



# ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ

## Άσκηση 4: Προσομοίωση Εξέλιξης Καρκινικών Όγκων



# Περίγραμμα Εργαστηριακής Άσκησης

- ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
  - Εισαγωγή
  - Συλλογική ατομικών δεδομένων ασθενούς
  - Βασικές υποθέσεις
  - Προσομοίωση: χρονική και χωρική
- ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (στο Matlab)
  - Φόρτωμα αρχικών μεταβλητών
  - Συμπλήρωση κώδικα
  - Διεξαγωγή προσομοίωσης - διαγράμματα



# Εισαγωγή

- Βελτιστοποίηση σχεδιασμού ακτινοθεραπείας πριν την ακτινοβολήση
- Στόχος 1<sup>ος</sup> : ο καρκινικός ιστός να λαμβάνει τη μέγιστη δόση ακτινοβολίας, με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση δόσης στους παρακείμενους φυσιολογικούς ιστούς
- Στόχος 2<sup>ος</sup> : Βελτιστοποίηση της χρονικής κατανομής δόσης (κερματισμός) στη βάση γνωστών βιολογικών μηχανισμών.

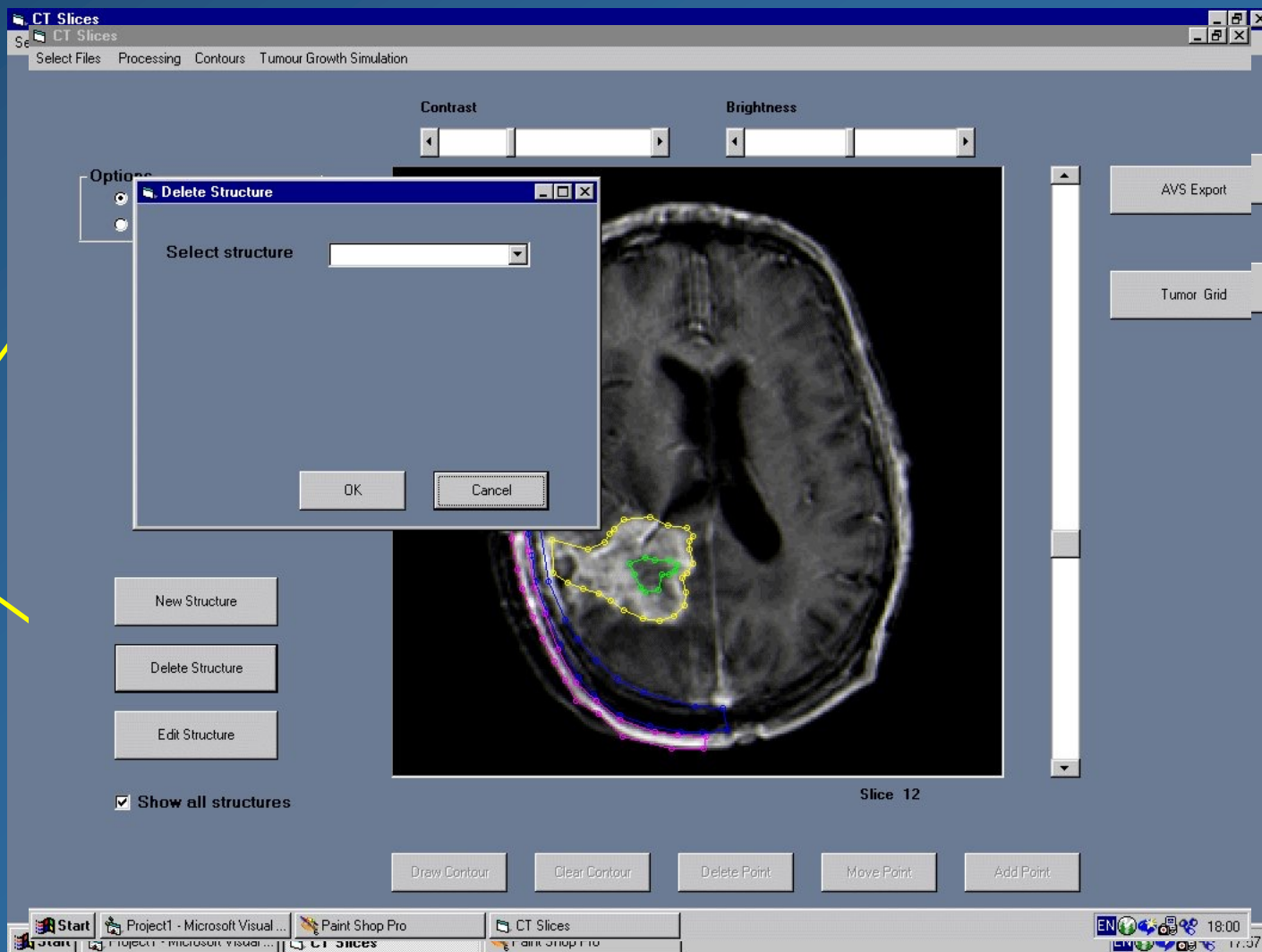


# Συλλογική ατομικών δεδομένων ασθενούς

Είσοδοι { Απεικονιστικά δεδομένα  
Ιστοπαθολογικά δεδομένα  
Γενετικά δεδομένα

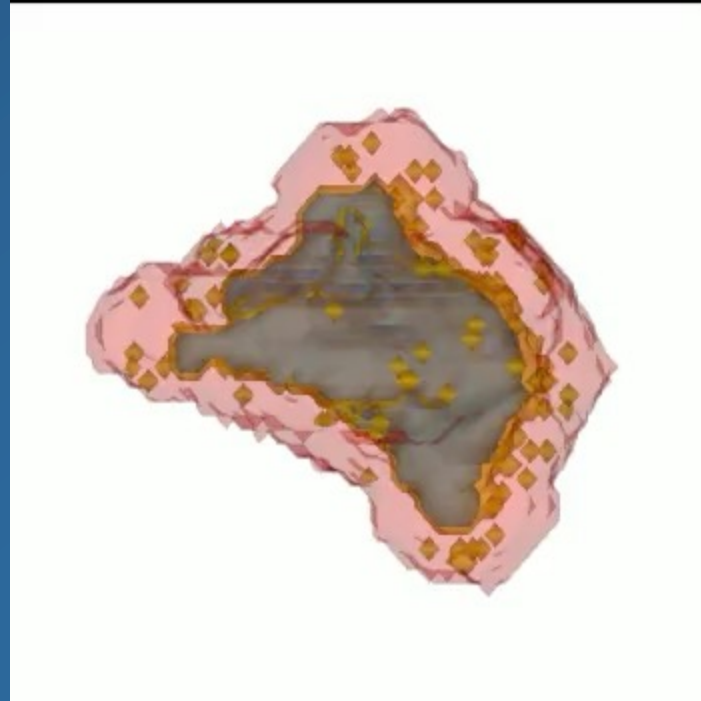
Χάραξη περιγραμμάτων ανατομικών περιοχών  
ενδιαφέροντος σε κατάλληλο υπολογιστικό  
εργαλείο

➡ τρισδιάστατη ανακατασκευή ανατομίας





# Τρισδιάστατη ανακατασκευή





# Αλγόριθμοι ανάπτυξης όγκου και απόκρισής του στην ακτινοθεραπεία

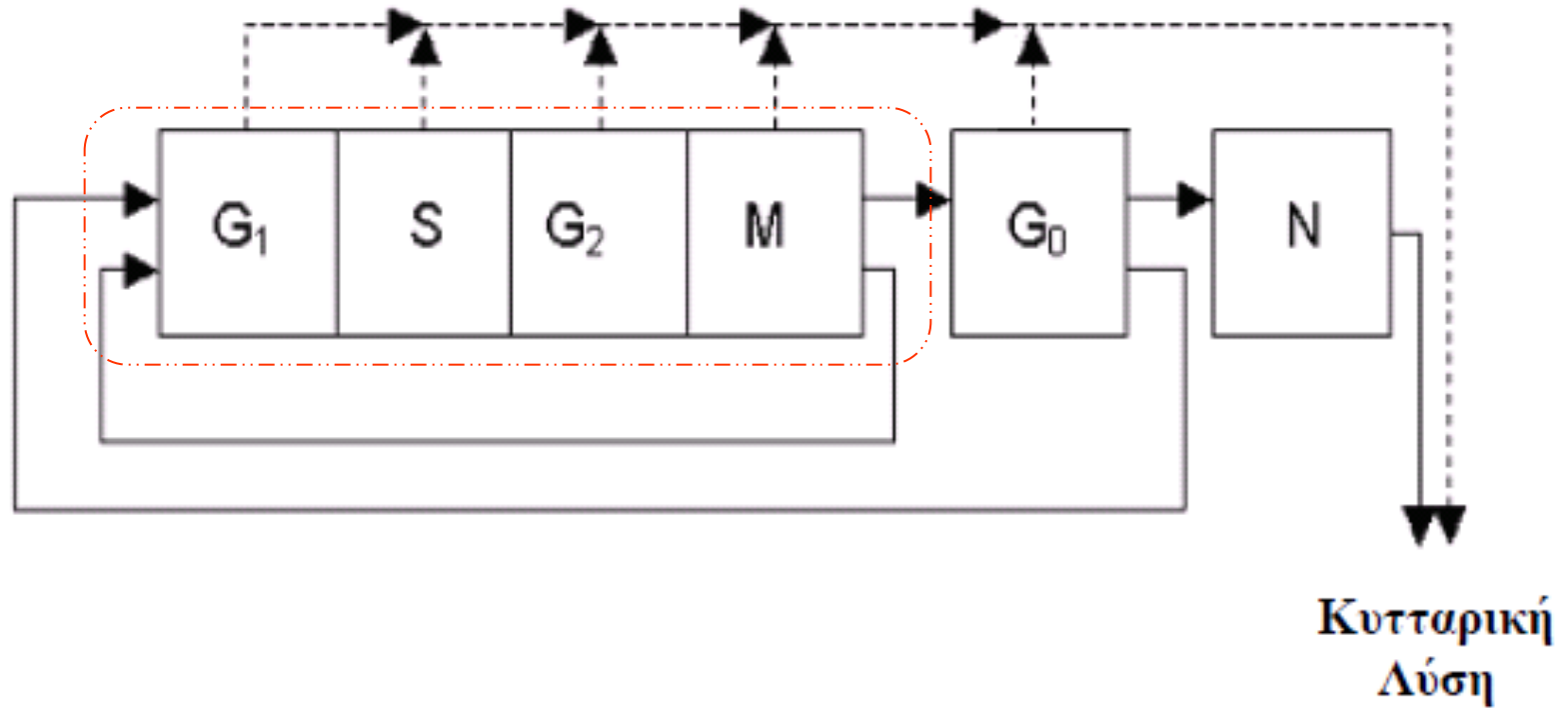
Στόχος η μοντελοποίηση:

- των φαινομένων που συμβαίνουν κατά την ακτινοβολήση των κυττάρων
- της βιολογικής δραστηριότητας των κυττάρων:
  - κυτταρική απόπτωση,
  - πολλαπλασιασμός,
  - ανάπαυση,
  - νέκρωση,
  - κυτταρική λύση



# Βασικές υποθέσεις (1)

Απλοποιημένο κυτταροκινητικό πρότυπο  
καρκινικού κυττάρου

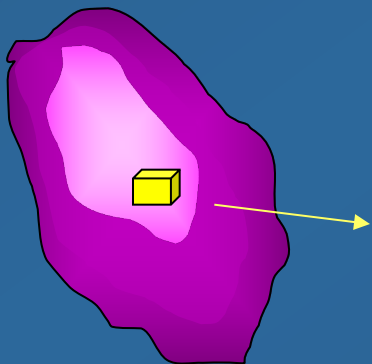






## Βασικές υποθέσεις (2)

- Υπέρθεση τρισδιάστατου γεωμετρικού πλέγματος στην μελετώμενη ανατομική περιοχή, αποτελούμενο από δομικές μονάδες που λέγονται Γεωμετρικές Κυψέλες (ΓΚ).
- Κάθε χρονική στιγμή, σε κάθε ΓΚ του όγκου υπάρχουν χωριστά σύνολα από κύτταρα, που βρίσκεται το κάθε ένα σε συγκεκριμένη φάση του κυτταρικού κύκλου.  
(G1, S, G2, M, Go, N)



{  
1% Σε πολλαπλασιασμό  
4% Σε ανάπαυση  
95% Σε νέκρωση



## Βασικές υποθέσεις (3)

**S:** Η πιθανότητα επιβίωσης ενός κυττάρου μετά από ακτινοβολήση

$\alpha, \beta \longrightarrow$  παράμετροι ακτινοευαισθησίας όγκου

$d \longrightarrow$  δόση ακτινοβολίας

Ακολουθεί το γραμμικό τετραγωνικό πρότυπο:

$$S = e^{-(\alpha d + \beta d^2)}$$



## Βασικές υποθέσεις (4)

Ανάπτυξη-συρρίκνωση όγκου

Σε κάθε ΓΚ του πλέγματος περιέχεται αρχικά ένας σταθερός Αριθμός Βιολογικών Κυττάρων (ABK).

Εάν ο τρέχων ABK της ΓΚ είναι:

$< ABK/2$   $\longrightarrow$  Απαλοιφή ΓΚ

$> (3/2)ABK$   $\longrightarrow$  Δημιουργία νέας ΓΚ



## Βασικές υποθέσεις (5)

- Η στοχαστικότητα των βιολογικών μηχανισμών προσομοιώνεται με τη βοήθεια γεννήτριας τυχαίων αριθμών.
- Προσομοίωση της κατηγορίας προσομοιώσεων Monte Carlo.

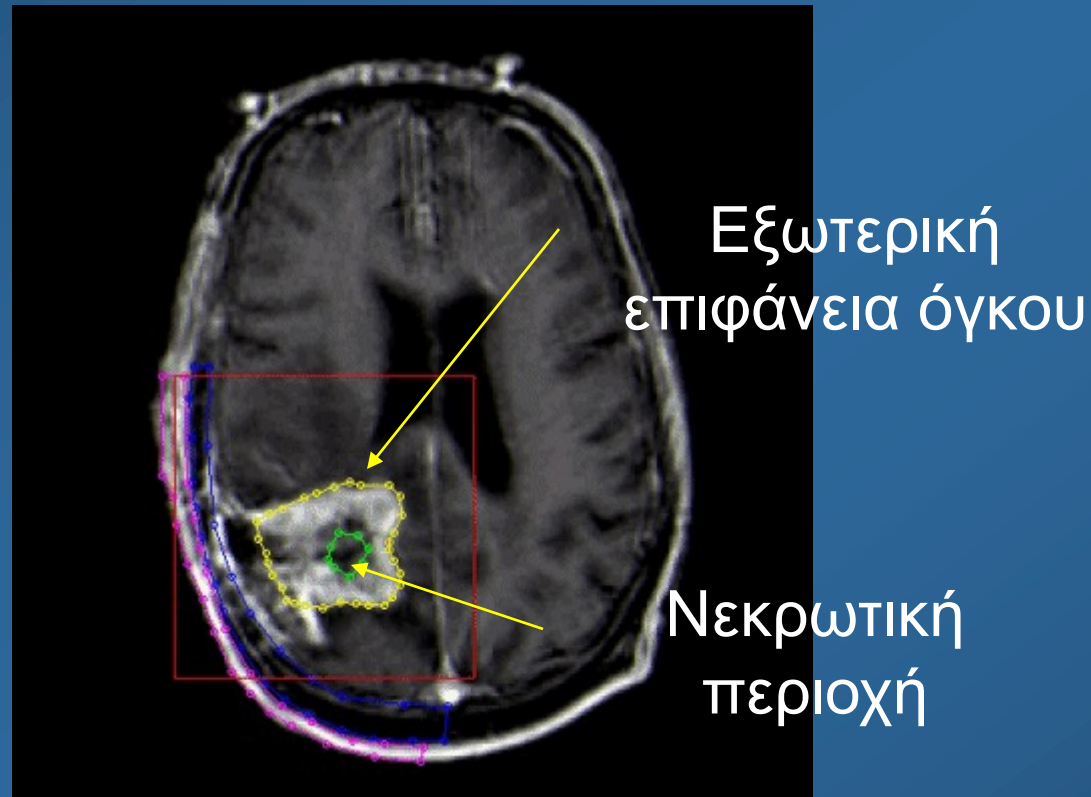


# Προσομοίωση: χρονική και χωρική

- Σάρωση για κάθε χρονικό διάστημα (time step).
  - Σάρωση κάθε γεωμετρικής κυψέλης και εφαρμογή των αλγορίθμων προσομοίωσης βιολογικών μηχανισμών, δηλαδή προσομοίωση:
    - νέκρωσης κυττάρων λόγω ακτινοβόλησης,
    - κυτταρικής απόπτωσης,
    - μετάβασης κυττάρων από φάση σε φάση του κυτταροκινητικού προτύπου
    - συρρίκνωσης/διόγκωσης όγκου



# Κλινική περίπτωση



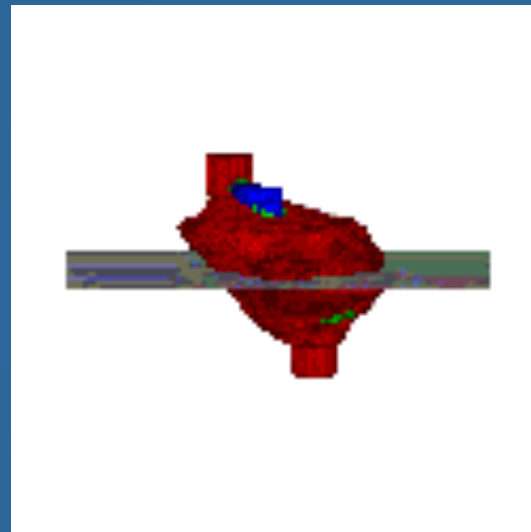
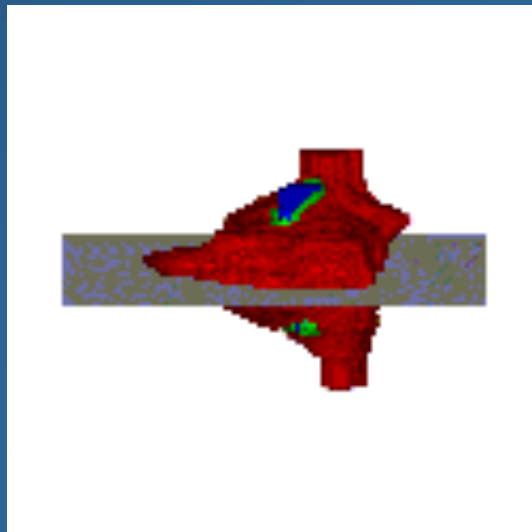
Τομή MRI.

Πολύμορφο γλοιοβλάστωμα στον εγκέφαλο

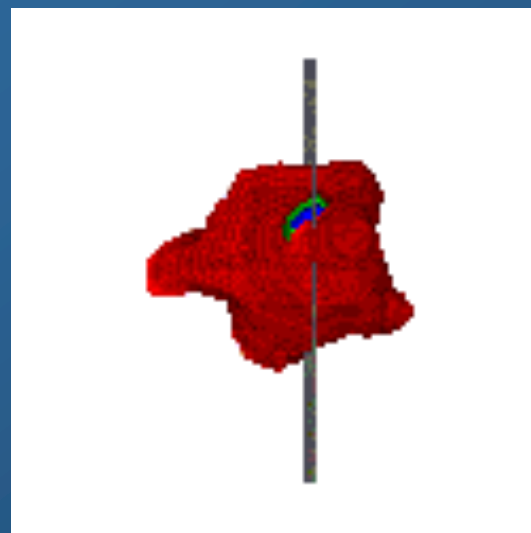
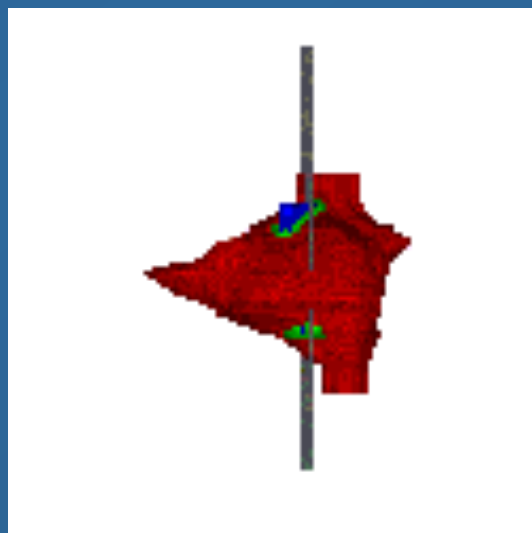


# Επίπεδα τομών στις 3 διαστάσεις

Οριζόντια τομή



Κατακόρυφη τομή

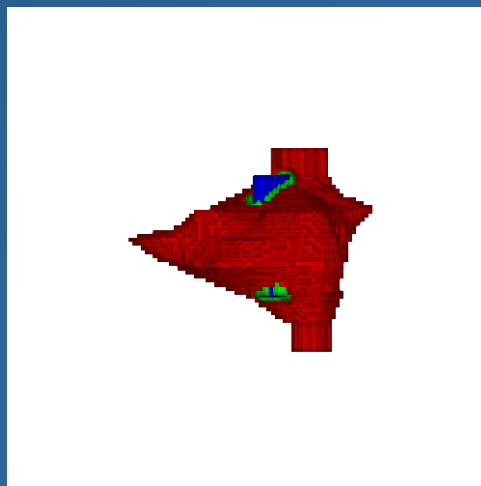




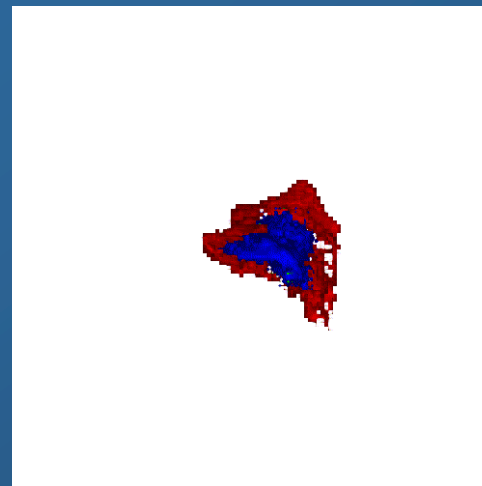
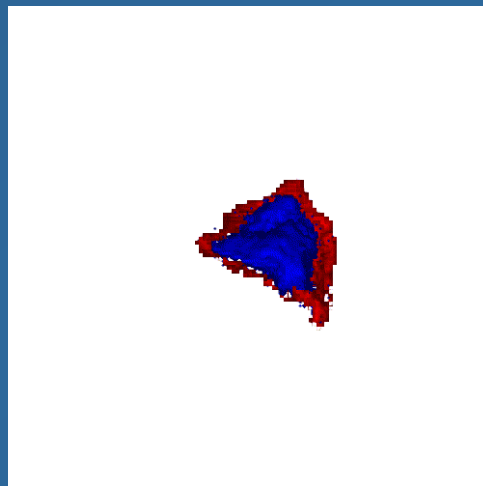
# Ακτινοθεραπεία

## -Σύγκριση Ακτινοευαισθησίας (1/4)

«Ημέρα» 0



«Ημέρα» 8



Ακτινοευαίσθητος όγκος

(Σε σχήμα συνήθους κερματισμού)

Μέτρια ακτινοευαίσθητος όγκος



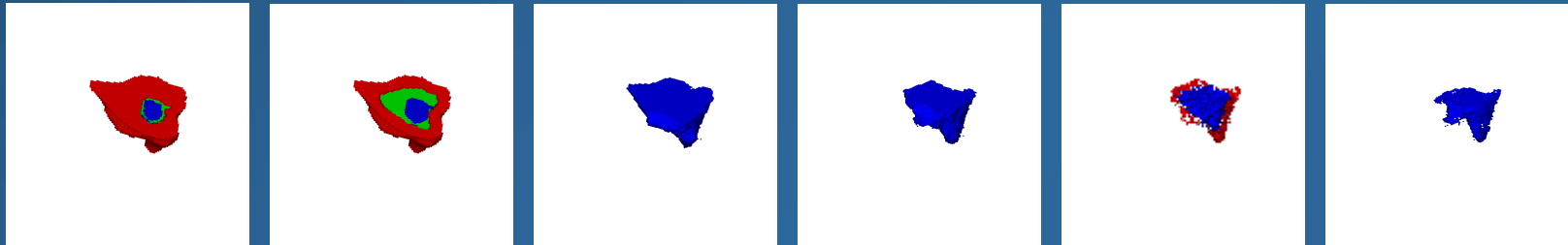


# Ακτινοθεραπεία

## -Σύγκριση Ακτινοευαισθησίας (2/4)

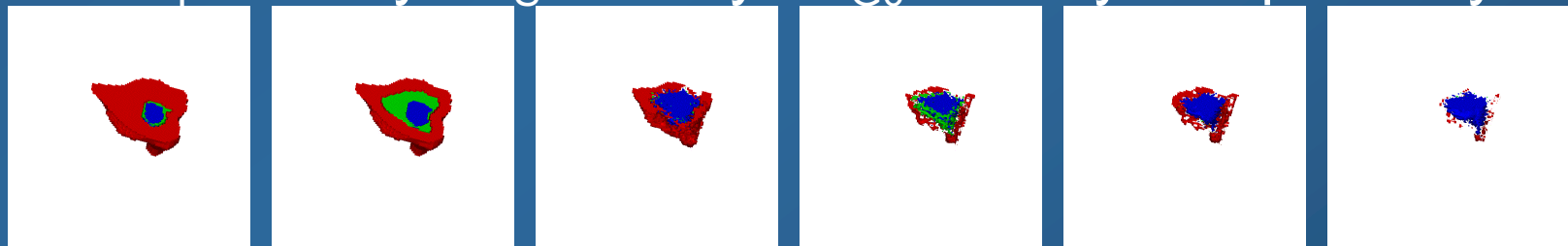
Ακτινοευαίσθητος όγκος

$$\alpha_P = 0.6 \text{ Gy}^{-1} \quad \alpha_S = 0.5 \text{ Gy}^{-1} \quad \alpha_{G0} = 0.4 \text{ Gy}^{-1} \quad \alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$$



Μέτρια ακτινοευαίσθητος όγκος

$$\alpha_P = 0.4 \text{ Gy}^{-1} \quad \alpha_S = 0.3 \text{ Gy}^{-1} \quad \alpha_{G0} = 0.2 \text{ Gy}^{-1} \quad \alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$$



0

2

4

6

8

10

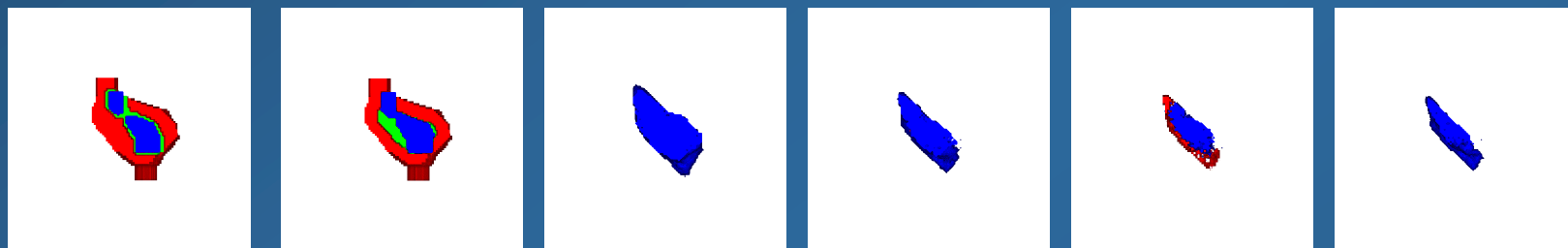
«Ημέρα»



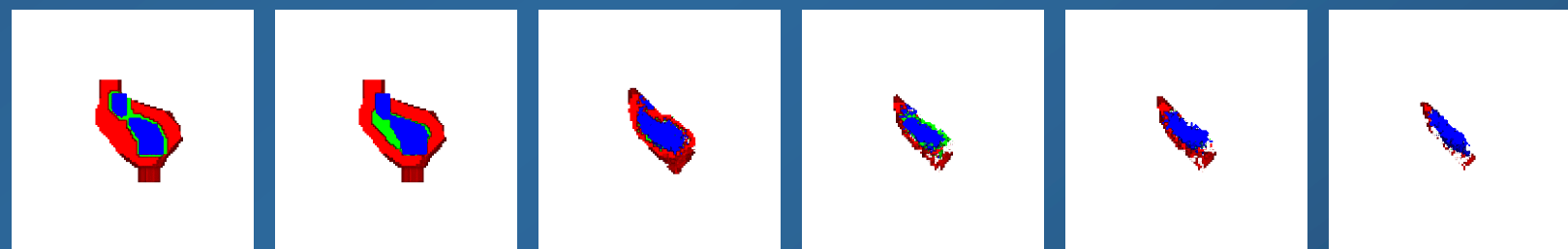
# Ακτινοθεραπεία

## -Σύγκριση Ακτινοευαισθησίας (3/4)

Ακτινοευαίσθητος όγκος



Μέτρια ακτινοευαίσθητος όγκος



0

2

4

6

8

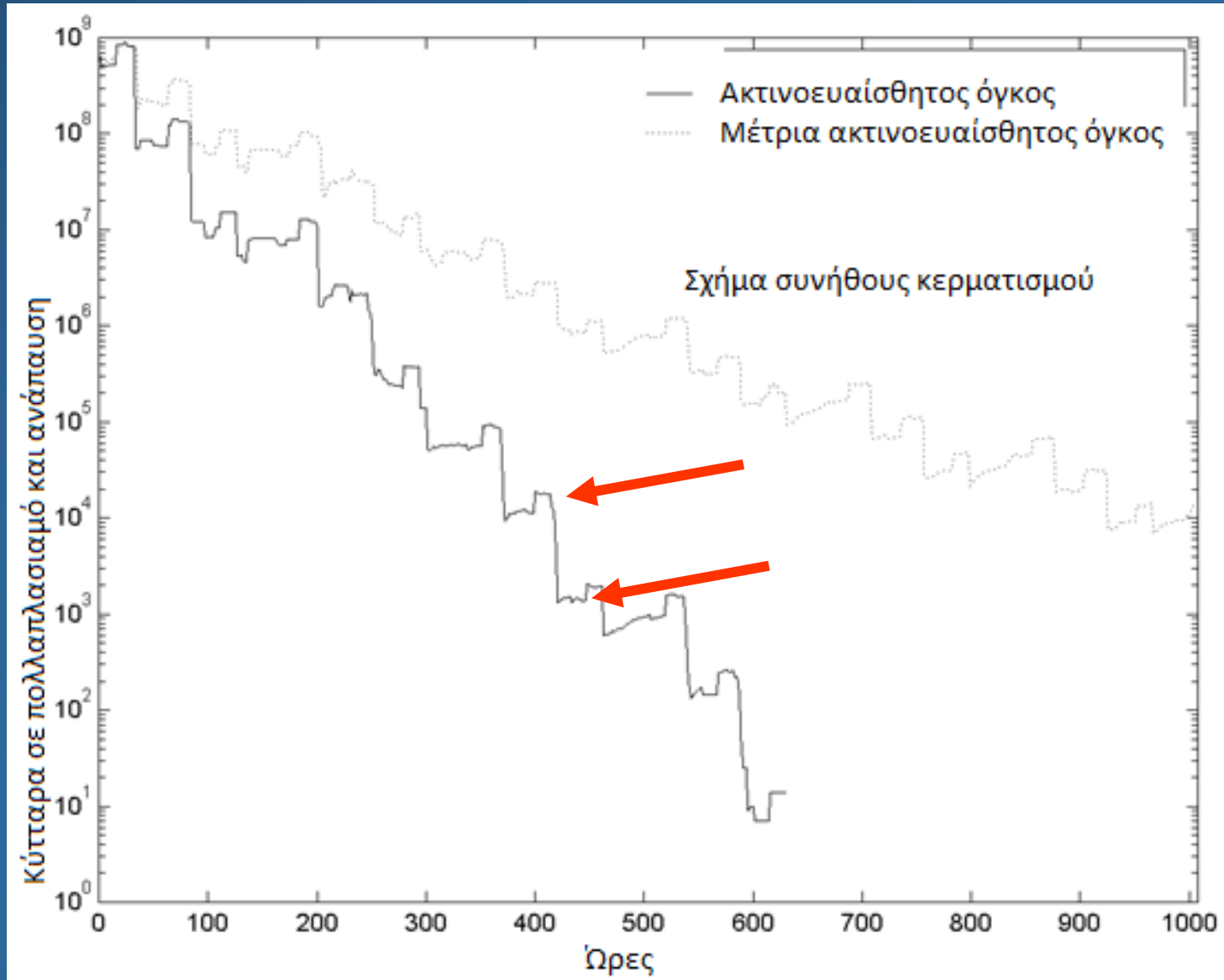
10

«Ημέρα»



# Ακτινοθεραπεία

## -Σύγκριση Ακτινοευαισθησίας (4/4)

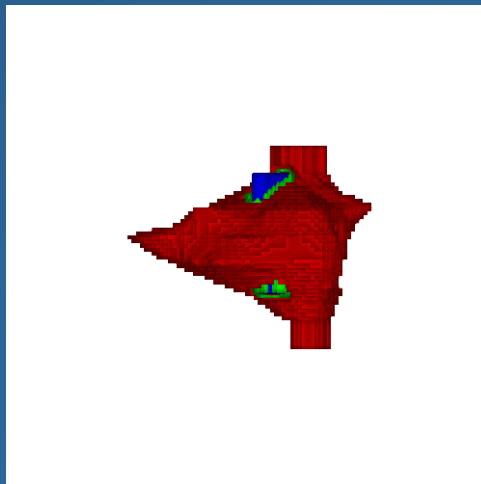




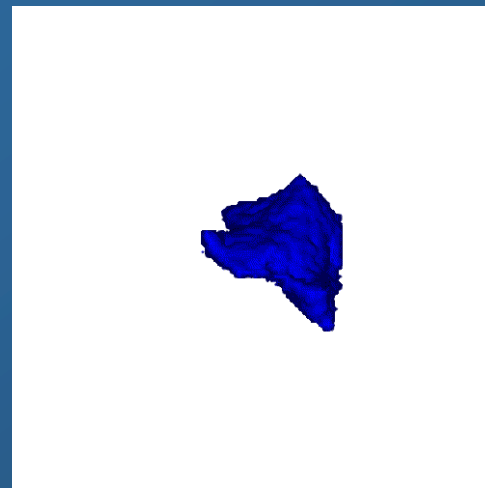
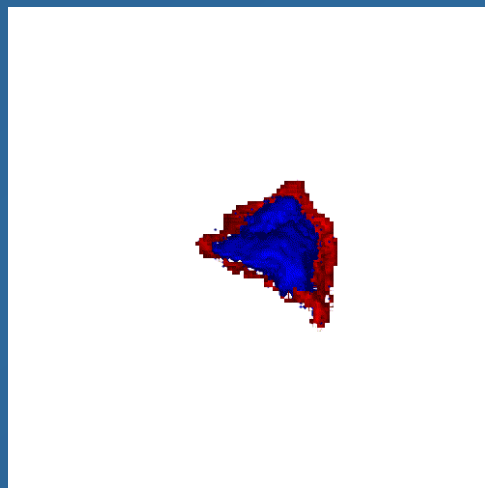
# Ακτινοθεραπεία

## -Σύγκριση ακτινοθεραπευτικών σχημάτων (1/4)

«Ημέρα» 0



«Ημέρα» 8



Συνήθης Κερματισμός

Υπερκερματισμός

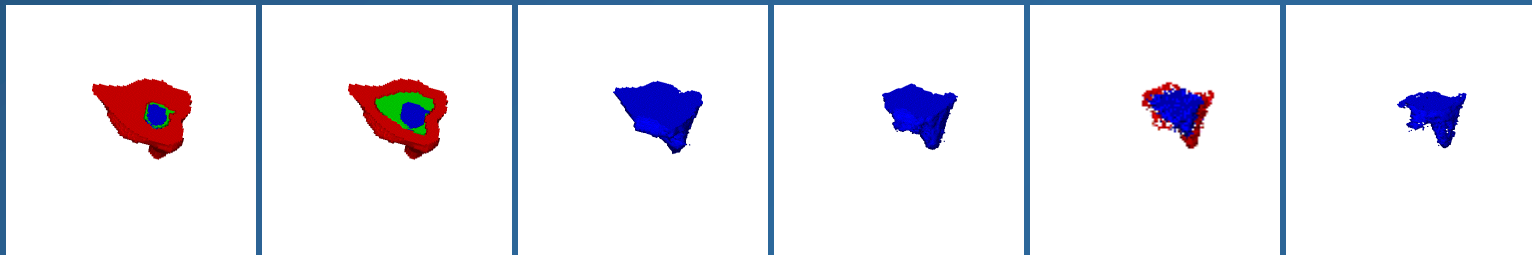
(Με ακτινοευαίσθητο όγκο)



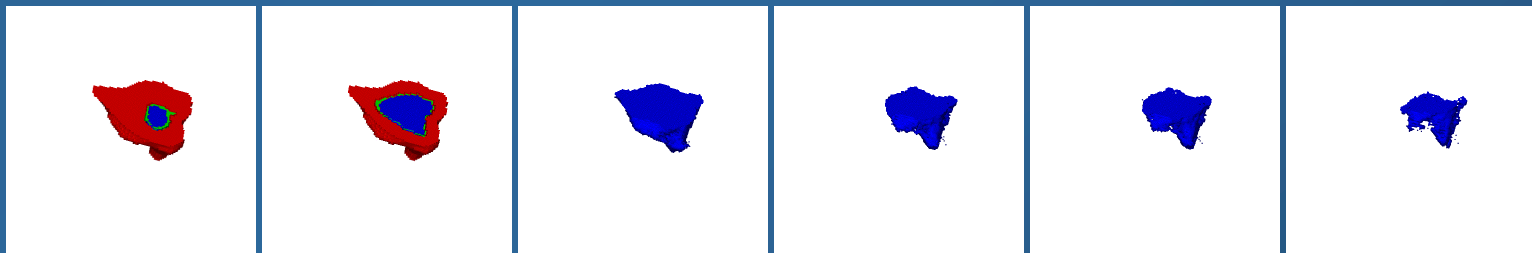
# Ακτινοθεραπεία

## -Σύγκριση ακτινοθεραπευτικών σχημάτων (2/4)

Συνήθης κερματισμός: δόση 2Gy ανά ημέρα εκτός των Σ/Κ



Υπερκερματισμός: δόση 1.2Gy×2 ανά ημέρα εκτός των Σ/Κ



0

2

4

6

8

10

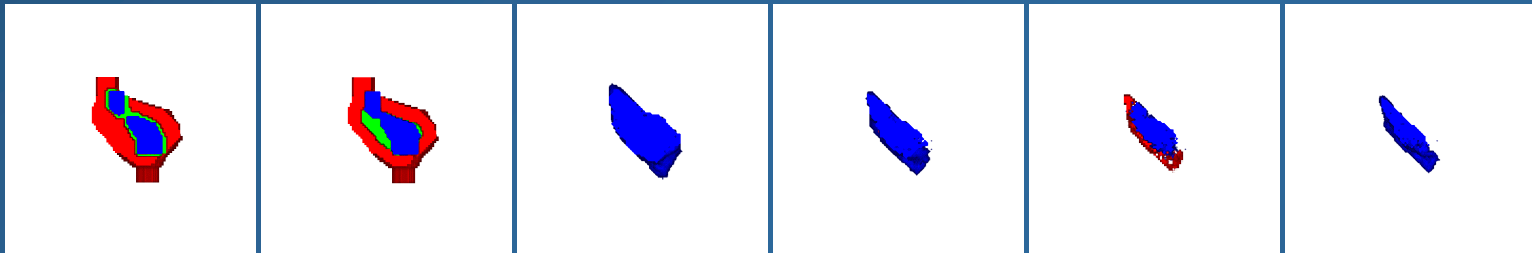
«Ημέρα»



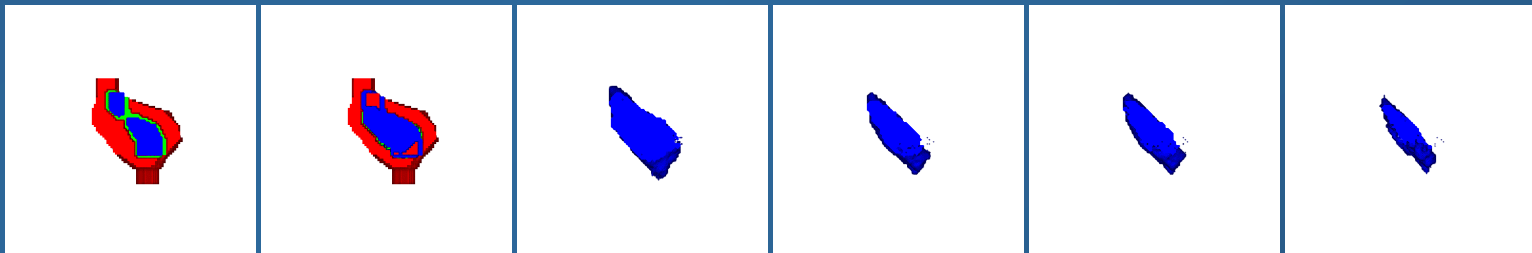
# Ακτινοθεραπεία

## -Σύγκριση ακτινοθεραπευτικών σχημάτων (3/4)

### Συνήθης κερματισμός



### Υπερκερματισμός



0

2

4

6

8

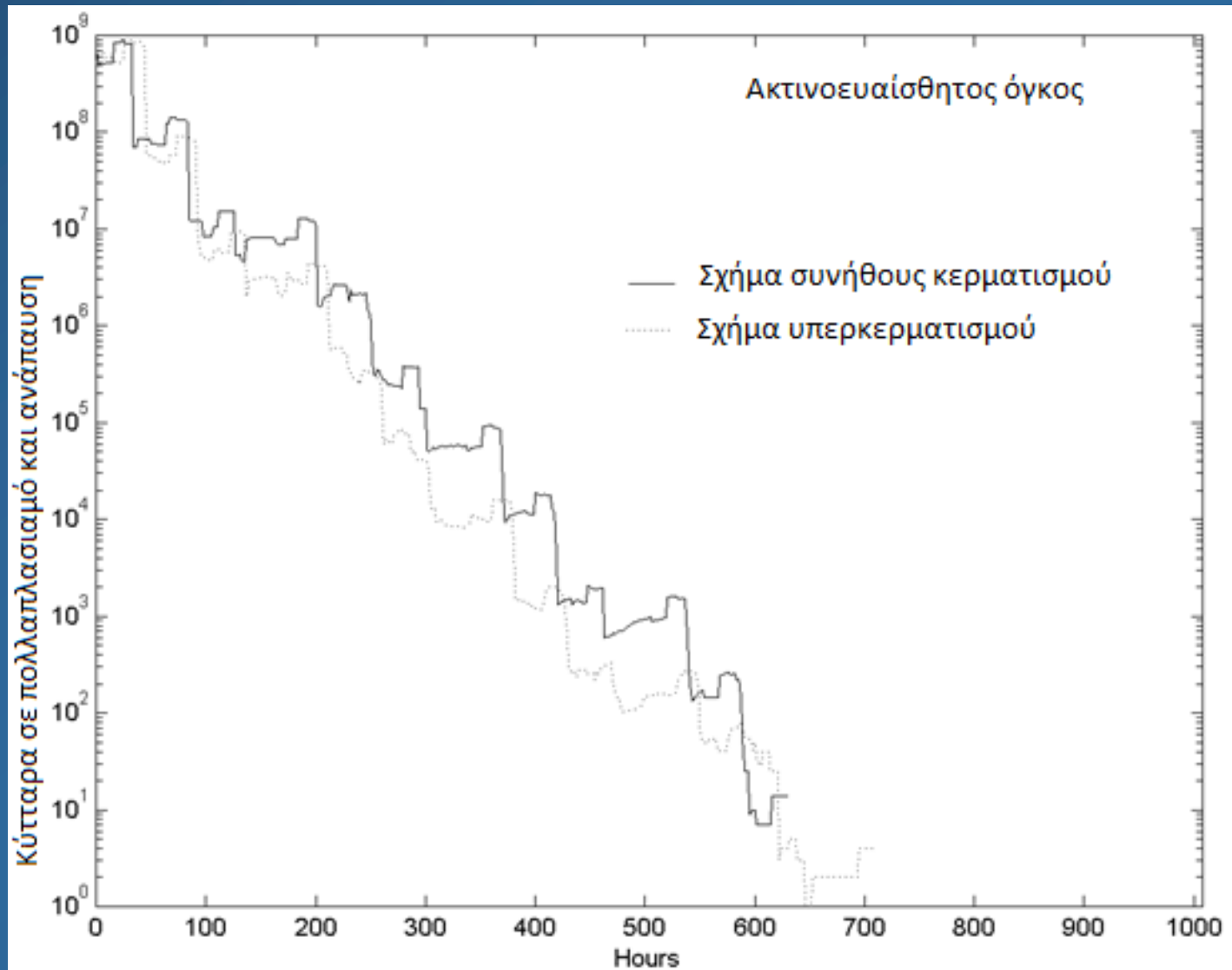
10

«Ημέρα»



# Ακτινοθεραπεία

## -Σύγκριση ακτινοθεραπευτικών σχημάτων (4/4)





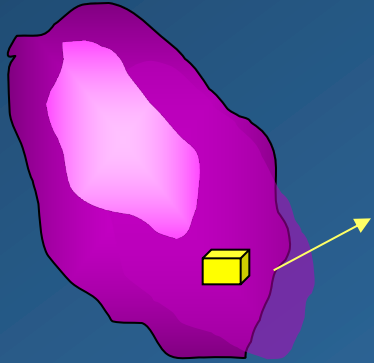
# ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

- Από τα έγγραφα στο <https://helios.ntua.gr/> κατεβάστε και αποσυμπιέστε τον φάκελο *prosom\_Askisi.zip*
- Ανοίξτε στο Matlab τον φάκελο *prosom\_Askisi\simulation\_files* και κάντε τον add στο path του Matlab





# Στοιχεία της προσομοίωσης



Γεωμετρική  
κυψέλη (ΓΚ)

- ΓΚ: 1mm x 1mm x 1mm
- Μέγιστος αριθμός βιολογικών κυττάρων εντός ΓΚ =  $10^6$

- Χαρακτηρισμός κατάστασης μίας ΓΚ:  
Αν  $>90\%$  των κυττάρων είναι νεκρωτικά  $\rightarrow$  ΓΚ νεκρωτική αλλιώς,  
αν  $\#$  κυττάρων σε  $G_0 > \#$  κυττάρων σε  $G_1, S, G_2, M \rightarrow$  ΓΚ ανάπαυσης αλλιώς,  $\rightarrow$  ΓΚ πολλαπλασιασμού



# Στοιχεία της προσομοίωσης

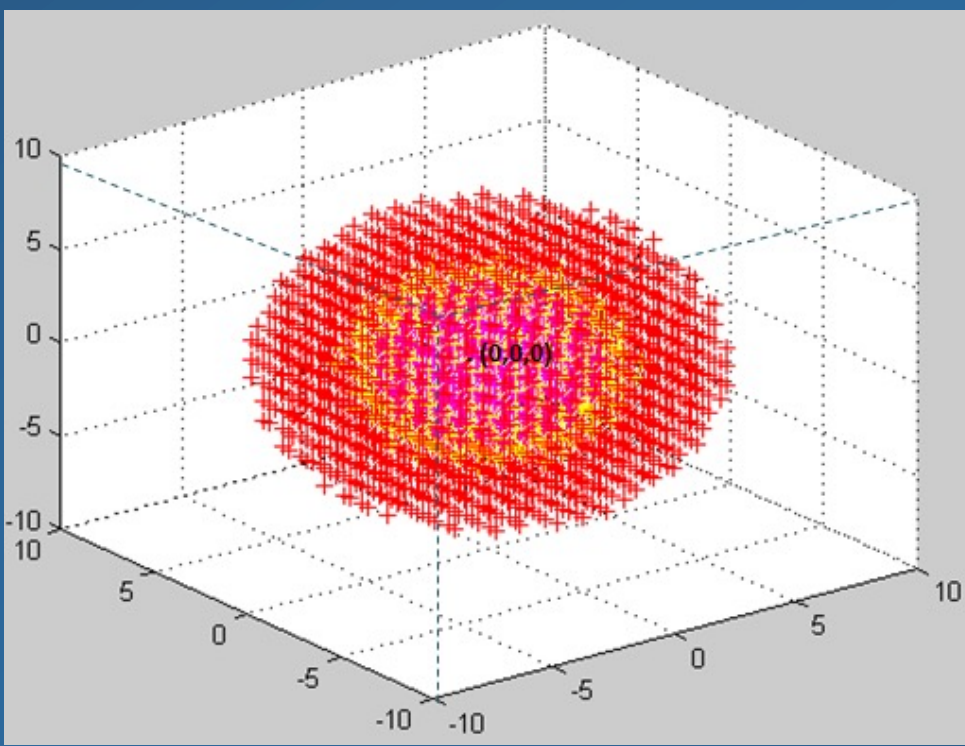
Αρχικοποίηση όγκου με κέντρο το  $(0,0,0)$  και:

$R_{\text{νεκρ.}}$  ακτίνα εσωτερικής σφαιρικής νεκρωτικής περιοχής

$R_{\text{ανάπτ.}}$  εξωτερική ακτίνα ομόκεντρου δακτυλίου σε ανάπαυση

$R_{\text{πολλ.}}$  εξωτερική ακτίνα ομόκεντρου δακτυλίου σε πολλαπλασιασμό.

Δημιουργία τρισδιάστατου γεωμετρικού πλέγματος που περιέχει τον όγκο, με πλευρά  $4 \cdot R_{\text{πολλ}} + 1$  και κέντρο  $(0,0,0)$



Το πλέγμα περιέχει αριθμό γεωμ. κυψελών ίσο με:  $(4 \cdot R_{\text{πολλ}} + 1)^3$  εντός των οποίων εξελίσσεται ο όγκος



# Στοιχεία της προσομοίωσης

- Διάρκεια φάσεων κυτταροκινητικού προτύπου καρκινικών κυττάρων (σε ts)



Φάση	Διάρκεια (ts)
G <sub>1</sub>	2
S	2
G <sub>2</sub>	1
M	1
G <sub>0</sub>	4
N	8

- Τα κύτταρα που νεκρώνονται από ακτινοβολήση παραμένουν νεκρωμένα για 12 ts (3 μέρες) μέχρι να διαλυθούν
- 1/10<sup>6</sup> των κυττάρων στις G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub>, M, G<sub>0</sub> αποπíπτουν απευθείας (φυσιολογικός κυτταρικός μηχανισμός)



# Στοιχεία της προσομοίωσης

Οι πιθανότητες μεταβάσεων από

- τη φάση M στις φάσεις G1 και G<sub>0</sub> και από

- τη φάση G<sub>0</sub> στις φάσεις G1 και N,

εξαρτώνται από την κατάσταση της ΓΚ κατά το προηγούμενο time step.

Μετάβαση	Κατάσταση Πολλαπλασιασμού	Κατάσταση Ανάπαυσης	Κατάσταση Νέκρωσης
$M \rightarrow G_1$	70%	30%	20%
$M \rightarrow G_0$	30%	70%	80%
$G_0 \rightarrow G_1$	80%	10%	2%
$G_0 \rightarrow N$	20%	90%	98%



# Προσδιορισμός τιμών ακτινοευαισθησίας όγκου

Πίνακες με παραμέτρους ακτινοευαισθησίας:

$a=[a_P, a_S, a_{Go}]$  και  $b=[b_P, b_S, b_{Go}]$ , όπου

P (proliferation) $\rightarrow$ G1, G2, M	} Φάσεις πολλαπλασιασμού
S (synthesis) $\rightarrow$ S	
Go (rest) $\rightarrow$ Go	

- Φορτώστε στο workspace τους πίνακες a και b ανάλογα με τον τύπο του όγκου με τις ακόλουθες εντολές:

Ακτινοευαίσθητος όγκος	Μέτρια ακτινοευαίσθητος όγκος
$a = [0.6, 0.5, 0.4];$	$a = [0.4, 0.3, 0.2];$
$b = [0.06, 0.05, 0.04];$	$b = [0.04, 0.03, 0.02];$



# Προσδιορισμός σχήματος ακτινοβολήσης

- Φορτώστε στο workspace τον πίνακα με το κατάλληλο σχήμα ακτινοβολήσης:

`radiotherapy_scheme_standard_2_weeks.mat`

Σχήμα ακτινοβολήσης  
συνήθους κερματισμού  
(1 φορά την ημέρα για 2  
εβδομάδες, πλην των Σ/Κ)

`radiotherapy_scheme_hyper_2_weeks.mat`

Σχήμα ακτινοβολήσης  
υπερκερματισμού  
(2 φορές την ημέρα για 2  
εβδομάδες, πλην των Σ/Κ)

`radiotherapy_scheme_no_radiation_1_week.mat`

Χωρίς ακτινοβολήση για 1  
εβδομάδα



# Διάρκεια ακτινοθεραπείας

Η μεταβλητή **duration** θα περιέχει τη διάρκεια του σχήματος ακτινοθεραπείας σε time steps (όπου  $1 \text{ ts} = 6 \text{ ώρες}$ ).

Πληκτρολογήστε στο command window την εντολή:

➤ **[dimrow, duration] = size(radiotherapy\_scheme);**

ή απλώς,

**duration = 57;** (για προσομοίωση διάρκειας 2 εβδομάδων)

**duration = 29;** (για προσομοίωση διάρκειας 1 εβδομάδας)





# Αρχικοποίηση όγκου (time step 1)

Εντολή για αρχικοποίηση όγκου με κέντρο το (0,0,0), με:

$$R_{\text{πολλ.}}=8$$

$$R_{\text{αναπτ.}}=5$$

$$R_{\text{νεκρ.}}=4$$

➤ `tumour_in_GCs = initialize_tumour_lab(8,5,4);`

- Ο `tumour_in_GCs` είναι ένας πίνακας δομών (structure array) του Matlab που περιέχει τις  $(4*8+1)^3$  ΓΚ.
- Κάθε ΓΚ μπορεί να προσπελαστεί αντίστοιχα ως `tumour_in_GCs(i,j,k)` και η κάθε δομή περιλαμβάνει τα πεδία στην τελευταία σελίδα των σημειώσεων του εργαστηρίου.
- Ενδεικτικά αναφέρονται τα ακόλουθα πεδία-μονοδιάστατοι πίνακες:
  - `.coords`
  - `.state_per_time`
  - `.num_of_cells_in_G1(S,G2,M,G0,N)_per_time`
  - `.time_spent_in_G1(S,G2,M,G0,N)_per_time`





# Βασικά μέρη κώδικα προσομοίωσης (`simulate_lab.m`) (1/3)

- Χρονικό scan ανά time step

- 1<sup>ο</sup> χωρικό scan ανά ΓΚ

- Από τα κύτταρα ανά φάση που είχε η ΓΚ στο προηγούμενο time step, πόσα επιβιώνουν στο τρέχον time step μετά από πιθανή ακτινοβολήση;

ADD CODE

- 2<sup>ο</sup> χωρικό scan ανά ΓΚ

- Από τα κύτταρα ανά φάση που έχει η ΓΚ στο τρέχον time step, παραμένει το 99,9999% λόγω κυτταρικής απόπτωσης.

ADD CODE



# Βασικά μέρη κώδικα προσομοίωσης (simulate\_lab.m) (2/3)

– 2<sup>ο</sup> χωρικό scan ανά ΓΚ (συνέχεια)

- Υπολογισμός του αριθμού των κυττάρων που μεταβαίνουν από μία φάση του κυτταρικού κύκλου στην επόμενη

ADD CODE

G1 -> S	M -> G0 / G1
S -> G2	G0 -> G1 / N
G2- > M	N -> lysis

- Υπολογισμός του αριθμού κυττάρων ανά φάση που έχουν τελικά προκύψει στην ΓΚ στο τρέχον time step

ADD CODE



# Βασικά μέρη κώδικα προσομοίωσης (simulate\_lab.m) (3/3)

- 3<sup>ο</sup> χωρικό scan ανά ΓΚ
  - Οι ΓΚ με κύτταρα  $< 0,5 * ABK$  εξαφανίζονται και τα κύτταρα μεταφέρονται σε γειτονικές ΓΚ
- 4<sup>ο</sup> χωρικό scan ανά ΓΚ
  - Για τις ΓΚ με αριθμό κυττάρων  $> 1,5 * ABK$  δημιουργείται μια τυχαία γειτονική ΓΚ και εκεί ‘φορτώνονται’ τα πλεονάζοντα κύτταρα
- 5<sup>ο</sup> χωρικό scan ανά ΓΚ
  - Υπολογισμός των μεταβλητών `all_cells_in_prolif`, `all_cells_in_G0`, `all_cells_in_necrotic`, `all_cells`, που δίνουν τους αντίστοιχους αριθμούς των κυττάρων για όλο τον όγκο για τα διάφορα χρονικά βήματα



# Εκτέλεση `simulate_lab.m`

- Αφού συμπληρώσετε τα προαναφερθέντα σημεία του κώδικα, τρέξτε το αρχείο `simulate_lab.m`.
- Στο command window κατά την εκτέλεση θα υπάρχουν printout με το τρέχον time step
- Μετά την παρέλευση 57 ts (για προσομοίωση 2 εβδομάδων) ή 29 ts (για 1 εβδομάδα), η προσομοίωση ολοκληρώνεται και ο τρισδιάστατος πίνακας δομών του Matlab που περιγράφει τον όγκο (`tumour_in_GCs`) έχει ανανεωθεί κατάλληλα.



## ΕΡΓΑΣΙΑ (1/2)

- Οι προσομοιώσεις που θα χρειαστεί να εκτελέσετε και να σχολιάσετε/συγκρίνετε είναι ανάλογα με τον λήγοντα του αριθμού μητρώου σας και αναφέρονται στο συνοδευτικό αρχείο

Zitoumena Askisis 4.docx



## ΕΡΓΑΣΙΑ (2/2)

- Να παραθέσετε για κάθε προσομοίωση που τρέξατε τα γραφήματα :
  - που απεικονίζουν τις ΓΚ του όγκου στο τρισδιάστατο πλέγμα σε επιλεγμένες χρονικές στιγμές (~8-10 στιγμιότυπα). (δείτε το ακόλουθο slide 'Γραφήματα προς παράδοση α').
  - του αριθμού κυττάρων όλου του όγκου στις φάσεις πολλαπλασιασμού, ανάπαυσης, νέκρωσης και τα συνολικά από το time step = 1 ως το τέλος της προσομοίωσης (δείτε το ακόλουθο slide 'Γραφήματα προς παράδοση β')
- **Να σχολιάσετε και να συγκρίνετε τα διαγράμματα που παραθέσατε**
- Να παραδώσετε τα αρχεία με τους συμπληρωμένους κώδικες που χρησιμοποιήσατε για τις προσομοιώσεις/διαγράμματα

➤ Συμβουλευτείτε τα αρχεία:  
*Zitoumena Askisis 4.docx* και τον  
Οδηγό σύνταξης αναφορών





# Γραφήματα προς παράδοση α

- Συμπληρώστε τη συνάρτηση `plot_tumour_lab.m` που υπάρχει στο υλικό της άσκησης. Η συνάρτηση επιτρέπει την οπτικοποίηση του όγκου στον 3D χώρο στο time step επιλογής.
- Χρησιμοποιήστε για τη συμπλήρωση το υπόδειγμα μέσα στο αρχείο.
- Με την εντολή `plot3` μπορείτε σημειώσετε σε συγκεκριμένο σημείο του 3D χώρου ένα χρωματιστό σύμβολο. Το χρώμα να είναι διαφορετικό για κάθε πιθανή κατάσταση ΓΚ.
  - *Χρησιμοποιήστε για τα χρώματα την ίδια σύμβαση που ακολουθήσατε στα προηγούμενα διαγράμματα, των αριθμών κυττάρων.*
- Η `plot3` δέχεται ως ορίσματα τις συντεταγμένες της ΓΚ, οι οποίες δίνονται από τον πίνακα `coords` της εκάστοτε ΓΚ.
- Τρέξτε τη συνάρτηση για μερικά times steps ενδιαφέροντος: `plot_tumour_lab(tumour_in_GCs,ts)`, όπου `ts = 1,5, 10` κλπ





# Γραφήματα προς παράδοση β

- Συμπληρώστε το αρχείο `plot_cell_numbers_lab.m` που υπάρχει στο υλικό της άσκησης.

Μετά το τέλος της προσομοίωσης στο `workspace` θα υπάρχουν οι μεταβλητές-διανύσματα που δίνουν τους αριθμούς των κυττάρων σε πολλαπλασιασμό (`prolif.`), ανάπαυση (`G0`), νεκρωτικά (`necrotic`) και στο σύνολο (`all cells`), για όλο τον όγκο για τα διάφορα χρονικά βήματα:

<code>all_cells_in_prolif</code>	<code>all_cells_in_necrotic</code>
<code>all_cells_in_G0</code>	<code>all_cells</code>

*Π.χ. η `all_cells_in_G0(3)` θα μας δώσει όλα τα κύτταρα του όγκου που βρίσκονται στη φάση ανάπαυσης στο `time step` 3.*

Η εντολή π.χ. `plot([1:1:duration],all_cells_in_prolif,'r')` θα δώσει το διάγραμμα του αριθμού κυττάρων του όγκου που βρίσκονται σε φάση πολλαπλασιασμού ως προς το χρόνο (κόκκινο χρώμα). Χρησιμοποιήστε την εντολή `xlim([1, duration])` για να γίνει το γράφημα από το **time step 1** κι έπειτα.

- Χρησιμοποιήστε παρόμοιες εντολές και την εντολή `hold on` για να κάνετε τα διαγράμματα των παραπάνω τύπων κυττάρων στο ίδιο γράφημα για λόγους σύγκρισης.