

## МОДЕЛЮВАННЯ ТА ЧИСЛОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РОСТУ РАКОВИХ ПУХЛИН

*Числово розв'язано задачу про ріст поліпрофелюючої пухлини з використанням моделі, що описується початково-крайовим диференціальним формулюванням у двовимірному середовищі, запропонованим у монографії [4]. Задача полягає в знаходженні функцій розподілу концентрації поживного субстрату та парціального тиску, від яких залежить швидкість зміни межі пухлини [5, 6]. Алгоритм знаходження розв'язку базується на поєднанні методів рухомих меж та скінченних елементів. Побудовано програму на мові Python зі зручним інтерфейсом користувача, яка надає можливість у різних формах задавати вхідні дані. Виконано серію експериментів з різними за формою пухлинами, які демонструють апостеріорну збіжність числових розв'язків.*

**Ключові слова:** моделювання росту ракових пухлин, метод скінченних елементів, моделювання в областях зі змінними межами.

**Вступ.** Ракові захворювання є, безперечно, однією з найбільших проблем людства. Науковці різних галузей об'єднують свої зусилля, щоб подолати це важке захворювання. Комп'ютерне моделювання задачі про ріст ракової пухлини – інструмент у сучасній онкології і біомедичних дослідженнях. Воно надає можливість глибше зрозуміти складні процеси, які відбуваються під час розвитку пухлини, та допомагає розробити нові методи лікування. Важливо й те, що моделі росту пухлини можна адаптувати до індивідуальних особливостей пацієнтів, а отже, будувати персоналізовані плани лікування.

Загалом є багато підходів до побудови комп'ютерних моделей, серед яких найпоширеніші ті, що побудовані з використанням диференціальних рівнянь. Тут можна виділити дві великі групи: моделі, які описують як задачі Коші, та початково-крайові задачі. Кожна з них має свої переваги та недоліки.

Задачі Коші доцільні для початкового аналізу і моделювання динаміки пухлини в часі без детального врахування просторових аспектів [1, 2]. Вони можуть бути корисні для швидких розрахунків та дослідження впливу різних чинників.

Початково-крайові задачі забезпечують детальніше моделювання з урахуванням просторових і часових аспектів, а також складних граничних умов. Вони незамінні для точного і реалістичного моделювання росту пухлин, але вимагають більших обчислювальних ресурсів і складні в реалізації. Також слід зазначити, що числові методи, які використовують для їх розв'язання, часто потребують більше часу та пам'яті, особливо для задач у тривимірному просторі. Складніші методи можуть бути також чутливіші до числових похибок і потребувати ретельного налаштування параметрів для стабільного розв'язування.

Складність моделі суттєво залежить від припущення про вплив судинних перенесень субстратів на ріст пухлини. Тому моделі поділяють на васкулярні та аваскулярні [4]. Для останніх, які є, мабуть, простішими, для опису шуканих функцій використовують рівняння параболічного типу.

Проте у праці Фрідмана [6] встановлено, що на практиці вплив доданків, які містять похідну за часом, дуже непомітний і для спрощення можна розглядати рівняння еліптичного типу.

Під час вибору методів розв'язування сформульованих задач слід брати до уваги, що геометрична форма пухлин може бути довільною. Тому треба

---

✉ [tarasnyk@ukr.net](mailto:tarasnyk@ukr.net)

обирати методи, що враховують цей факт. Тут перевагу мають метод скінченних елементів та метод граничних інтегральних рівнянь. Також на складність побудови числових схем впливає той факт, що навіть, якщо самі рівняння будуть лінійними, тобто за припущення про незалежність коефіцієнтів від шуканих функцій, задача залишатиметься нелінійною, оскільки межа області пухлини змінюватиметься в часі. Також у реальних умовах часто новоутвори бувають у вигляді кількох підобластей, які під час росту можуть як зливатись в одну підобласть, або ж одна область може розпадатись на декілька підобластей, що значно ускладнює алгоритм побудови числового розв'язку.

### 1. Математичне формулювання задачі

Задачі про зміну розмірів ракових пухлин природно розглядати у тривимірному середовищі. Проте для спрощення аналізу зупинимось на двовимірному випадку. Загалом моделюють у довільній області живої тканини, на якій може бути одна, або декілька підобластей ракових пухлин, в яких змінюється внутрішня межа з часом. Ця властивість викликана фізичними змінами частинок у ракових пухлинах, що призводить до злиття або розпадання підобластей. Детальніше оцінимо випадок, коли одна ракова підобласть присутня на довільній конфігурації живої тканини (рис. 1).

Тут прийняті такі позначення:  $\Omega_T$  – область ракової тканини,  $\Omega_H$  – область здорової тканини,  $\Gamma_{TH}$  – межа між здоровою і раковою тканинами,  $\Gamma$  – загальна межа області.

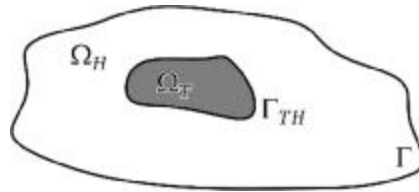


Рис. 1. Схематичне зображення області

Нехай функцію концентрації поживних речовин в області  $\Omega$  описують такі диференціальні рівняння [4]:

$$D_T \Delta c_T - c = 0 \text{ в } \Omega_T, \quad (1)$$

$$D_H \Delta c_H - c = 0 \text{ в } \Omega_H, \quad (2)$$

де  $\Delta$  – оператор Лапласа.

На межі досліджуваної області задано сталу концентрацію:

$$c = c_H \text{ на } \Gamma. \quad (3)$$

Вважатимемо, що на межі  $\Gamma_{TH}$  існує ідеальний контакт, який описують такі умови:

$$c_H|_{\Gamma_{TH}} = c_T, \quad (4)$$

$$\frac{\partial c_H}{\partial \bar{n}} \Big|_{\Gamma_{TH}} = - \frac{\partial c_T}{\partial \bar{n}}. \quad (5)$$

На початку відліку часу відома межа області:

$$\Gamma_{TH}|_{t=0} = \Gamma_{TH_0}. \quad (6)$$

В наведених вище рівняннях використані такі позначення:  $c_H$  – концентрація поживних речовин у здоровій тканині,  $c_T$  – концентрація поживних

речовин у раковій тканині,  $D_T$  і  $D_H$  – коефіцієнти дифузії,  $\bar{n}$  – зовнішня нормаль до області.

Завершивши опис параметрів, сформулюємо рівняння для безрозмірних змінних:

$$D\Delta^2 c - c = 0 \text{ у } \Omega_T, \quad (7)$$

$$D\Delta^2 c = 0 \text{ у } \Omega_H, \quad (8)$$

$$\Delta^2 p = 0 \text{ у } \Omega_T, \quad (9)$$

$$\text{де } D = \frac{D_T}{D_H}.$$

Тут задано такі граничні умови:

$$c_H|_{\Gamma_{TH}} = c_T \text{ на } \Gamma_{TH}, \quad (10)$$

$$\frac{\partial c_H}{\partial \bar{n}}|_{\Gamma_{TH}} = \frac{\partial c_T}{\partial \bar{n}}, \quad (11)$$

$$p = k + (G - \chi)(c)|_{\Gamma_{TH}} - G - AG \frac{(x \cdot x)_{\Gamma_{TH}}}{2d}|_{\Gamma_{TH}}, \quad (12)$$

$$c = 1. \quad (13)$$

Визначивши концентрацію нутрієнтів та парціальний тиск  $p$ , можна знайти зміни точки межі  $\Gamma_{TH}$  у кожній точці нормалі за законом, який описує співвідношення:

$$V = -n \cdot (\nabla p)_{\Gamma_{TH}} + Gn \cdot (\nabla c)_{\Gamma_{TH}} - AG \frac{(x \cdot x)_{\Gamma_{TH}}}{d}. \quad (14)$$

Тут  $A$  – сила дії апоптозу,  $G$  – сила дії мітозу,  $x$  – розташування,  $d$  – вимірність,  $\chi$  – коефіцієнт хемотаксису,  $k$  – коефіцієнт масообміну.

Для розв'язування сформульованої початково-крайової задачі можна записати такий алгоритм дій:

**1. Ініціалізація:**

Задають початкову область пухлини та початкову концентрацію субстрату.

**2. Розв'язування диференціального рівняння:**

Область дискретизують сіткою скінченних елементів.

На кожному кроці часу знаходять функцію концентрації та парціальний тиск всередині області з фіксованою в конкретний момент часу межею.

**3. Оновлення межі:**

Розраховують нормальну швидкість руху межі на основі градієнта концентрації та парціального тиску.

Оновлюють положення межі для наступного кроку часу.

За активної зміни границі, коли максимальне значення переміщення більше за порогове, запускають дроблення часового кроку, а також збільшують кількість точок границі та деталізують сітку скінченних елементів в околі межі області.

**4. Повторення:**

Процес повторюють для кожного наступного кроку часу до досягнення кінцевого часу або стабілізації розв'язку.

**2. Варіаційне формулювання**

Розв'язуватимемо запропоновану задачу методом скінченних елементів для апроксимації за просторовими змінними. Вибір методу пов'язаний з його перевагами для областей неканонічної форми та теоретичного обґрунтування.

Оскільки він використовує варіаційний підхід Бубнова–Гальоркіна, подамо задачу, сформульовану раніше, у слабкій варіаційній формі. Також введемо функціональні простори  $N$  і  $M$ :

$$N = \left\{ u(x) = \left\{ u_H \in W_2^1(\Omega_H), u_T \in W_2^1(\Omega_T), u_H|_{\Gamma_{TH}} = u_T, u|_{\Gamma} = 1 \right\} \right\},$$

$$M = \left\{ u(x) = \left\{ u_T \in W_2^1(\Omega_T), u|_{\Gamma_{TH}} = k - AG \frac{(x \cdot x)_{\Gamma_{TH}}}{2d} \right\} \right\},$$

де  $W_2^1$  – простір функцій Соболева.

Виконаємо заміну:

$$D = \{D_T, x \in \Omega_T; D_H, x \in \Omega_H\}, \quad (15)$$

$$\bar{c} = \{c, x \in \Omega_T; 0, x \in \Omega_H\}. \quad (16)$$

Тоді з (7), (8) отримаємо таке рівняння:

$$D\Delta c - \bar{c} = 0.$$

Домноживши його на функцію  $u \in W_2^1$ , проінтегрувавши по області, дістанемо:

$$\int_{\Omega} D\Delta c u d\Omega - \int_{\Omega} \bar{c} u d\Omega = 0. \quad (17)$$

Після застосування формули Гріна маємо:

$$-\int_{\Omega} \Delta u v d\Omega = \int_{\Omega} \nabla(u) \nabla(v) d\Omega - \int_{\Omega} \frac{\partial u}{\partial \bar{n}} v d\bar{\Omega}.$$

Отримаємо рівняння

$$\int_{\Omega} D \nabla(c) \nabla(u) d\Omega - \int_S D \frac{\partial c}{\partial \bar{n}} v dS - \int_{\Omega} \bar{c} u d\Omega = 0. \quad (18)$$

Якщо врахувати умови на межі, то

$$\begin{aligned} & \int_{\Omega_T} D_T \nabla(c) \nabla(u) d\Omega_T + \int_{\Omega_H} D_H \nabla(c) \nabla(u) d\Omega_H + \int_{\Gamma} u d\Gamma - \\ & - \int_{\Omega_T} c u d\Omega_T = 0. \end{aligned} \quad (19)$$

Аналогічно виводимо рівняння для тиску:

$$\int_{\Omega_T} \nabla(p) \nabla(w) d\Omega_T - \int_{\Gamma_{TH}} \frac{\partial p}{\partial \bar{n}} w d\Gamma_{TH} = 0, \quad (20)$$

де  $w \in M$ .

Отже, варіаційне формулювання задачі полягатиме в знаходженні слабого розв'язку варіаційних рівнянь (19), (20). Задачу розв'язуємо методом скінченних елементів. Задану область триангулюємо елементами серендипового типу з використанням квадратичних апроксимацій на основі функцій-бульбашок [3]. Для реалізації запропонованого підходу побудували програмний застосунок, який дає можливість у різних режимах задавати дані для опису області, зокрема задавати область зі зображенням із розпізнаванням межі пухлини, а також межу області та підобласті у вигляді набору точок як у режимі ручного введення через набір точок на площині за допомогою натискання лівої клавіші комп'ютерної миші, так і у текстовому форматі. Крім того, можна задавати межу області у вигляді параметричних

рівнянь кривих. Для цього в програмі реалізований синтаксичний аналізатор формул. Також програмний продукт дає можливість змінювати фізичні складники середовища, що зручно для числових експериментів. Сам програмний комплекс реалізований мовою програмування Python із використанням бібліотек *numpy*, *triangle*, *scipy* і *matplotlib*. Користувацький інтерфейс розроблено за допомогою технології *customtkinter*. На рис. 2 зображено одне із підвікон програми, що відповідає за розподіл підобластей на скінченні елементи.

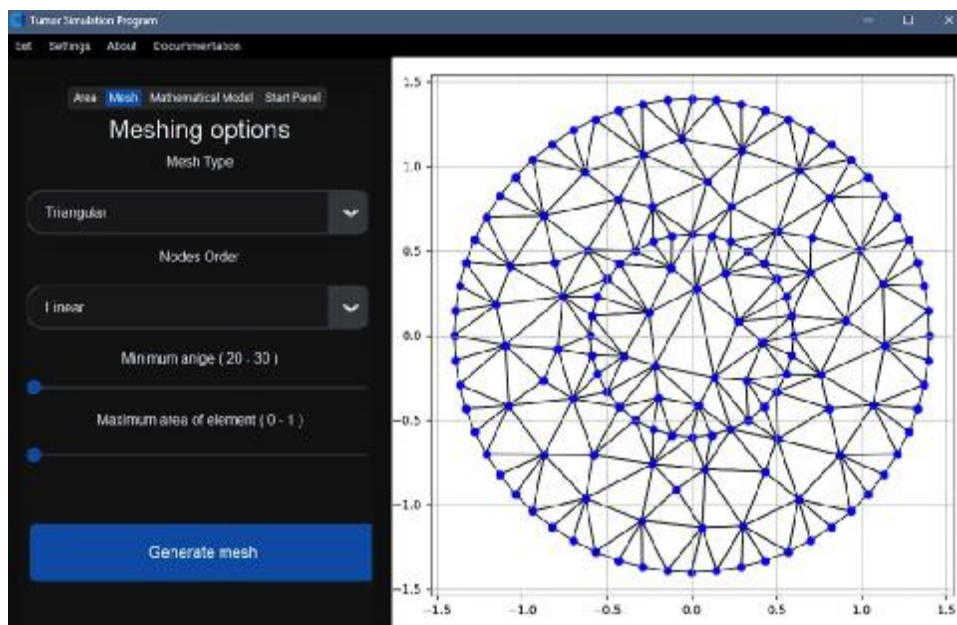


Рис. 2. Вікно користувацького інтерфейсу

### 3. Числовий експеримент.

Розглянемо задачу про ріст ракової пухлини, якщо область задано у формі кола  $r = 3$  мм. Міру відносної дії апоптозу  $A$ , міру відносної дії адгезії  $G$ , відношення коефіцієнта дифузії живої тканини до коефіцієнта дифузії в пухлині  $D$  задаємо так:  $A = 1$ ,  $G = 1$ ,  $D = 1$ . На рис. 3 подано розподіл концентрації поживних речовин у момент часу  $t = 0$  днів, а на рис. 4 – функцію розподілу тиску у початковий момент часу. Дослідження отриманих розв'язків на різних сітках скінченних елементів апостеріорно засвідчили збіжність методу.

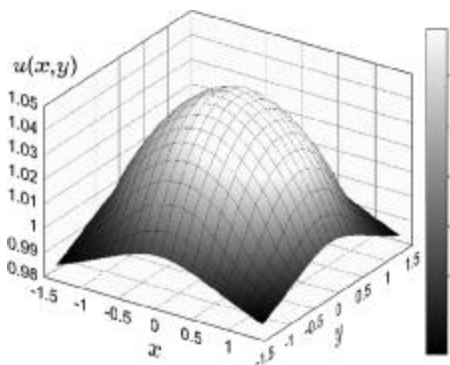


Рис. 3. Розподіл концентрації

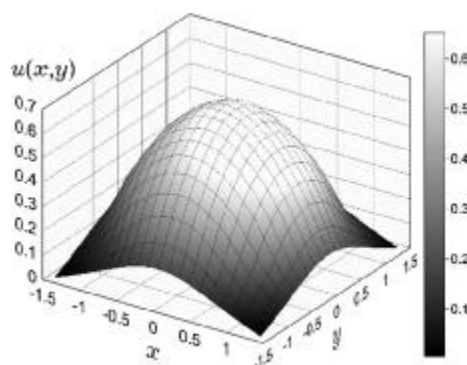


Рис. 4. Розподіл тиску

Також виконали дослідження на області складної геометричної конфігурації (рис. 5) із такими коефіцієнтами фізичної моделі:  $A = 1$ ,  $G$ ,  $D = 1$ .

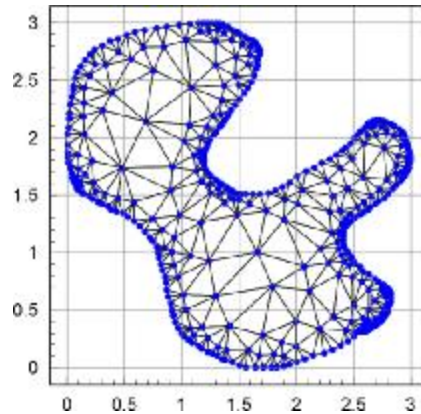


Рис. 5. Складна геометрична область

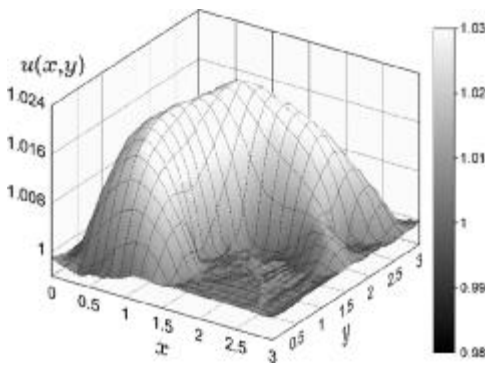


Рис. 6. Розподіл нутрієнтів

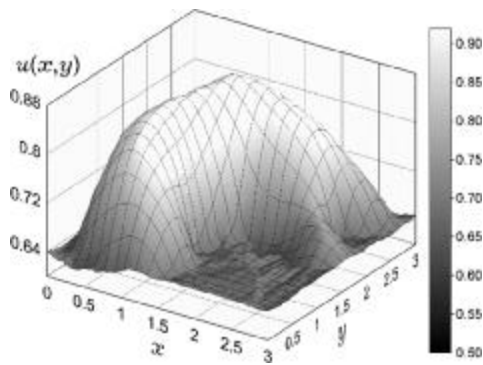


Рис. 7. Розподіл тиску

Результати на рис. 6 і 7 також підтверджують збіжність числового розв'язку та виконання умов на межі.

Для визначення експериментального порядку збіжності без використання відомого точного розв'язку апроксимованої задачі використаємо схему Ейткена.

Виберемо три сітки з кроками  $h_1 = h$ ,  $h_2 = \frac{h}{2}$ ,  $h_3 = \frac{h}{4}$ . Вважатимемо, що тут поняття кроку визначає максимальна площа елемента. Обчислимо норми наближеного розв'язку  $L_2$  або  $W_2^1$ . Позначимо їх  $U_h$ ,  $U_{\frac{h}{2}}$ ,  $U_{\frac{h}{4}}$ . Тоді, якщо враховувати головний член похибки  $U$ , можна записати:

$$U = U_h + Ch^{p^*}, U = U_{\frac{h}{2}} + \frac{1}{2^{p^*}} Ch^{p^*}, U = U_{\frac{h}{4}} + \frac{1}{4^{p^*}} Ch^{p^*}.$$

Звідси отримаємо:

$$2^{p^*} = \frac{U_{\frac{h}{2}} - U_h}{U_{\frac{h}{4}} - U_{\frac{h}{2}}},$$

Знаходимо порядок збіжності:

$$p^* = \frac{1}{\ln 2} \ln \left( \frac{u_h}{2} - u_h \right) - \ln \left( \frac{u_h}{4} - u_h \right).$$

Результати збіжності числового методу наведено у таблиці. Як бачимо, значення  $p^*$  є близьке до відповідного теоретичного.

| $n$ | $p^* \text{ у } L_2$ | $p^* \text{ у } W_2^4$ |
|-----|----------------------|------------------------|
| 20  | 1.97361              | 1.00231                |
| 40  | 1.98323              | 1.00066                |
| 60  | 1.97861              | 1.00015                |
| 80  | 1.97003              | 0.99586                |

**Висновок.** Побудовано алгоритм знаходження числового розв'язку задачі про ріст ракової пухлини аваскулярного типу у двовимірному середовищі з урахуванням складної геометричної форми. Обчислено функції розподілу концентрації та парціального тиску. Виявлено чутливість методу до кількості точок дискретизації межі під час знаходження парціального тиску.

Для подальшого розв'язування задачі слід реалізувати схему з автоматичним вибором деталізації кроків дискретизації точок межі, а також зміни її в часі.

1. Дяконюк Л. М., Красічинський С. Б. Комп'ютерне моделювання процесу росту ракових пухлин // XXVII Міжнар. наук. конф. "Сучасні проблеми математики та комп'ютерних наук". – 2023. – С. 127–132.
2. Дяконюк Л. М. Моделювання зміни розмірів ракових клітин / Л. М. Дяконюк, С. Б. Красічинський // Вісник Львівськ. ун-ту. Сер. прикладна математика та інформатика. – 2023. – № 31. – С. 173–182.  
– <http://doi.org/10.30970/vam.2023.31.11962>.
3. Савула Я. Г. Числовий аналіз задач математичної фізики варіаційними методами. – Львів: Львів. нац. ун-т ім. Івана Франка, 2004. – 222 с.
4. Cristini V., Lowengrub J. Multiscale Modeling of Cancer: An Integrated Experimental and Mathematical Modeling Approach. – New York: Cambridge University Press, 2010. – 278 p.
5. Cristini V., Lowengrub J., and Nie Q. Nonlinear simulation of tumor growth. // J. Math. Biol. – 2003. – 46, No. 3. – P. 191–224.  
– <https://doi.org/10.1007/s00285-002-0174-6>
6. A. Friedman, F. Reitich. Analysis of a mathematical model for the growth of tumors. // J. Math. Biol. – 1999. – 38, No. 3. – P. 262–284.  
– <https://doi.org/10.1007/s002850050149>.

#### MODELING AND NUMERICAL INVESTIGATION OF CANCER TUMOR GROWTH

*This paper investigates the numerical solution of the problem of proliferative tumor growth using a model described by an initial-boundary differential formulation in a two-dimensional environment, as proposed in the monograph [4]. The problem involves finding the distribution functions of nutrient substrate concentration and partial pressure, which determine the tumor boundary's growth rate [5–6]. The solution algorithm is based on combining the moving boundary method and the finite element method. A Python program with a user-friendly interface has been developed to implement the proposed approach, allowing input data to be specified in various forms to describe the research domain. A series of experiments with tumors of different shapes were conducted, demonstrating the a posteriori convergence of the numerical solutions.*

**Keywords:** modeling of tumor growth, finite element method, modeling in areas with variable boundaries.

<sup>1</sup> Львів. нац. ун-т ім. Івана Франка, Львів

<sup>2</sup> Ін-т прикл. проблем механіки і математики  
ім. Я. С. Підстригача НАН України, Львів