})$ υπό την επίδραση διαφορετικών πρωτοκόλλων θεραπείας για χρονικό διάστημα ενός έτους ($\bar{T}_F = 365$ ημέρες). Τα συμπεράσματα που εξάγονται είναι ανάλογα με αυτά του προβλήματος εφαρμογής Ι.

3.2 Επικύρωση της ασυνεχούς μεθόδου Collocation (dDHC) σε μοντέλα εξέλιξης καρκινικών όγκων εγκεφάλου

Στην ενότητα αυτή παρουσιάζουμε τη συμπεριφορά της dDHC μεθόδου, που αναπτύξαμε στα πλαίσια της Δράσης 2.1, όταν χρησιμοποιείται για την επίλυση προβλημάτων εξέλιξης καρκινικών όγκων εγκεφάλου. Τα μοντέλα που χρησιμοποιούμε είναι γραμμικά στις 1+1 διαστάσεις και μη-γραμμικά στις 1+2 διαστάσεις και ενσωματώνουν πρωτόκολλα θεραπείας.

Σε όλα τα προβλήματα μοντέλα που ακολουθούν εφαρμόζουμε το πρωτόκολλο θεραπείας RCP, που παρουσιάσαμε στην προηγούμενη παράγραφο, με τις ίδιες ημερήσιες δόσεις θεραπείας. Στα προβλήματα Ι και ΙΙ εφαρμόζεται το εξής τροποποιημένο RCP πρωτόκολλο:

• Πρωτόκολο RCP-1: Χρησιμοποιείται συνδυασμός ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας. Αρχικά για ένα συνεχόμενο κύκλο θεραπείας 30 ημερών, χρησιμοποιείται μόνο ραδιοθεραπεία ξεκινώντας από την $\bar{T}_G = 180$ ημέρα μέχρι την $\bar{T}_R = 210$ ημέρα. Στη συνέχεια χρησιμοποιείται χημειοθεραπεία για ένα 6 κύκλους 5 ημερών, ξεκινώντας από την $\bar{T}_R \equiv \bar{T}_M = 210$. Κάθε κύκλος ακολουθείται από ένα διάστημα 23 ημερών αποθεραπείας.

ενώ στο πρόβλημα ΙΙΙ το RCP-2 πρωτόκολλο επιδεικνύεται στο Σχήμα 20.

3.2.1 Πρόβλημα Εφαρμογής Ι: Γραμμικό μοντέλο στις 1+1 διαστάσεις μίας αρχικής πηγής καρκινικών κυττάρων

Για το μαθηματικό μοντέλο της σχέσης (16), το πρόβλημα εφαρμογής Ι θεωρεί μία αρχική πηγή καρκινικών κυττάρων με κέντρο το $\bar{x} = 0$ και τις εξής τιμές των παραμέτρων:

$$\begin{cases} \bar{a} = -10 \text{ cm}, \ \bar{b} = 10 \text{ cm}, \ \bar{w}_1 = -6 \text{ cm}, \ \bar{w}_2 = 8 \text{ cm} \\ \bar{\Omega}_g = [\bar{a}, \bar{w}_1) \cup (\bar{w}_2, \bar{b}] \text{ Kal } \bar{\Omega}_w = [\bar{w}_1, \bar{w}_2] \\ D_g = 0.0013 \text{ cm}^2 \text{day}^{-1}, \ D_w = 0.0065 \text{ cm}^2 \text{day}^{-1} \\ \bar{\rho} = 0.012 \text{ day}^{-1}, \ N_0 = 2 \times 10^4 \text{ cells} \end{cases}$$

Τα αποτελέσματα της αριθμητικής προσομοίωσης συνοψίζονται στα Σχήματα 16 και 17, καθώς και στον Πίνακα Ι.

Τελική Τεχνική Έκθεση

Ειδικότερα στο Σχήμα 16 επιδεικνύεται η εξέλιξη της συγκέντρωσης των καρκινικών κυττάρων $\bar{c}(\bar{x},\bar{t})$. Μπορεί κανείς εύκολα να αναγνωρίσει τις περιόδους όπου η συγκέντρωση καρκινικών κυττάρων εξελίσσεται με ή χωρίς την εφαρμογή πρωτοκόλλου θεραπείας.

Σχήμα 16: Η χρονική εξέλιξη της συγκέντρωσης των καρκινικών κυττάρων $\bar{c}(\bar{x},\bar{t})$

Η επίδραση του RCP-1 πρωτοκόλλου θεραπείας στον συνολικό αριθμό των καρκινικών κυττάρων $\bar{N}(\bar{t})/N_0$, όπου $N(\bar{t}) = \int_{\bar{a}}^{\bar{b}} \bar{c}(\bar{x},\bar{t})d\bar{x}$, επιδεικνύεται στο Σχ. 17.

Σχήμα 17: Η επίδραση του RCP-1 πρωτοκόλλου θεραπείας στον συνολικό αριθμό των καρκινικών κυττάρων.

Τέλος, στον Πίνακα Ι συνοψίζεται η απόδοση της μεθόδου dDHC-IMEX, όπου κανείς μπορεί επιδεικνύεται αριθμητικά η 4η τάξη σύγκλισης (Τ.Σ.) της dDHC μεθόδου.

| h | Σφάλμα | Τ.Σ. | Χρόνος (sec) |
|-------|------------|------|--------------|
| 1/8 | 3.5687e-06 | - | 0.24 |
| 1/16 | 2.3357e-07 | 3.93 | 0.30 |
| 1/32 | 1.4760e-08 | 3.98 | 0.42 |
| 1/64 | 9.2474e-10 | 3.99 | 0.88 |
| 1/128 | 5.6156e-11 | 4.04 | 1.55 |

Πίνακας Ι: Απόδοση της dDHC-IMEX μεθόδου

3.2.2 Πρόβλημα Εφαρμογής ΙΙ: Γραμμικό μοντέλο στις 1+1 διαστάσεις τριών αρχικών πηγών καρκινικών κυττάρων

Για το πρόβλημα εφαρμογής ΙΙ, με τρεις αρχικές πηγές καρκινικών κυττάρων, θεωρούμε τις εξής τιμές των παραμέτρων του μοντέλου της σχέσης (16):

$$\bar{a} = -10 \text{ cm}, \ \bar{b} = 10 \text{ cm}, \ \bar{w}_1 = -4 \text{ cm}, \ \bar{w}_2 = 6 \text{ cm}$$

$$\bar{\Omega}_g = [\bar{a}, \bar{w}_1) \cup (\bar{w}_2, \bar{b}] \text{ and } \bar{\Omega}_w = [\bar{w}_1, \bar{w}_2]$$

$$D_g = 0.0013 \text{ cm}^2 \text{day}^{-1}, \ D_w = 0.0065 \text{ cm}^2 \text{day}^{-1}$$

$$\bar{\rho} = 0.012 \text{ day}^{-1}, \ N_0 = 2 \times 10^4 \text{ cells}$$

Τα αποτελέσματα της αριθμητικής προσομοίωσης συνοψίζονται στα Σχήματα 18 και 19 καθώς και στον Πίνακα ΙΙ, και είναι ανάλογα με αυτά του προηγούμενου προβλήματος εφαρμογής Ι.

Σχήμα 18: Η χρονική εξέλιξη της συγκέντρωσης των καρκινικών κυττάρων $\bar{c}(\bar{x},\bar{t})$

Σχήμα 19: Η επίδραση του RCP-1 πρωτοκόλλου θεραπείας στον συνολικό αριθμό των καρκινικών κυττάρων

| h | Σφάλμα | Τ.Σ. | Χρόνος (sec) |
|-------|------------|------|--------------|
| 1/8 | 5.3380e-06 | - | 0.22 |
| 1/16 | 3.4585e-07 | 3.94 | 0.28 |
| 1/32 | 2.1802e-08 | 3.98 | 0.40 |
| 1/64 | 1.3655e-09 | 3.99 | 0.90 |
| 1/128 | 8.5010e-11 | 4.00 | 1.52 |

Πίνακας ΙΙ: Απόδοση της dDHC-IMEX μεθόδου

3.2.3 Πρόβλημα Εφαρμογής ΙΙΙ: Μη-Γραμμικό μοντέλο στις 1+2 διαστάσεις μίας αρχικής πηγής καρκινικών κυττάρων

Ανακαλώντας τις σχέσεις (25)-(26), το πρόβλημα εφαρμογής ΙΙΙ, με μία αρχική πηγή καρκινικών κυττάρων στο σημείο (x, y) = (0, 2.25), έχει τη μορφή:

$$\begin{cases} c_t = (Dc_x)_x + (Dc_y)_y + c(1-c) - R(c) - G(c) , & (x,y) \in [-3,3]^2 , t \le 6 \\ \frac{\partial c}{\partial \eta} = 0 \\ c(x,y,0) = f(x,y) = \delta(x,y-2.25) \end{cases}$$

ενώ το πρωτόκολλο θεραπείας RCP-2 επιδεικνύεται γραφικά στο Σχήμα 20.

Τα αποτελέσματα της αριθμητικής προσομοίωσης συνοψίζονται στα Σχήματα 21-24 καθώς και στον Πίνακα ΙΙΙ. Πιο συγκεκριμένα, το Σχήμα 21 περιλαμβάνει δύο στιγμιότυπα από την χρονική εξέλιξη της συγκέντρωσης των καρκινικών κυττάρων κατά την 1η και 100η ημέρα. Και στα δύο στιγμιότυπα η νόσος εξελίσσεται άνευ θεραπείας.

Σχήμα 21: Συγκέντρωση $\bar{c}(\bar{x},\bar{t})$ άνευ θεραπείας κατά την 1η και 100η ημέρα.

Για την καλλίτερη κατανόηση της επίδρασης των όρων θεραπείας, σύμφωνα με

Σχήμα 22: Χρονική εξέλιξη της συγκέντρωσης $\bar{c}(\bar{x},\bar{t})$ άνευ θεραπείας.

Σχήμα 23: Χρονική εξέλιξη της συγκέντρωση $\bar{c}(\bar{x}, \bar{t})$ με RCP-2 θεραπεία.

το πρωτόκολλο RCP-2 παραθέτουμε τα Σχήματα 22 και 23. Και τα δύο σχήματα περιλαμβάνουν δύο στιγμιότυπα από την χρονική εξέλιξη της συγκέντρωσης των καρκινικών κυττάρων κατά την 300η και 500η ημέρα. Στο Σχήμα 22 απεικονίζεται η εξέλιξη της νόσου χωρίς θεραπεία σε αντιδιαστολή με το Σχήμα 23 όπου απεικονίζεται η εξέλιξη της νόσου με εφαρμογή του πρωτοκόλλου θεραπείας RCP-2. Αναλυτικότερα συγκριτικά συμπεράσματα, σε σχέση με την απόδοση διαφορετικών πρωτοκόλλων θεραπείας, μπορεί κανείς να εξάγει παρατηρώντας το Σχήμα (24) που ακολουθεί.

Σε σχέση δε με την απόδοση της dDHC-IMEX μεθόδου παραθέτουμε τον Πίνακα III όπου βεβαιώνεται αριθμητικά η 4η τάξη σύγκλισης (Τ.Σ.) της μεθόδου.

| $h_x = h_y$ | $h_x = h_y$ Σφάλμα | | Χρόνος (sec) |
|-------------|--------------------|--------|--------------|
| 1/4 | 4.8857e-03 | - | 1.74 |
| 1/8 | 2.5397e-05 | 7.5877 | 9.05 |
| 1/16 | 1.9079e-06 | 3.7347 | 64.77 |
| 1/32 | 1.1629e-07 | 4.0361 | 480.96 |
| 1/64 | 7.7066e-09 | 3.9155 | 4190.50 |

| Πίνακας ΙΙΙ: Απόδοση | της dDHC-IMEX μεθόδου |
|----------------------|-----------------------|
|----------------------|-----------------------|

3.3 Επικύρωση Εξέλιξης Καρκινικών Όγκων Εγκεφάλου με χρήση Απεικονίσεων MRI και Πλατφόρμας FeniCS

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, για την εξέλιξη καρκινικών όγκων εγκεφάλου στην πλατφόρμα FeniCS, χρησιμοποιούμε το γραμμικό μοντέλο εκθετικής εξέλιξης. Τα αποτελέσματα της αριθμητικής προσομοίωσης, με την μέθοδο Galerkin (Πεπερασμένα Στοιχείων) και γραμμικά στοιχεία, αναφέρονται στην απεικόνιση της αδιάστατης συνάρτησης

$$u(x,t) = e^{-\rho t} c(x,t)$$

και περιλαμβάνονται στα σχήματα που ακολουθούν και αφορούν στιγμιότυπα της u(x,t) κατά τις χρονικές στιγμές t = 1,2,3, και 4 (περίπου ένα έτος).

Σχήμα 25: Η αρχική συνθήκη (t = 0) του προβλήματος δοκιμής.

Σχήμα 26: Η λύση του προβλήματος δοκιμής τη χρονική στιγμή t = 1.

Σχήμα 27: Η λύση του προβλήματος δοκιμής τη χρονική στιγμή t = 2.

Σχήμα 28: Η λύση του προβλήματος δοκιμής τη χρονική στιγμή t = 3.

Σχήμα 29: Η λύση του προβλήματος δοκιμής τη χρονική στιγμή t = 4.

4 Παραδοτέα

- Τρεις (3) ετήσιες τεχνικές εκθέσεις και μία (1) τελική τεχνική έκθεση
- Τρία (3) επιστημονικά άρθρα σε πρακτικά διεθνών συνεδρίων με κριτές (εκ των οποίων ένα έχει λάβει βραβείο καλύτερης δημοσίευσης):
 - IE Athanasakis, EP Papadopoulou and YG Saridakis, Runge-Kutta and Hermite Collocation for a biological invasion problem modeled by a generalized Fisher equation, 2nd International Conference on Mathematical Modeling in Physical Sciences 2013, Journal of Physics: Conference Series 490 (2014) 012133.
 - AG Sifalakis, MG Papadomanolaki, EP Papadopoulou and YG Saridakis, *The Unified Transform for a Reaction-Diffusion Brain Tumor Model that Incorporates Tissue Heterogeneity and Radiotherapy*, Proc of INASE-PMAMCM 2015 Recent Advances in Mathematics, pp 137-142, 2015
 - IE Athanasakis, ND Vilanakis and EN Mathioudakis, Solving Discontinuous Collocation Equations for a Class of Brain Tumor Models on GPUs, Proceedings of the World Congress on Engineering 2013 Vol I, 2015, July 1 - 3, 2015, London, U.K. (Best Paper Award)

Άλλες εργασίες που αφορούν σε προβλήματα εξέλιξης καρκινικών όγκων έχουν παραδοθεί ως παραδοτέα άλλων δράσεων.

• Λογισμικό επαλήθευσης και εφαρμογής των μεθόδων.

5 Συνεργασίες

Η παρούσα έρευνα πραγματοποιήθηκε από την ερευνητική ομάδα του Πολυτεχνείου Κρήτης (ΚΕΟ 1) αποτελούμενη από τους καθ. Ι. Σαριδάκη, καθ. Ε. Παπαδοπούλου, επ.καθ. Ε. Μαθιουδάκη, Δρ. Σηφαλάκη Αναστάση, Δρ. Μ. Παπαδομανωλάκη, υπ.δρ. Ι. Αθανασάκη, υπ.δρ. Ν. Βιλανάκη, υπ.δρ. Π. Στρατή, καθώς και σε συνεργασία με τον καθηγητή Α. Φωκά και ιατρική ομάδα του Ναυτικού Νοσοκομείου Χανίων.

Αναφορές

[1] Μ. Ασβεστάς, Ε. Π. Παπαδοπούλου, Α. Γ. Σηφαλάκης, και Ι. Γ. Σαριδάκης, The Unified Transform for a Class of Reaction-Diffusion Problems with

Discontinuous Time Dependent Parameters, Proceedings of the World Congress on Engineering 2015.

- [2] Akrivis G *Implicit-Explicit multistep methods for nonlinear parabolic equations*, Mathematics of Computation, **82**, 45-68, 2012
- [3] R. Alexander "Diagonally Implicit Runge-Kutta Methods for stiff ODE's", *SIAM Num. Anal.*, vol. 14, no. 6, pp. 1006-1021, 1977.
- [4] I. E. Athanasakis, E. P. Papadopoulou and Y. G. Saridakis, *Runge-Kutta and Hermite Collocation for a biological invasion problem modeled by a generalized Fisher equation*, Journal of Physics: Conference Series, 490, 012133, 2014.
- [5] I.E. Athanasakis, E.P. Papadopoulou and Y.G. Saridakis, Hermite Collocation and SSPRK Schemes for the Numerical Treatment of a Generalized Kolmogorov-Petrovskii-Piskunov Equation, Procs WCE-ICAEM 2015, pp. 137-142, London, U.K.
- [6] I.E. Athanasakis, E.P. Papadopoulou and Y.G. Saridakis, *Discontinuous Hermite Collocation and IMEX Runge-Kutta for a Treated Quasi-linear Heterogeneous Brain Tumor Model*, Procs INASE-PMAMCM 2015, Recent Advances in Mathematics, pp. 183-188, Zakynthos, Greece
- [7] P.K. Burgess, P.M. Kulesa, J.D. Murray and E.C. Alvord Jr. "The interaction of growth rates and diffusion coefficients in a threedimensional mathematical model of gliomas", *Journal of Neuropathology* and Experimental Neurology, vol.56, no. 6, pp.704-713, 1997.
- [8] J.C. Butcher "Implicit Runge-Kutta processes", *Math.Comp.*, vol.18, pp.50-64, 1964.
- [9] J.C.Butcher "The numerical analysis of ordinary differential equations," *John Wiley*, 1987.
- [10] Cherniha R and Dutka V Exact and Numerical Solutions of the Generalized Fisher Equation, Reports on Mathematical Physics, 47, 393-412, 2001
- [11] J. Cook, D. E. Woodward, P. Tracqui and J. D. Murray, *Resection of gliomas and life expectancy*, J Neurooncol., 24, 131, 1995.
- [12] M. Crouzeix "Sur l'approximation des equations differentielles operationnelles lineaires par desmethodes de Runge Kutta", *PhD Thesis*, University Paris VI, Paris, 1975.

- [13] G.C. Cruywagen, D.E. Woodward, P. Tracqui, G.T. Bartoo, J.D. Murray and E.C. Alvord Jr. "The modeling of diffusive tumours," *Journal of Biological Systems*, vol.3, pp.937-945, 1995.
- [14] Duan WS, Yang HJ and Shi YR *An exact solution of Fisher equation and its stability*, Chinese Physics, **15**, 1414-17, 2006
- [15] Fisher RA *The wave of advance of advantageous genes*, Ann. Eugen., 7, 255-369, 1937
- [16] Gottlieb S, Shu CW and Tadmor E *Strong Stability-Preserving High-Order Time Discretization Methods*, SIAM Num. Anal., **43**, 89-112, 2001
- [17] Gottlieb S and Shu CW *Total variation diminishing Runge-Kutta schemes*, Mat. Comp., **67**, 73-85, 1998
- [18] Kolmogorov AN, Petrovsky IG and Piskunov NS Investigation of the equation of diffusion combined with increasing of the substance and its application to a biology problem, Bull. Moscow State Univ. Ser. A: Math. and Mech., 1(6), 1-25, 1937
- [19] Hairer E Unoconditionally stable explicit methods for parabolic equations, Numer. Math., **35**, 57-68, 1980
- [20] Hengeveld R *Dynamics of Biological Invasions*, Chapman and Hall, London, 1989
- [21] Murray JD Mathematical Biology, Springer, Berlin, 1989
- [22] Petrovskii SV and Li BL Exactly Solvable Models of Biological Invasion, Taylor & Francis, 2010
- [23] G. Powathil, M. Kohandel, S. Sivaloganathan, A. Oza and M. Milosevic, Mathematical modeling of brain tumors: effects of radiotherapy and chemotherapy, Phys. Med. Biol. 52 :3291-3306, 2007.
- [24] R. Rockne, E. C. Alvord Jr., J. K. Rockhill and K. R. Swanson, A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy, J. Math. Biol., 58, 561–578, 2009.
- [25] Ruuth S and Spiteri R Two barriers on strong-stability-preserving time discretization methods, J. Scientific Computation, 17, 211-220, 2002
- [26] Schmitt B Stability of implicit Runge-Kutta methods for nonlinear stiff differential equations, BIT, 28, 884-897, 1988

- [27] Shu CW *Total-variation-diminishing time discretizations*, SIAM J. Sci. Stat. Comput., **9**, 1073-1084, 1988
- [28] Shu CW and Osher S Efficient implementation of essentially nonoscillatory shock-capturing schemes, J. Comput. Phys., 77, 439-471, 1988
- [29] Α. Γ. Σηφαλάκης, Μ. Γ. Παπαδομανωλάκη, Ε. Π. Παπαδοπούλου και Ι. Γ. Σαριδάκης, The Unified Transform for a Reaction - Diffusion Brain Tumor Model that Incorporates Tissue Heterogeneity and Radiotherapy, Proceedings of the 2015 International Conference on Pure Mathematics, Applied Mathematics and Computational Methods, 137-142, 2015.
- [30] K.R.Swanson "Mathematical modelling of the growth and control of tumour," *PHD Thesis, University of Washington*, 1999.
- [31] K.R.Swanson, E.C.Alvord Jr and J.D.Murray "A quantitive model for differential motility of gliomas in grey and white matter," *Cell Proliferation*, vol.33, pp.317-329, 2000.
- [32] K.R.Swanson,C.Bridge,J.D.Murray and E.C.Alvord Jr " Virtual and real brain tumours:using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion," *J.Neurol.Sci*, vol.216, pp.1-10, 2003.
- [33] P.Tracqui,G.C.CruywagenG,D.E.Woodward,T.Bartoo, J.D.Murray and E.C.Alvord Jr. "A mathematical model of glioma growth:The effect of chemotherapy on spatio-temporal growth," *Cell Proliferation*, vol.28, pp.17-31, 1995.
- [34] D.E.Woodward, J.Cook, P.Tracqui, G.C.Cruywagen, J.D.Murray, and E.C.Alvord Jr. "A mathematical model of glioma growth: the effect of extent of surgical resection," *Cell Proliferation*, vol.29, pp.269-288, 1996.
- [35] http://www.fenicsproject.org.
- [36] Logg, Anders, Mardal, Kent-Andre, Wells, Garth Automated Solution of Differential Equations by the Finite Element Method, Lecture Notes in Computational Science and Engineering, (84), Springer, 2012.

