



Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

Σχολή Χημικών Μηχανικών

Τομέας II: Τομέας Ανάλυσης, Σχεδιασμού και Ανάπτυξης Διεργασιών και Συστημάτων

*ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ*

**Προσομοίωση Ανάπτυξης Καρκινικού Όγκου με  
Κυτταρικό Αυτόματο**

Αλέξανδρος Γιαννακόπουλος

Επιβλέπων Καθηγητής: Καβουσανάκης Μιχαήλ

Περίοδος Ανάθεσης: Νοέμβριος 2022

Περίοδος Παράδοσης: Ιούνιος 2023

# Ευχαριστίες

Με αυτή την εργασία ολοκληρώνω τις σπουδές μου στη Σχολή Χημικών Μηχανικών του ΕΜΠ και θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους με βοήθησαν άμεσα ή έμμεσα στην διπλωματική μου εργασία καθώς και στη σχολή γενικότερα.

Καταρχάς οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον υπεύθυνο καθηγητή μου, κ. Μ. Καβουσανάκη. Ο κ. Καβουσανάκης με βοήθησε σε όλα τα στάδια της διπλωματικής μου με τρόπο τέτοιο ώστε τα αποτελέσματα να είναι πραγματικά δικά μου, δηλαδή δίνοντάς μου κατευθυντήριες γραμμές και συμβουλές, όχι λύνοντας μου κατευθείαν τα προβλήματα που προέκυπταν και όχι λέγοντάς μου ότι όλα είναι σωστά κάνοντας με να επαναπαυτώ. Επίσης τον ευχαριστώ ιδιαίτερα για το θέμα που μου εμπιστεύτηκε. Είναι ένα θέμα που χρειάζεται ακόμα έρευνα στο μέλλον και εννοείται ότι τα αποτελέσματα που προκύπτουν δεν είναι τα καλύτερα δυνατά καθώς πρόκειται για μία διπλωματική εργασία και καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα ακόμα αρκετά δεδομένα για διάφορες τιμές παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν. Επίσης τον ευχαριστώ για τον τρόπο που δίδασκε τα μαθήματά του, ακόμα και σε περιόδους που αυτά διεξάγονταν εξ αποστάσεως, και με ώθησε να ακολουθήσω τον τομέα της υπολογιστικής χημικής μηχανικής.

Θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω τον υποψήφιο διδάκτορα, κ. Ι. Λαμπρόπουλο. Ο κ. Λαμπρόπουλος με την πληθώρα γνώσεων του σε θέματα κυτταρικής ανάπτυξης, χημειοθεραπείας και ραδιοθεραπείας με βοήθησε ώστε να χρησιμοποιήσω τους κατάλληλους αλγορίθμους στην εργασία αυτή.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω του καθηγητές μου, από το σχολείο ως το πανεπιστήμιο. Από αυτούς έμαθα αρκετά πράγματα, όχι μόνο επιστημονικά, και με βοήθησαν να ανακαλύψω τα ενδιαφέροντά μου στον τομέα αυτόν.

Ακόμη ευχαριστώ τους φίλους μου και τον ξάδερφό μου με τους οποίους πέρασα διάφορες στιγμές αυτά τα 5 χρόνια, από αρκετή δουλειά για τις εργασίες της σχολής μέχρι και πολλές εξόδους, εξορμήσεις και γενικότερα στιγμές ευχαρίστησης. Γενικά η σχολή βοήθησε να δομηθούν και μερικές δυνατές φιλίες που ελπίζω να μείνουν στον χρόνο.

Και βέβαια, δεν ξεχνώ να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, τους γονείς μου και τον αδερφό μου, που στέκονται δίπλα μου σε όλα τα βήματα της ζωής μου. Εδώ δεν χρειάζεται νομίζω να αναφέρω κάτι παραπάνω...

## Περίληψη

Ο καρκίνος δημιουργείται όταν τα φυσιολογικά κύτταρα σε κάποιο σημείο του σώματος αρχίζουν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Ο καρκίνος είναι η δεύτερη αιτία θανάτου στον κόσμο μετά τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Υποψία ύπαρξης καρκίνου δίνουν διάφορες βιοχημικές εξετάσεις, αλλά η διάγνωση γίνεται με αξονική τομογραφία και βιοψία. Η αντιμετώπιση του γίνεται με χημειοθεραπεία, ραδιοθεραπεία, χειρουργική αφαίρεση, ανοσοθεραπεία, γονιδιακή ιατρική και νανοϊατρική.

Αντικείμενο της εργασίας αυτής αποτελεί η ανάπτυξη ενός μοντέλου κυτταρικού αυτομάτου για την προσομοίωση ενός αναγγειακού καρκινικού όγκου. Επίσης, διερευνάται η επίδραση χημειοθεραπείας και ραδιοθεραπείας στο ρυθμό ανάπτυξης καρκινικού όγκου, με απώτερο στόχο τη διερεύνηση ενός σχήματος συνδυασμού των δύο θεραπειών με βέλτιστα αποτελέσματα.

Σε κάθε θέση του υπολογιστικού χωρίου (το οποίο προσομοιώνει τον ιστό μέσα στον οποίο αναπτύσσεται ο όγκος) επιλύονται μερικές διαφορικές εξισώσεις αντίδρασης-διάχυσης για τα θρεπτικά και υπολογίζονται οι πιθανότητες για τον πολλαπλασιασμό, νέκρωση και μετανάστευση ενός καρκινικού κυττάρου. Για την προσομοίωση της ραδιοθεραπείας προστίθεται μια πιθανότητα νέκρωσης λόγω ακτινοβολίας. Ομοίως και για την χημειοθεραπεία. Στην περίπτωση της χημειοθεραπείας επιλύεται και η εξίσωση διάχυσης του φαρμάκου, καθώς σύμφωνα με το μοντέλο η χημειοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει τη νέκρωση καρκινικού κυττάρου όταν η συγκέντρωσή του υπερβαίνει μια κρίσιμη τιμή και το κύτταρο βρίσκεται σε φάση πολλαπλασιασμού (δηλαδή να υπάρχει επαρκής οξυγόνο και θρεπτικών).

Από τις προσομοιώσεις που πραγματοποιήθηκαν προκύπτει ότι ο αριθμός των καρκινικών κυττάρων αυξάνεται εκθετικά και η ακτίνα του καρκινικού όγκου αυξάνεται γραμμικά. Στις αρχικές επαναλήψεις των προσομοιώσεων επικρατεί ο μηχανισμός του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων. Στη συνέχεια λαμβάνει χώρα και η νέκρωση των κυττάρων, με αποτέλεσμα από το κέντρο προς την περιφέρεια να μειώνονται τα καρκινικά σε κάθε θέση και να δημιουργείται νεκρωτικός πυρήνας στο κέντρο.

Με χορήγηση θεραπείας είτε ως ραδιοθεραπείας, είτε ως χημειοθεραπείας παρατηρείται ελάττωση του ρυθμού ανάπτυξης. Δοκιμάστηκαν στο πλαίσιο της διπλωματικής αυτής εργασίας, διαφορετικά σχήματα συνδυασμού χορήγησης και βρέθηκε ως βέλτιστη θεραπεία 5 συνεδρίες ραδιοθεραπείας (2 Gy η καθεμία), στην επόμενη μέρα χορήγηση χημειοθεραπείας ( $40 \frac{mg}{m^2 BSA}$  docetaxel) και στη 10<sup>η</sup> ημέρα πάλι ραδιοθεραπεία κ.ο.κ. Πραγματοποιούνται συνολικά 5 κύκλοι ραδιοθεραπείας και 6 χορηγήσεις χημειοθεραπείας. Ο όγκος μειώνεται κατά 99.76%. Αν και η τελευταία χορήγηση χημειοθεραπείας γίνεται την ημέρα 176, παρατηρείται περαιτέρω ελάττωση του καρκινικού όγκου μέχρι και 9 μέρες μετά. Στη συνέχεια παρατηρείται μια περίοδος όπου ο όγκος χαρακτηρίζεται από μικρούς ρυθμούς ανάπτυξης, ακολουθούμενη από μια περίοδο όπου ο όγκος αναπτύσσεται και πάλι ραγδαία, καθώς υπάρχουν διάσπαρτες εστίες καρκινικών κυττάρων και αρκετά μεγάλη ποσότητα θρεπτικού συστατικού.

## Abstract

Cancer is created when normal cells somewhere in the body start to grow out of control. Cancer is the second leading cause of death in the world after cardiovascular diseases. Cancer is suspected by various biochemical tests, but the diagnosis is made by computed tomography and biopsy. It is treated with chemotherapy, radiotherapy, surgical removal, immunotherapy, gene therapy and nanomedicine.

The aim of this work is the development of a cellular automaton model for the simulation of an avascular cancerous tumor. Also, the effect of chemotherapy and radiotherapy on the growth rate of a cancerous tumor is studied, with the ultimate goal of finding a combination scheme of the two treatments with optimal results.

At each position of the computational domain (which simulates the tissue where tumor is growing), partial differential reaction-diffusion equations for nutrients are solved and the probabilities for proliferation, necrosis and migration of a cancer cell are calculated. A radiation necrosis probability is added to simulate radiotherapy. Likewise for chemotherapy. In the case of chemotherapy, the drug diffusion equation is also solved, as according to the model, chemotherapy can cause cancer cell necrosis when its concentration exceeds a critical value and the cell is in a proliferative phase (i.e., there is sufficient oxygen and nutrients).

From the simulations performed, it appears that the number of cancer cells increases exponentially and the radius of the tumor volume increases linearly. In the initial iterations of the simulations, the mechanism of cancer cell proliferation is dominant. Cell necrosis then takes place, so from the center to the periphery the cancer cells decrease in each location and a necrotic core is created in the center.

With the treatment, either as radiotherapy or as chemotherapy, a reduction in the rate of growth is observed. In this diploma thesis, different combinations of administration schemes were tested and the optimal treatment was found to be 5 sessions of radiotherapy (2 Gy each), the next day chemotherapy ( $40 \frac{mg}{m^2 BSA}$  docetaxel) and the 10th day again radiotherapy and so on. A total of 5 cycles of radiotherapy and 6 injections of chemotherapy are carried out. The volume is reduced by 99.76%. Although the last injection of chemotherapy is at day 176, further reduction of the tumor volume is observed up to 9 days later. Then there is a period when the tumor is characterized by slow growth rates, followed by a period where the tumor grows rapidly again, as there are scattered centers of cancer cells and a large amount of nutrient.

# Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	2
Περίληψη	3
Abstract	4
Περιεχόμενα	5
1. Εισαγωγή - Καρκίνος	7
1.1 Καρκίνος - Γενικά στοιχεία	7
1.2 Διάγνωση καρκίνου	9
1.3 Αντιμετώπιση Καρκίνου	10
1.3.1 Χημειοθεραπεία	10
1.3.2 Ραδιοθεραπεία	12
1.3.3 Λοιποί τρόποι αντιμετώπισης	13
2. Υπολογιστικά μοντέλα ανάπτυξης όγκων	14
2.1 Διακριτά μοντέλα	14
2.2 Συνεχή Μοντέλα	16
2.3 Υβριδικά Μοντέλα	17
3. Υπολογιστική Υλοποίηση σε 2D	18
3.1 Βασικό μοντέλο ανάπτυξης αναγγειακού όγκου	18
3.1.1 Υπολογιστικό Χωρίο	18
3.1.2 Επίλυση εξισώσεων διάχυσης των θρεπτικών	19
3.1.3 Αδιαστατοποίηση	20
3.1.4 Πιθανότητες	22
3.1.5 Αλγόριθμος	24
3.2 Προσθήκη Χημειοθεραπείας	26
3.2.1 Διάχυση φαρμάκου	26
3.2.2 Πιθανότητα απόπτωσης λόγω φαρμάκου	27
3.2.3 Τροποποιήσεις αλγορίθμου	28
3.3 Προσθήκη Ραδιοθεραπείας	29
3.3.1 Πιθανότητα νέκρωσης από ραδιοθεραπεία	29
3.3.2 Τροποποιήσεις αλγορίθμου	29
3.4 Συνδυασμός 2 θεραπειών	30

3.5	Υπολογισμός ακτινικών κατανομών	30
4.	Αποτελέσματα βασικού μοντέλου ανάπτυξης αναγγειακού όγκου	31
4.1	Κατανομή καρκινικών κυττάρων	31
4.2	Ακτινική κατανομή καρκινικών	33
4.3	Κατανομή νεκρωτικού υλικού	36
4.4	Κατανομή Θρεπτικών	38
5.	Αποτελέσματα και Σχολιασμός με Ραδιοθεραπεία	40
5.1	Κατανομή καρκινικών κυττάρων	40
5.2	Ακτινική κατανομή καρκινικών	43
6.	Αποτελέσματα και Σχολιασμός με Χημειοθεραπεία	46
6.1	Επιλογή σχήματος χημειοθεραπείας	46
6.2	Κατανομή καρκινικών	48
6.3	Ακτινική κατανομή καρκινικών	50
6.4	Κατανομή φαρμάκου	52
7.	Αποτελέσματα και Σχολιασμός με Συνδυασμό Χημειοθεραπείας και Ραδιοθεραπείας	54
7.1	Επιλογή Σχήματος	54
7.2	Κατανομή καρκινικών	57
7.2.1	Σύγκριση με βασικό μοντέλο και μεμονωμένες θεραπείες	59
7.3	Ακτίνα - Ακτινική κατανομή καρκινικών	60
7.4	Κατανομή Θρεπτικών	62
7.5	Κατανομή νεκρωτικού υλικού	63
8.	Συμπεράσματα	65
9.	Προτάσεις για μελλοντική έρευνα	67
9.1	Προσομοίωση σε 3D	67
9.2	Λοιπές προτάσεις	70
	Βιβλιογραφία	71
	Παράρτημα - Ενδεικτικοί κώδικες Matlab	74
	Κώδικας για συνδυασμό χημειοθεραπείας - ραδιοθεραπείας	74
	Κώδικας για διαγράμματα κατανομής	83
	Κώδικας για μέση ακτινική κατανομή	84

# 1. Εισαγωγή – Καρκίνος

## 1.1 Καρκίνος – Γενικά στοιχεία

Ο καρκίνος δημιουργείται όταν τα φυσιολογικά κύτταρα σε κάποιο σημείο του σώματος αρχίζουν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσονται κυρίως από καταστροφή του DNA την οποία ο ανθρώπινος οργανισμός δεν είναι σε θέση να την επιδιορθώσει. Η καταστροφή στο DNA μπορεί να είναι κληρονομική ή να προκαλείται από κάποια συνήθεια ή από το περιβάλλον που εκτίθεται ο άνθρωπος, όπως για παράδειγμα το κάπνισμα. Τα νέα αυτά καρκινικά μη φυσιολογικά κύτταρα συνεχίζουν να αναπτύσσονται, πολλαπλασιάζονται και δημιουργούν νέα μη φυσιολογικά καρκινικά κύτταρα [1], [2].

Ο καρκίνος είναι η δεύτερη αιτία θανάτου στον κόσμο μετά τις καρδιαγγειακές παθήσεις [1]. Τα ισχαιμικά καρδιακά νοσήματα ευθύνονται για το 16.6% των θανάτων παγκοσμίως, ενώ ο καρκίνος για το 15.8%. Ακολουθούν τα εγκεφαλικά με 10.2%, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και οι διάφορες λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού από περίπου 5%. Η νόσος Alzheimer ευθύνεται για το 3.5% των θανάτων παγκοσμίως και τα αυτοκινητιστικά δυστυχήματα για το 2.5%. Στα παραπάνω ποσοστά δεν περιλαμβάνεται η πανδημία του SARS-CoV-2. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας η πιθανότητα να αναπτυχθεί καρκίνος σε έναν άνθρωπο έως 74 χρονών είναι 20.2% (22.4% στους άνδρες και 18.2% στις γυναίκες) [3], [4].

Υπάρχουν διάφοροι τύποι καρκίνων, όλοι βέβαια έχουν το παραπάνω χαρακτηριστικό [1]. Στον πίνακα 1-1 παρουσιάζονται οι συχνότεροι τύποι (περισσότερες από μισό εκατομμύριο εμφανίσεις παγκοσμίως σε ετήσια βάση) καθώς κι οι περιπτώσεις που εμφανίστηκαν σε ένα χρόνο (έτος 2018) [3].

Πίνακας 1-1 Περιπτώσεις διαφόρων τύπων καρκίνου [3]

Τύπος	Περιπτώσεις παγκοσμίως σε ετήσια βάση (σε εκατομμύρια)				Ποσοστό θανάτου (%)
	Σύνολο	Άνδρες	Γυναίκες	Αναλογία	
Σύνολο	18.079	9.456	8.623	1.10	53
Πνεύμονα	2.094	1.369	0.725	1.89	84
Στήθους	2.088	-	2.088	-	30
Προστάτη	1.276	1.276	-	-	28
Εντέρου	1.097	0.576	0.521	1.11	50
Στομάχου	1.034	0.684	0.350	1.95	76
Ήπατος	0.845	0.597	0.245	2.44	93
Ορθού	0.704	0.430	0.274	1.57	44
Οισοφάγου	0.572	0.400	0.172	2.32	89
Τραχήλου της μήτρας	0.570	-	0.570	-	55
Θυροειδή	0.567	0.131	0.436	0.30	7
Ουροδόχου κύστης	0.549	0.424	0.125	3.38	36
Λεμφώματος μη Hodgkin	0.510	0.285	0.225	1.27	49

Παρατηρείται ότι, ενώ στις γυναίκες απαντάται συνολικά ένας περισσότερος τύπος καρκίνου, σχεδόν σε όλους τους τύπους καρκίνου που παρατηρούνται και στα δύο φύλα περισσότεροι άνδρες εμφανίζουν καρκίνο παρά γυναίκες. Έτσι δικαιολογούνται και οι άνωθεν πιθανότητες. Επίσης, παρατηρείται από τα δεδομένα του πίνακα 1-1 ότι ο καρκίνος αποτελεί μία πολύ θανατηφόρα ασθένεια με κάποιους τύπους (ήπατος, οισοφάγου, πνεύμονα, στομάχου) βέβαια να οδηγούν με μεγάλη βεβαιότητα σχεδόν το σύνολο των προσβεβλημένων ατόμων σε θάνατο.

Σύμφωνα με μελέτες προβλέπεται ότι ο αριθμός των ατόμων που προσβάλλεται από καρκίνο θα αυξηθεί δραματικά στο άμεσο μέλλον. Πιο συγκεκριμένα, το 2040 29.5 εκατομμύρια νέα περιστατικά καρκίνου θα αναφερθούν, ενώ γίνεται η απευκταία πρόβλεψη για 16.3 εκατομμύρια θανάτους. Τα νέα ετήσια περιστατικά παρουσιάζονται αυξημένα κατά 63% από τα στοιχεία του 2018 που παρουσιάστηκαν στον πίνακα 1-1. Το μοντέλο φαίνεται αρκετά αξιόπιστο καθώς για το 2018 είχε προβλέψει 9.6 εκατομμύρια θανάτους, όσοι ακριβώς μετρήθηκαν το συγκεκριμένο έτος σύμφωνα με τον πίνακα 1-1 [5].

Ιστορικά, ο καρκίνος απασχολεί την ανθρωπότητα από την αρχαιότητα. Ο Ιπποκράτης πίστευε ότι το ανθρώπινο σώμα αποτελείται από 4 υγρά (αίμα, φλέγμα, κίτρινη και μαύρη χολή) και η όποια ανισορροπία τους οδηγούσε σε καρκίνο. Αυτή η θεωρία δεν άλλαξε για περίπου 1300 χρόνια. Ειδικά τα χρόνια του Μεσαίωνα απαγορεύονταν οι αυτοψίες για θρησκευτικούς λόγους και η ιατρική έμεινε αρκετά πίσω. Τον 17<sup>ο</sup> αιώνα κυριάρχησε η θεωρία της λέμφου κατά την οποία ο καρκίνος οφείλεται στο υγρό λέμφος. Τον 19<sup>ο</sup> αιώνα υποστηρίχθηκε για πρώτη φορά ότι ο καρκίνος προέρχεται από κύτταρα και ότι από αυτά πολλαπλασιάζεται. Στο δεύτερο μισό του 20<sup>ου</sup> αιώνα, μετά την ανακάλυψη της έλικας του DNA, διατυπώθηκε η θεωρία ότι τα χημικά καρκινογόνα καταστρέφουν το DNA και προκαλούν τον καρκίνο. Επίσης ανακαλύφθηκε ότι διάφοροι ιοί προκαλούν καρκίνο. Για παράδειγμα, η ηπατίτιδα τύπου Β και Γ προκαλούν καρκίνο του ήπατος [1].

Τα καρκινογόνα χωρίζονται σε 2 κύριες κατηγορίες: σε αυτά που δρουν κατευθείαν και καταστρέφουν το DNA και σε αυτά που απαιτούν βιοενεργοποίηση στο κύτταρο υποδοχέα για να μετατραπούν σε καρκινογόνους μεταβολίτες. Παραδείγματα της πρώτης κατηγορίας είναι η υπεριώδης UV ακτινοβολία, οι νιτροζαμίνες και η ιονίζουσα ακτινοβολία (IR) και της δεύτερης κατηγορίας οι ετεροκυκλικές αρωματικές αμίνες (HAAs), οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (PAHs), τα αριστολοχικά οξέα (AA), οι μυκοτοξίνες, η άσβεστος και κάποια ναοσωματίδια [6].

Στην αρχή οι καρκινικοί όγκοι είναι αναγγειακοί (avascular). Καθώς ο όγκος αναπτύσσεται και ξεπερνάει μια κρίσιμη διάμετρο (περίπου 2 mm) τα θρεπτικά συστατικά δεν μπορούν να φτάσουν στον όγκο με ευκολία και προκαλείται υποξία στον κυτταρικό πληθυσμό. Τότε, ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) ενεργοποιείται και γεννά αγγεία. Βέβαια, τα νέα αγγεία που σχηματίζονται στους καρκινικούς όγκους παρουσιάζουν ανωμαλίες. Κυρίως παρατηρείται αυξημένη ροή αίματος προς τον καρκινικό όγκο. Έτσι, εισέρχονται γρήγορα και σε μεγάλες ποσότητες θρεπτικά στον όγκο με αποτέλεσμα αυτός να αναπτύσσεται ραγδαία. Σε αυτήν την εργασία θα μελετηθεί το αρχικό στάδιο (avascular) του όγκου. Σε έναν αναγγειακό όγκο τα θρεπτικά συστατικά (οξυγόνο, γλυκόζη κλπ.) μεταφέρονται από γειτονικά αιμοφόρα αγγεία [7]-[10].



## 1.2 Διάγνωση καρκίνου

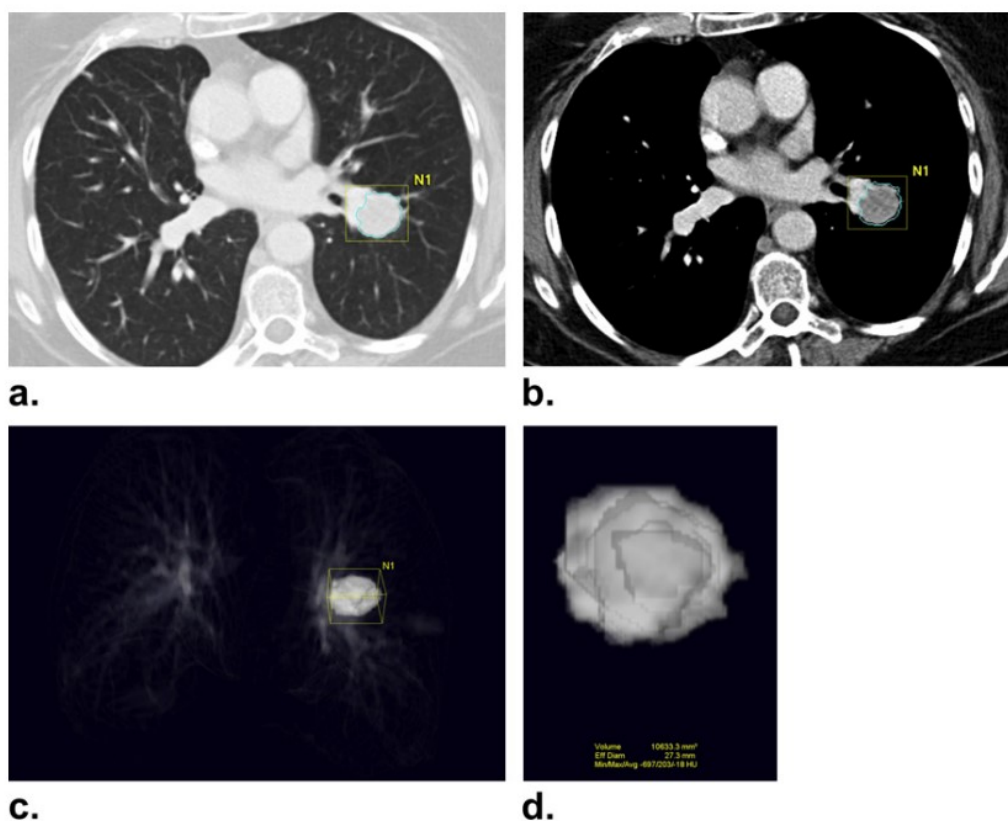
Η διάγνωση του καρκίνου δεν είναι πάντα μια εύκολη υπόθεση. Σίγουρα αν ο κόσμος επισκέπτεται συχνά τον γιατρό του, κάνει τις καθιερωμένες εξετάσεις και κυρίως τον ενημερώνει για οποιαδήποτε ενόχληση έχει όσο μικρή και αν είναι αυτή, η διάγνωση του καρκίνου θα γίνεται σε πιο πρώιμο στάδιο με περισσότερες πιθανότητες αποτελεσματικής θεραπείας [11].

Καταρχάς, πρέπει να γίνονται όλες οι εξετάσεις αίματος και οι γιατροί να μην αρκούνται μόνο στην συνταγογράφηση των βασικών εξετάσεων. Τα επίπεδα κρεατινίνης, ηλεκτρολυτών, ασβεστίου, μαγνησίου, φωσφορικών αλάτων, λευκωματίνης, γαλακτικής αφυδρογονάσης και πρωτεΐνης δίνουν υποψία σε έναν γιατρό και τον βοηθούν να εντοπίσει σε πρώιμο στάδιο έναν αναπτυσσόμενο όγκο [11].

Το επόμενο στάδιο της διάγνωσης είναι η αξονική τομογραφία (computed tomography - CT). Αυτή θα υποδείξει με μεγάλη ακρίβεια το σημείο του όγκου και πόσο αυτός έχει επεκταθεί. Βέβαια δεν μπορεί να αποφανθεί αν είναι καρκίνος. Η αξονική τομογραφία δείχνει ακόμα και τα αγγεία που τροφοδοτούν με θρεπτικά τον όγκο [11].

Το τελικό στάδιο της διάγνωσης είναι η βιοψία. Αυτή θα υποδείξει με βεβαιότητα αν τα παραπάνω ευρήματα είναι αξιοσημείωτα και αν ο όγκος είναι κακοήθης [11].

Στο σχήμα 1-1 φαίνεται η αξονική τομογραφία θώρακος ασθενούς με καρκίνο του πνεύμονα. Στις κάτω 2 εικόνες παρουσιάζεται ο όγκος σε 3D. Παρατηρείται ότι δεν είναι ακριβώς σφαιρικός γι' αυτό γίνεται λόγος για την μέγιστη διάμετρο (υπάρχουν και άλλες μικρότερες λόγω μη τέλειαι σφαίρας). Η μέγιστη διάμετρος του συγκεκριμένου όγκου είναι 27.3 mm [12].



Σχήμα 1-1 Αξονική τομογραφία θώρακος - καρκίνος πνεύμονα [12]

### 1.3 Αντιμετώπιση Καρκίνου

Οι κύριοι τρόποι αντιμετώπισης του καρκίνου είναι η χημειοθεραπεία, η ραδιοθεραπεία, η χειρουργική αφαίρεσή του, η ανοσοθεραπεία, η γονιδιακή θεραπεία και η νανοϊατρική [13]. Παρόλο που από την αρχαιότητα οι επιστήμονες είχαν ασχοληθεί με την αντιμετώπιση του καρκίνου, η μεγάλη τομή έγινε στον 20<sup>ο</sup> αιώνα, όποτε και χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά χημειοθεραπεία και ραδιοθεραπεία. Παλιότερα, ως αντιμετώπιση υπήρχε μόνο η χειρουργική αφαίρεση, αλλά υπήρχε η γνώση ότι και να αφαιρεθεί ο όγκος μπορεί να αναπτυχθεί πάλι αλλού [1].

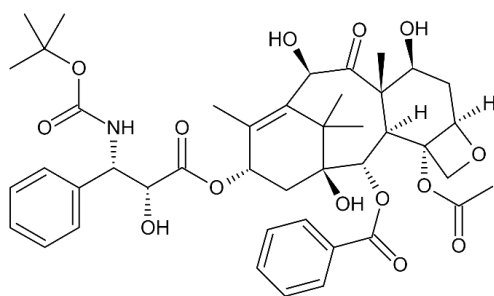
#### 1.3.1 Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία παρουσιάζει όλο και αυξανόμενο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια. Η χημειοθεραπεία είναι η χρήση φαρμάκων που έχει εκλεκτικό στόχο την αντιμετώπιση του καρκίνου. Συνήθως τα φάρμακα αυτά αποτρέπουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Αυτό μπορεί να γίνει καταστρέφοντας το DNA ή διαταράσσοντας τις μιτωτικές ατράκτους που είναι απαραίτητες για τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Η χημειοθεραπεία συνήθως δεν εξαλείφει τον όγκο αλλά τον μειώνει με αποτέλεσμα να επιμηκύνεται η διάρκεια ζωής του ασθενούς [8], [14].

Χρήσιμες στην αντιμετώπιση του καρκίνου έχουν αναδειχθεί αρκετές χημικές ουσίες. Περίπου 135 μικρά μόρια και 10 προφάρμακα έχουν αποδεδειγμένη δράση. Τα προφάρμακα είναι ουσίες ανενεργές που όταν φτάσουν στον στόχο τους ενεργοποιούνται και παράγουν φαρμακευτική δράση. Για αυτές τις ουσίες υπάρχουν δεδομένα όπως η κατάλληλη δοσολογία και κινητικές παράμετροι, όπως για παράδειγμα ο χρόνος ημιζωής,  $t_{1/2}$  [15]. Συνήθως τα φάρμακα χορηγούνται ενδοφλέβια και λιγότερες φορές από το στόμα. Έτσι αυξάνεται η βιοδιαθεσιμότητα [14].

Η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων δεν είναι η ίδια για όλους τους ασθενείς και για όλους τους τύπους καρκίνου. Κάποιοι τύποι καρκίνου, όπως ο καρκίνος του πνεύμονα, φέρνουν αντίσταση στα φάρμακα από την αρχή. Κάποιοι άλλοι, όπως ο καρκίνος του μαστού, δέχονται θετικά το φάρμακο στην αρχή και αντιδρούν στη συνέχεια. Αυτή η αντίσταση μπορεί να οφείλεται σε ποικίλους παράγοντες, όπως παραδείγματος χάριν λόγω ανάπτυξης αγγειακού συστήματος γύρω από τον αναπτυσσόμενο όγκο (vascular tumor), που εξασφαλίζει αυξημένη μεταφορά θρεπτικών σε αυτόν [14].

Μια ουσία που χρησιμοποιείται ευρέως στη χημειοθεραπεία είναι η δοσεταξάλη. Η ουσία αυτή είναι μια σχεδόν λευκή σκόνη με μοριακό βάρος σε άνυδρη μορφή ίσο με 807.9 g/mol. Ο μοριακός της τύπος είναι ο  $C_{43}H_{53}NO_{14}$ . Είναι φωτοευαίσθητη, φυλάσσεται σε σκουρόχρωμα δοχεία όπου μπορεί να διατηρηθεί ως 12 - 15 μήνες. Ανήκει στην γενικότερη κατηγορία οργανικών ενώσεων των ταξανών. Στις ταξάνες εκτός από το docetaxel ανήκουν και τα paclitaxel, cabazitaxel και abraxane [16], [17]. Ο συντακτικός της τύπος φαίνεται στο σχήμα 1-2.



Σχήμα 1-2 Χημική δομή docetaxel

Η δοσεταξάλη παρουσιάζει πολύ καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση πολλών τύπων καρκίνου, κυρίως του μαστού, του πνεύμονα, του στομάχου, του προστάτη και της κεφαλής και τραχήλου της μήτρας. Η δοσολογία κυμαίνεται μεταξύ 5 και 145 mg / m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος. Μια συνήθης δοσολογία είναι 100 mg/m<sup>2</sup> κάθε 3 εβδομάδες. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι με μία μικρότερη δόση των 40 mg/m<sup>2</sup> σε εβδομαδιαία βάση μπορεί να παρατηρηθούν καλύτερα αποτελέσματα. Η χορήγησή της γίνεται με έγχυση και απαιτείται περίπου 1 ώρα. Η συγκέντρωση που προκαλεί 50% αναστολή (IC<sub>50</sub>) είναι 0.5 nM. Το IC<sub>50</sub> είναι η συγκέντρωση του φαρμάκου που στο 50% των περιπτώσεων των *in vitro* δοκιμών προκαλεί αναστολή της βιολογικής διεργασίας του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων [16], [18], [19].

Η χημειοθεραπεία είναι μια βαριά θεραπεία με αρκετές και σοβαρές παρενέργειες σε αρκετούς ασθενείς. Περίπου το 66% χάνει τα μαλλιά του, το 46% παρατηρεί μεταβολή στη γεύση του, το 67% παρατηρεί ναυτία, το 56% κουράζεται περισσότερο, και το 35% καταλαβαίνει αλλαγή στην οσμή του. Πέρα από τα βασικά ιατρικά προβλήματα που μπορεί να προκαλέσει η χημειοθεραπεία, προσβάλλει και την ψυχολογία του ασθενούς και δυσκολεύει την καθημερινότητά του (εργασία και κοινωνική ζωή). Αρκετοί ασθενείς είναι αναγκασμένοι να διανύουν μεγάλες αποστάσεις για να φτάσουν σε κέντρο που κάνει χημειοθεραπεία. Τέλος, πρέπει να αναφερθεί η τοξικότητα των φαρμάκων, ιδιαίτερα αν καταναλώνονται σε μεγάλες δοσολογίες και για μεγάλο χρονικό διάστημα. Το docetaxel μπορεί να προκαλέσει ουδετεροπενία, λευκοπενία, νευρολογικές τοξικές επιδράσεις, διάρροια, αλωπεκία, εξασθένηση και ναυτία [20]-[22].

### 1.3.2 Ραδιοθεραπεία

Ραδιοθεραπεία είναι η θεραπεία κατά την οποία χρησιμοποιείται ραδιενέργεια υψηλής ενέργειας για να εξαλείψει ή να περιορίσει καρκινικούς όγκους. Χρησιμοποιούνται ακτίνες Χ, γ, νετρόνια ή πρωτόνια για αυτόν τον σκοπό. Η ιονίζουσα ακτινοβολία καταστρέφει το DNA και άλλους μηχανισμούς που βοηθούν στον πολλαπλασιασμό των όγκων. Περίπου στους μισούς ασθενείς με καρκίνο μπορεί να αυξηθεί το προσδόκιμο και να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής με ραδιοθεραπεία [23].

Η ακτινοβολία μετριέται σε Grays (Gy), όπου 1 Gy ισούται 1 Joule απορροφουμένης ενέργειας ανά kg ιστού. Μια συνήθης δοσολογία είναι 50 Gy σε 25 ισομοιρασμένες δόσεις. Έχουν αναφερθεί δόσεις 25 – 70 Gy σε 5 – 35 δόσεις αντίστοιχα. Συνήθως οι συνεδρίες λαμβάνουν χώρα τις καθημερινές και υπάρχει κενό τα σαββατοκύριακα [23].

Η ραδιοθεραπεία γίνεται με διάφορους τρόπους. Χρησιμοποιώντας:

- *εξωτερική πηγή EBRT (external beam radiotherapy)*. Είναι ο πιο συχνός τρόπος χορήγησης. Χορηγείται με χρήση γραμμικού επιταχυντή (linear accelerator). Χρησιμοποιούνται συνήθως ακτίνες Χ, οι οποίες μπορούν να διεισδύουν σε βάθος στους ιστούς του σώματος. Μερικές φορές χρησιμοποιούνται και ηλεκτρόνια (συνήθως για τους καρκίνους του δέρματος) [23], [24].
- *εσωτερική πηγή ή με μεσολαβητή (brachytherapy ή interventional radiotherapy - IRT)*. Χρησιμοποιούνται καθετήρες, θεραπευτικά εμφυτεύματα, μέσα ή δίπλα από τον όγκο. Μέσα σε αυτούς τοποθετούνται μία ή περισσότερες πηγές ακτινοβολίας για να σκοτώσει τα καρκινικά κύτταρα. Το μεγάλο πλεονέκτημα αυτής της τεχνικής είναι ότι μπορεί να χρησιμοποιηθούν μεγαλύτερες δόσεις ακτινοβολίας καθώς αυτή θα πάει σχεδόν αποκλειστικά σε κακοήθη κύτταρα [23], [25].
- *ραδιοϊσότοπα*. Μόνο λίγα ραδιοϊσότοπα έχουν θεραπευτική δράση καθώς τα περισσότερα καταστρέφονται αρκετά γρήγορα. Χρησιμοποιούνται ελάχιστες φορές κυρίως λόγω της δυσκολίας υπολογισμού της κατάλληλης δόσης. Ωστόσο και αυτή η τεχνική έχει το θετικό ότι στοχεύει απευθείας τον όγκο [23], [26].

Όπως κάθε θεραπεία, έτσι και η ραδιοθεραπεία παρουσιάζει μειονεκτήματα και παρενέργειες. Καταρχάς, μετά από κάποια χρόνια (εξαρτάται από τον τύπο καρκίνου και τον ασθενή) από τη ραδιοθεραπεία επανεμφανίζεται καρκίνος, ο οποίος κάποιες φορές είναι μεγαλύτερου μεγέθους και πιο επικίνδυνος από τον αρχικό. Βέβαια, ο χρόνος ζωής του ασθενούς παρατείνεται καθώς και τα χρόνια που ζει χωρίς σοβαρά συμπτώματα. Η ραδιοθεραπεία αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ωστόσο το ρίσκο να πεθάνει κάποιος ασθενής απευθείας από τη ραδιοθεραπεία είναι μικρός, μόλις 15 στο εκατομμύριο. Αυτοί συμβαίνουν κυρίως κατά την λεγόμενη μεταγενέστερη τοξικότητα. Κατά την αρχική τοξικότητα, δηλαδή αυτή των πρώτων εβδομάδων, δεν παρατηρούνται μη αναστρέψιμα προβλήματα. Τέλος, η ραδιοθεραπεία καταστρέφει και τα υγιή κύτταρα και προκαλεί χρόνιες φλεγμονές [24], [27].

### 1.3.3 Λοιποί τρόποι αντιμετώπισης

Παρακάτω αναφέρονται λίγα στοιχεία για κάποιους άλλους τρόπους αντιμετώπισης του καρκίνου.

- Χειρουργική αφαίρεση: Αποτελεί την παλαιότερη τεχνική αντιμετώπισης του καρκίνου. Ολοκληρωμένα χειρουργεία καρκίνου γίνονται από τον 1<sup>ο</sup> αιώνα μ.Χ.. Κατά το χειρουργείο αφαιρούνται ο όγκος και τα υγιή κύτταρα γύρω από αυτόν ώστε να μειωθούν οι πιθανότητες εξάπλωσής του. Οι σύγχρονοι ιατροί έχουν το πλεονέκτημα της απεικόνισης που τους δίνει η αξονική τομογραφία και τους επιτρέπει να αφαιρούν το κομμάτι που χρειάζεται. Τα τελευταία 50 χρόνια η πιθανότητα θανάτου από χειρουργείο κατά του καρκίνου έχει μειωθεί από 6% σε περίπου 1%. Σε αυτό βοηθάει και η λαπαροσκοπική επέμβαση κατά την οποία γίνονται μικρότερες τομές. Αρκετές φορές χορηγείται χημειοθεραπεία πριν το χειρουργείο (neo adjuvant chemotherapy) ώστε να συμκρυνθεί ο όγκος και να είναι πιο εύκολη η εγχείριση [28].
- Ανοσοθεραπεία: Χρησιμοποιούνται συστήματα του ανοσοποιητικού για τη θεραπεία ασθενειών όπως ο καρκίνος. Αυτά μπορεί να είναι αντισώματα (antibodies – Abs), κυτοκίνες (ομάδα πεπτιδίων) και δενδριτικά κύτταρα. Η ανοσοθεραπεία μπορεί επίσης να περιλαμβάνει εμβόλια για την πρόληψη των όγκων [13].
- Γονιδιακή ιατρική: Η θεραπεία αυτή είναι σε πρώιμο στάδιο ακόμα και στοχεύει κυρίως την αγγειογένεση. Τα γονίδια μπορεί να οδηγήσουν τα καρκινικά σε απόπτωση ή να βοηθήσουν τα φάρμακα της χημειοθεραπείας. Τα γονίδια επίσης μπορεί να είναι ογκοσταλτικά, δηλαδή να πάρουν τη θέση του όγκου. Τέλος, υπάρχει η δυνατότητα να βοηθήσουν στην ανοσοθεραπεία «προετοιμάζοντας» τον οργανισμό να τη δεχτεί και να αναγνωρίσει πιο εύκολα τα ανοσοκύτταρα [13], [29].
- Θεραπεία με νανοσωματίδια: Τα νανοσωματίδια έχουν το πλεονέκτημα ότι μεταφέρουν τη θεραπευτική δόση ακριβώς στον στόχο και την αποδεσμεύουν με τον κατάλληλο σύμφωνα με την φαρμακοκινητική τρόπο. Επίσης έχουν μικρό μέγεθος και μπορούν να διεισδύουν στα κύτταρα και να περνάνε τους φραγμούς των κυττάρων. Έτσι περιορίζονται οι παρενέργειες της χημειοθεραπείας [13].

## 2. Υπολογιστικά μοντέλα ανάπτυξης όγκων

Η μαθηματική μοντελοποίηση είναι αξιόπιστο εργαλείο που ελέγχει υποθέσεις, επιβεβαιώνει πειράματα (και επιβεβαιώνεται από αυτά) και προσομοιώνει δυναμικές περιπλοκών συστημάτων χωρίς μεγάλες οικονομικές και χρονικές απαιτήσεις, όπως συμβαίνει σε εργαστηριακές μελέτες [30].

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί διάφορα μοντέλα που προβλέπουν την ανάπτυξη καρκινικών όγκων. Οι προσομοιώσεις επιτρέπουν την μελέτη βιολογικών συστημάτων με μεγάλη ακρίβεια, χαμηλό κόστος και χωρίς την ταλαιπωρία ασθενών. Η μεγάλη συνεισφορά των υπολογιστικών μοντέλων εντοπίζεται κυρίως στο ότι μπορεί να προβλέπει τα αποτελέσματα από τις διάφορες θεραπείες που μπορούν να εφαρμοστούν, χωρίς να εφαρμοστεί κάποια θεραπεία που τελικά δεν θα είχε τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα. Περίπου το 5% των δημοσιεύσεων που αναφέρονται στον καρκίνο είναι αυτές που χρησιμοποιούν υπολογιστικά εργαλεία. Όλες οι προσομοιώσεις βασίζονται σε ένα μικρο-περιβάλλον που δημιουργούν τα κύτταρα και οι ιστοί, όπως η διάχυση οξυγόνου, θρεπτικών συστατικών και φαρμάκου. Τα μοντέλα συνήθως ξεκινούν με ένα καρκινικό κύτταρο και φτάνουν στο σημείο που ο όγκος αναπτύσσεται ανεξέλεγκτα [31]–[33].

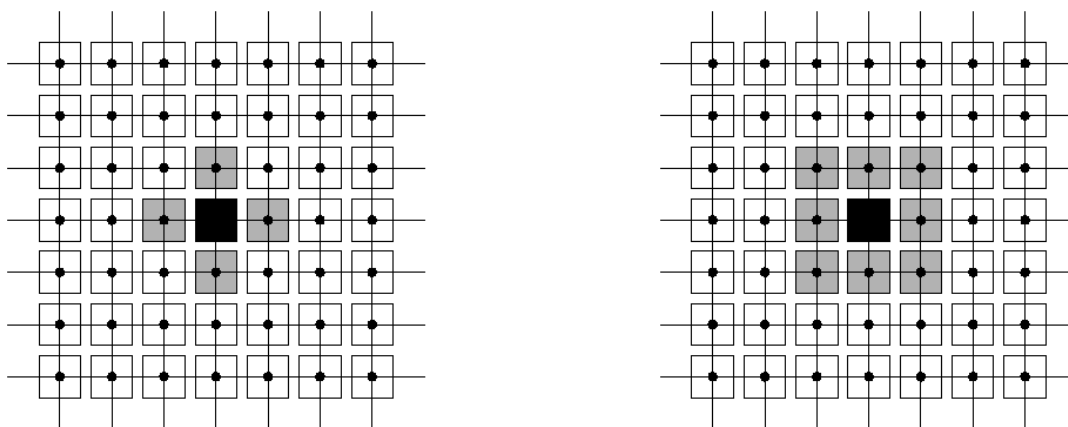
Τα μοντέλα αυτά χωρίζονται σε 3 κύριες κατηγορίες: τα διακριτά (discrete), τα συνεχή και τα υβριδικά [34].

### 2.1 Διακριτά μοντέλα

Στα διακριτά ή πλεγμικά μοντέλα κάθε κύτταρο εκλαμβάνεται σαν ξεχωριστή μονάδα. Σε κάθε βήμα χρόνου κάθε κύτταρο (διακριτό χωρίο) αποφασίζεται αν θα μεταναστεύσει ή θα πολλαπλασιαστεί σε κάποια γειτονική θέση ή αν θα πεθάνει. Σε κάθε βήμα χρόνου η παραπάνω απόφαση θα είναι μοναδική για κάθε κύτταρο (διακριτές καταστάσεις). Επιπλέον, εμφανίζεται διακριτή δυναμική, δηλαδή σε κάθε χρονικό βήμα ανανεώνονται ταυτόχρονα όλες οι καταστάσεις των κυττάρων σε όλες τις θέσεις. Η απόφαση για το τι θα κάνει κάθε κύτταρο διέπεται από τους τοπικούς κανόνες, αιτιοκρατικούς ή με βάση πιθανότητες, και υπάρχει αλληλεπίδραση μόνο με γειτονικά κύτταρα. Τέλος παρατηρείται ομοιογένεια καθώς όλα τα κύτταρα διέπονται από ακριβώς τους ίδιους νόμους σε κάθε επανάληψη. Ωστόσο, στα αποτελέσματα των μοντέλων φαίνεται η ανομοιογένεια που υπάρχει στην κυτταρική ανάπτυξη καθώς κάθε κύτταρο αλληλεπιδρά μόνο με τα γειτονικά του και έτσι μπορεί σε μία επανάληψη να παρατηρηθούν πολύ περισσότεροι πολλαπλασιασμοί και μάλιστα προς την ίδια κατεύθυνση. Έτσι ο όγκος αναπτύσσεται ανεξέλεγκτα, καθώς σε κάποιες επαναλήψεις μπορεί νέα κύτταρα να δημιουργηθούν μόνο προς μία κατεύθυνση [32], [33].

Γενικά, τα διακριτά μοντέλα είναι εύκολα στον προγραμματισμό καθώς κάθε κύτταρο έχει συγκεκριμένες επιλογές για το τι θα κάνει και μπορεί να πάει σε συγκεκριμένες θέσεις. Είναι ευκολότερο να αντικατασταθούν οι φυσικοί νόμοι από κανόνες κινητικότητας των καρκινικών κυττάρων. Βέβαια αυτό έχει το μειονέκτημα ότι ο όγκος δεν αναπτύσσεται ομαλά. Γι' αυτό το πλέγμα πρέπει να είναι αρκετά πυκνό. Έτσι όμως αυξάνεται ο υπολογιστικός χρόνος. Ένα επιπλέον μειονέκτημα εντοπίζεται στη δυσκολία της παραμετροποίησης και είναι δύσκολο από αυτές τις μεθόδους να παραχθούν ακριβή ποσοτικά αποτελέσματα [31], [35].

Ως γειτονικά σημεία μπορεί να θεωρηθούν ή τα 4 διπλανά (πάνω, κάτω, δεξιά, αριστερά) είτε τα 8 διπλανά (επιπλέον πάνω δεξιά, πάνω αριστερά, κάτω δεξιά, κάτω αριστερά). Η γειτνίαση με τα 4 ονομάζεται von Neumann neighborhood ενώ με τα 8 Moore neighborhood. Οι 2 αυτοί τύποι γειτνίασης φαίνονται στο Σχήμα 2-1 [33].



Σχήμα 2-1 Τύποι γειτονικών θέσεων. (αριστ.) von Neumann, (δεξιά) Moore

Υπάρχουν διάφορες προσομοιώσεις που χρησιμοποιούν διακριτά μοντέλα για την ανάπτυξη καρκινικού όγκου. Οι πιο κύριες από αυτές είναι: τα κυτταρικά αυτόματα [9], [10], [31], [36], μέθοδοι πλέγματος Boltzmann [37], agent based μέθοδοι [38], οι εκτεταμένες Potts [39], και οι στοχαστικές (συνδυασμός αλυσίδας Markov και εξισώσεων Fokker - Planck) [40]. Μία κατηγοριοποίηση μπορεί να γίνει ανάλογα με τον τύπο πλέγματος. Κάποια μοντέλα χρησιμοποιούν απλό τετραγωνικό (ένα κύτταρο σε κάθε θέση), άλλα πολυδιαμερισματικό τετραγωνικό (πολλαπλά κύτταρα σε κάθε θέση), άλλα εξαγωνικό (κάθε θέση γειτονεύει με 6 θέσεις και τα σημεία επαφής τους είναι ισομήκη) και τα Potts μοντέλα στα οποία κάθε κύτταρα μπορεί να βρίσκεται σε παραπάνω από μία γειτονικές θέσεις. Υπάρχει η δυνατότητα επίσης το μέγεθος του πλέγματος να αυξάνεται με τον χρόνο. Αυτό είναι πιο ρεαλιστικό από βιολογικής σκοπιάς αλλά δυσκολότερο να εφαρμοσθεί υπολογιστικά [31], [35].

Στα κυτταρικά αυτόματα, η απόφαση για το τι θα κάνει κάθε κύτταρο σε κάθε επανάληψη (πολλαπλασιασμός, μετανάστευση, νέκρωση) αποφασίζεται από τις πιθανότητες πραγματοποίησης ενός συμβάντος. Είναι δύσκολο να διατυπωθεί κανόνας που να μην παραβιάζει την βιολογία για το πού θα πάει ένα κύτταρο. Συνήθως επιλέγεται από τον αριθμό των κυττάρων που βρίσκονται στις γειτονικές θέσεις. Επίσης στον πολλαπλασιασμό αν έχουμε σταθερό πλέγμα από τη μία επανάληψη στην άλλη έχουμε τον διπλάσιο όγκο κυττάρων κάτι το οποίο δεν ισχύει στην πραγματικότητα [31].

Στα καρκινικά κύτταρα, σε αντίθεση με τα υγιή, η νέκρωση και ο πολλαπλασιασμός δεν βρίσκονται σε ισορροπία, με αποτέλεσμα να αναπτύσσονται πιο γρήγορα απ' ό,τι πεθαίνουν. Ένας αναγγειακός όγκος όπως ήδη αναφέρθηκε αναπτύσσεται από τα θρεπτικά που έρχονται από τα γειτονικά αγγεία. Έτσι προβλέπεται να παρουσιάζει ακτινική συμμετρία. Συνήθως στο κέντρο των όγκων αυτών δημιουργείται νεκρωτικός πυρήνας λόγω της μικρής συγκέντρωσης θρεπτικών. Η εξωτερική στρώση αποτελείται από κύτταρα που συνήθως πολλαπλασιάζονται λόγω της πληθώρας θρεπτικών και η ενδιάμεση στρώση που αποτελείται από καρκινικά που δεν πεθαίνουν με μεγαλύτερο ρυθμό από αυτόν που πολλαπλασιάζονται. Έτσι, ο όγκος αναπτύσσεται, αυξάνοντας την ακτίνα των παραπάνω 3 ζωνών [9], [10]

## 2.2 Συνεχή Μοντέλα

Στα συνεχή μοντέλα μελετάται το πρόβλημα μακροσκοπικά. Οι όγκοι θεωρούνται ως ομάδες από πολλά κύτταρα και περιγράφονται από την πυκνότητα ή το κλάσμα όγκου ενός πολυφασικού μίγματος. Οι κανόνες στα συνεχή μοντέλα αναφέρονται σε σύνολο κυττάρων μιας περιοχής και όχι σε κάθε κύτταρο ξεχωριστά. Αυτό έχει το πλεονέκτημα ότι οι υπολογισμοί γίνονται πολύ πιο γρήγορα σε σχέση με τα διακριτά μοντέλα, αλλά τα αποτελέσματα δεν είναι τόσο ακριβή διότι δεν βασίζονται σε κάθε κύτταρο ξεχωριστά. Βέβαια έχουν το πλεονέκτημα ότι εξετάζουν τον ιστό σαν σύνολο. Χρησιμοποιούνται εξισώσεις διάχυσης και συναγωγής. Άλλο βασικό τους πλεονέκτημα είναι ότι απαιτούν μικρό αριθμό παραμέτρων [7], [30], [31].

Τα συνεχή μοντέλα μπορούν να χωριστούν σε 2 κατηγορίες: τα ομογενή και τα ετερογενή. Στα ομογενή μοντέλα όλα τα καρκινικά κύτταρα συμπεριφέρονται με τον ίδιο τρόπο. Τα ομογενή μοντέλα δημιουργούνται από προσαρμογή παραμέτρων σε δεδομένα. Το απλούστερο ομογενές μοντέλο είναι το εκθετικό:

$$\frac{dN}{dt} = k * N, \quad N(t = 0) = N_0, \quad (2.1)$$

όπου  $N$  τα καρκινικά κύτταρα,  $N_0$  τα αρχικά καρκινικά και  $k > 0$  ο ρυθμός πολλαπλασιασμού τους.

Τα ετερογενή μοντέλα χωρίζονται σε 2 υποκατηγορίες: τα μοντέλα με δομημένη αναπαράσταση συναρτήσεων και τα χωρο-χρονικά. Στην πρώτη υποκατηγορία τα κύτταρα χωρίζονται σε ομάδες (αυτά που θα πολλαπλασιαστούν, αυτά που θα μείνουν ως έχουν ή αυτά που πεθαίνουν) ανάλογα με την κινητική τους. Η τελευταία επηρεάζεται από τις περιβαλλοντικές συνθήκες. Τα χωροχρονικά ετερογενή μοντέλα δείχνουν την εξάρτηση των αλλαγών στους διάφορους κυτταρικούς τύπους σε συνάρτηση με τον χώρο και τον χρόνο [30].

Η επίλυση αυτών των μοντέλων βασίζεται στην επίλυση ισοζυγίων μάζας. Σε κάθε φάση επιλύονται αυτά τα ισοζύγια. Οι φάσεις μπορεί να είναι τα υγιή κύτταρα, τα καρκινικά κύτταρα, και τα κύτταρα που συνιστούν τα αγγεία. Το σύνολο των διαφορών μεταξύ 2 επαναλήψεων πρέπει να ισούται με το 0 αν γίνει η παραδοχή του κλειστού συστήματος (ούτε εισέρχεται ούτε εξέρχεται μάζα). Δηλαδή, αν γίνει πολλαπλασιασμός τα καρκινικά θα είναι +1 και τα υγιή -1 [7].

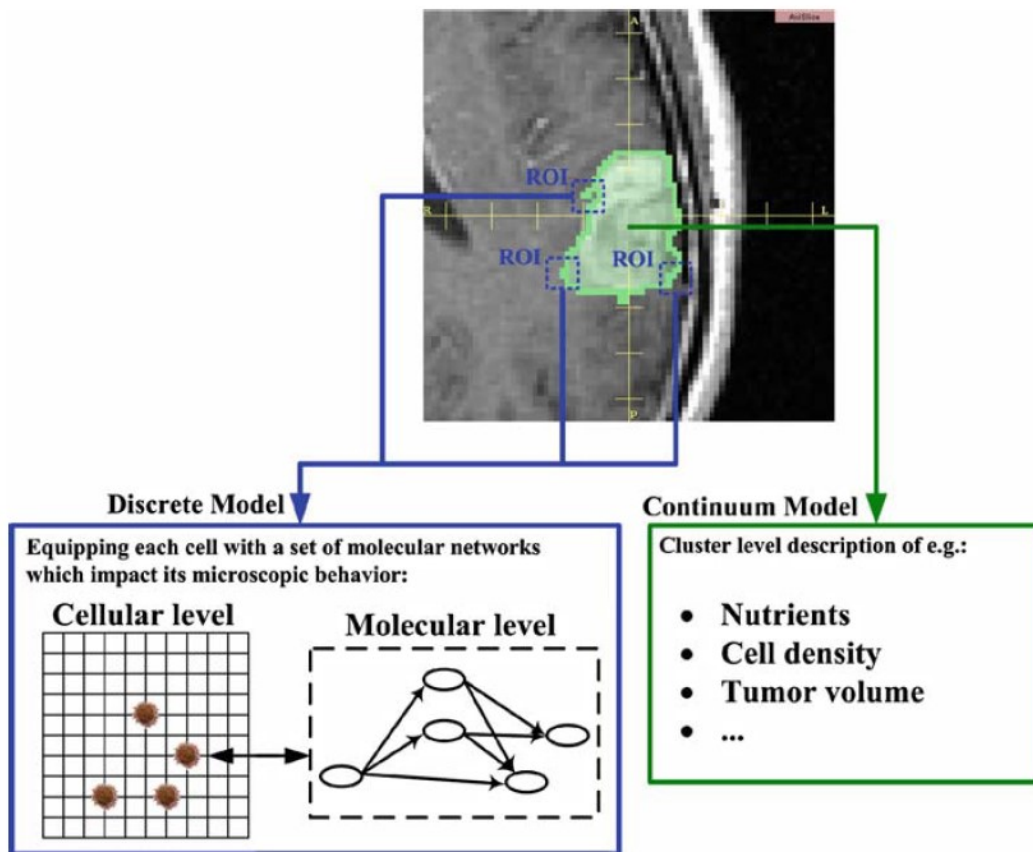
Στα συνεχή μοντέλα μόνο ο χρόνος και οι χωρικές διαστάσεις είναι οι ανεξάρτητες μεταβλητές. Η χρονική ολοκλήρωση γίνεται σε διακριτές χρονικές στιγμές. Όπως και στα διακριτά μοντέλα, έξω από τον όγκο υπάρχουν θρεπτικά που μεταφέρονται στο εσωτερικό του κυρίως μέσω διάχυσης. Επίσης ομοίως με τα διακριτά μοντέλα, τα κύτταρα πεθαίνουν σε συνθήκες έλλειψης θρεπτικών. Αυτό στα διακριτά μοντέλα θα φανεί αναλυτικότερα στο επόμενο κεφάλαιο από τις εξισώσεις [7], [41].



### 2.3 Υβριδικά Μοντέλα

Τα υβριδικά μοντέλα συνδυάζουν τα διακριτά και τα συνεχή. Από το διακριτό μέρος τους χρησιμοποιούνται οι εξισώσεις που αναφέρονται σε κάθε κύτταρο ξεχωριστά και από το συνεχές οι εξισώσεις που περιγράφουν διεργασίες του κυτταρικού περιβάλλοντος, όπως η διάχυση των θρεπτικών [34].

Γενικά τα διακριτά μοντέλα προσομοιώνουν μικρής κλίμακας όγκους καθώς, πέρα απ' το ότι είναι αργά υπολογιστικά, δεν δέχονται αληθινά δεδομένα και λειτουργούν μονάχα με βιολογικές συμπεριφορές δίχως να εξετάζουν το εξωκυττάριο περιβάλλον. Σε αντίθεση, τα συνεχή μοντέλα προβλέπουν καλύτερα μεγάλης έκτασης όγκους αλλά αδυνατούν να προβλέψουν σωστά την συμπεριφορά ενός κυττάρου. Τα υβριδικά μοντέλα συνδυάζουν τα προτερήματα των 2 παραπάνω μοντέλων. Αυτά χρησιμοποιούν διακριτά μοντέλα όπου είναι απαραίτητη η μεγάλη ακρίβεια σε επίπεδο κυττάρου, δηλαδή κυρίως στα σύνορα του όγκου, και συνεχή μοντέλα και πολλά κλινικά δεδομένα στα υπόλοιπα σημεία ώστε να δίνουν γρήγορα και αξιόπιστα αποτελέσματα. Βέβαια, όπως είναι λογικό, ο αλγόριθμος ενός υβριδικού μοντέλου είναι πιο περίπλοκος. Για να γίνει αυτός ο τύπος μοντέλων πιο κατανοητός παρατίθεται το σχήμα 2-2. Φαίνεται ότι στις θέσεις (στα σύνορα) που υποδεικνύονται με ROI χρησιμοποιείται διακριτό μοντέλο, ενώ στο μεγαλύτερο κομμάτι που απεικονίζεται με πράσινο χρώμα εφαρμόζεται συνεχές [36].



Σχήμα 2-2 Παράδειγμα ανάπτυξης όγκου με υβριδικό μοντέλο [36]

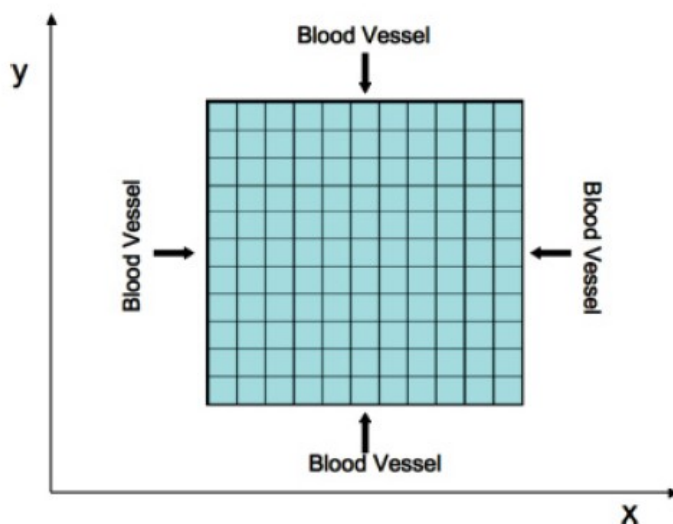
### 3. Υπολογιστική Υλοποίηση σε 2D

Σε αυτό το κεφάλαιο περιγράφεται η υπολογιστική πορεία, οι αλγόριθμοι, για την ανάπτυξη του καρκινικού όγκου χωρίς καμία θεραπεία, με χημειοθεραπεία, με ραδιοθεραπεία και με συνδυασμό των 2 θεραπειών. Χρησιμοποιούνται οι κανόνες του κυτταρικού αυτομάτου.

#### 3.1 Βασικό μοντέλο ανάπτυξης αναγγειακού όγκου

##### 3.1.1 Υπολογιστικό Χώριο

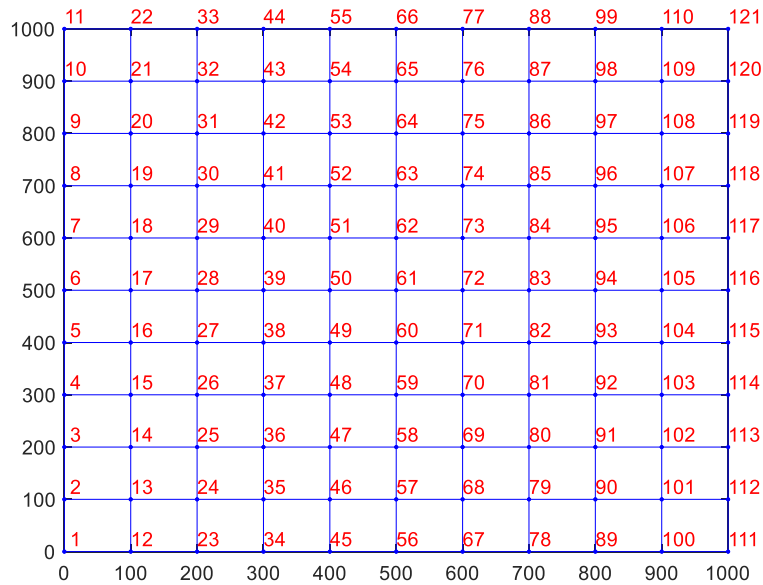
Το χώρο  $\Omega$  που εντοπίζεται ο υπό μελέτη ιστός είναι τετραγωνικό. Τον ιστό περιβάλλουν αιμοφόρα αγγεία τα οποία τον τροφοδοτούν με θρεπτικά συστατικά. Αυτό φαίνεται καλύτερα στο Σχήμα 3-1 [9].



Σχήμα 3-1 Το χώρο  $\Omega$  που αναπαριστά τον ιστό. Ο ιστός περιβάλλεται από αιμοφόρα αγγεία

Για το χώρο  $\Omega$  ισχύει ότι  $\Omega = [0, L_x] \times [0, L_y]$ . Καθώς το χώρο είναι τετραγωνικό,  $L_x = L_y = 1001$ . Όπως έχει ήδη αναφερθεί τα κυτταρικά αυτόματα ανήκουν στα διακριτά μοντέλα. Σε κάθε διεύθυνση υπάρχουν 1002 κόμβοι,  $n_x = n_y = 1002$ . Αυτός ο αριθμός επιλέγεται τόσο ώστε η απόσταση του κάθε κόμβου με τον διπλανό του στην ίδια διεύθυνση να είναι ίση με την μονάδα,  $dx = dy = \frac{L_x}{n_x-1} = \frac{L_y}{n_y-1} = 1$ . Έτσι οι υπολογισμοί θα γίνονται πιο γρήγορα και δεν θα παρατηρηθούν σφάλματα στρογγύλευσης (round-off errors) στο Matlab. Το παραπάνω μέγεθος πλέγματος είναι περίπου 1-10 φορές μεγαλύτερο από το μέγεθος ενός κυττάρου (10 - 20  $\mu\text{m}$ ) [9].

Η αρίθμηση των κόμβων γίνεται από κάτω προς τα πάνω και από αριστερά προς τα δεξιά. Αυτό μπορεί να φανεί καθαρότερα στο σχήμα 3-2, όπου για να είναι ευδιάκριτο το σχήμα  $L_x = L_y = 1000$  και  $n_x = n_y = 11$ .



Σχήμα 3-2 Αρίθμηση κόμβων ιστού με  $L_x=L_y=100$  και  $n_x=n_y=11$

### 3.1.2 Επίλυση εξισώσεων διάχυσης των θρεπτικών

Τα θρεπτικά είδη διαχέονται μέσα στον ιστό ακολουθώντας τις παρακάτω μερικές διαφορικές εξισώσεις (3.1-3.2) [9].

$$\frac{\partial N}{\partial t} = D_N * \nabla^2 N - k_1 * H * N - k_2 * T * N, \quad (3.1)$$

$$\frac{\partial M}{\partial t} = D_M * \nabla^2 M - k_3 * H * M - k_4 * T * M, \quad (3.2)$$

όπου:

N, M: τα θρεπτικά είδη για την μίτωση και τη βιωσιμότητα αντίστοιχα.

H: τα υγιή κύτταρα

T: τα καρκινικά κύτταρα

$D_N, D_M$ : οι συντελεστές διάχυσης των N, M αντίστοιχα

$k_1, k_2$ : σταθερές ρυθμού κατανάλωσης των θρεπτικών N από τα υγιή και τα καρκινικά κύτταρα

$k_3, k_4$ : αντίστοιχες σταθερές για τα M.

Μπορεί να γίνει η θεώρηση ότι οι σταθερές διάχυσης και ρυθμών κατανάλωσης είναι ίσες για τα δύο είδη θρεπτικών. Επίσης, γίνεται η θεώρηση ότι η σταθερά  $k_2$  είναι ευθέως ανάλογη της  $k_1$ . Άρα οι παραπάνω δύο εξισώσεις διάχυσης (3.1-3.2) μπορούν να γραφούν ως εξής:

$$\frac{\partial N}{\partial t} = D * \nabla^2 N - k_1 * H * N - \lambda_1 * k_1 * T * N, \quad (3.3)$$

$$\frac{\partial M}{\partial t} = D * \nabla^2 M - k_1 * H * M - \lambda_2 * k_1 * T * M, \quad (3.4)$$

όπου  $\lambda_1, \lambda_2$  σταθερές αναλογίας με  $\lambda_1, \lambda_2 \geq 1$

Όσον αφορά στις συνοριακές συνθήκες αυτές είναι απλές τύπου Dirichlet και ισχύει ότι τα θρεπτικά έχουν σταθερή τιμή στα σύνορα, δηλαδή:

$$N(0, y) = N(L_x, y) = N(x, 0) = N(x, L_y) = N_0, \quad (3.5)$$

$$M(0, y) = M(L_x, y) = M(x, 0) = M(x, L_y) = M_0. \quad (3.6)$$

### 3.1.3 Αδιαστατοποίηση

Γίνεται αδιαστατοποίηση του χρόνου, των χωρικών συντεταγμένων και των θρεπτικών N, M.

$$t_{\alpha\delta} = \frac{t}{t_{div}}, \quad x_{\alpha\delta} = \frac{x}{\Delta}, \quad y_{\alpha\delta} = \frac{y}{\Delta}, \quad N_{\alpha\delta} = \frac{N}{N_0}, \quad M_{\alpha\delta} = \frac{M}{M_0}, \quad (3.7)$$

όπου:

$t_{div}$ : ο χρόνος που χρειάζεται ένα κύτταρο για πολλαπλασιασμό

$\Delta$ : η απόσταση 2 κόμβων στην ίδια διεύθυνση (x ή y)

Ο δείκτης «αδ» αφαιρείται χάρην ευκολίας.

Οι διαφορικές εξισώσεις διαμορφώνονται ως εξής:

$$\frac{N_0}{t_{div}} * \frac{\partial N}{\partial t} = D * \frac{N_0}{\Delta^2} * \nabla^2 N - k_1 * H * N_0 * N - \lambda_1 * k_1 * T * N_0 * M, \quad (3.8)$$

$$\frac{M_0}{t_{div}} * \frac{\partial M}{\partial t} = D * \frac{M_0}{\Delta^2} * \nabla^2 M - k_1 * H * M_0 * M - \lambda_2 * k_1 * T * M_0 * M. \quad (3.9)$$

Μετά τις απλοποιήσεις γίνονται:

$$\frac{\Delta^2}{t_{div} * D} * \frac{\partial N}{\partial t} = \nabla^2 N - \frac{k_1 * \Delta^2}{D} * H * N - \lambda_1 * \frac{k_1 * \Delta^2}{D} * T * N, \quad (3.10)$$

$$\frac{\Delta^2}{t_{div} * D} * \frac{\partial M}{\partial t} = \nabla^2 M - \frac{k_1 * \Delta^2}{D} * H * M - \lambda_2 * \frac{k_1 * \Delta^2}{D} * T * M. \quad (3.11)$$

Ορίζοντας:

$$\varepsilon = \frac{\Delta^2}{t_{div} * D}. \quad (3.12)$$

Και  $\alpha^2$  τον αδιάστατο ρυθμό κατανάλωσης θρεπτικών

$$\alpha^2 = \frac{k_1 * \Delta^2}{D}. \quad (3.13)$$

Γίνεται η παραδοχή ότι η διάχυση των θρεπτικών γίνεται πολύ πιο γρήγορα από τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Άρα:

$$\frac{\Delta^2}{D} \ll t_{div} \Rightarrow \varepsilon \cong 0. \quad (3.14)$$

Άρα πρακτικά μπορούν να επιλυθούν οι διαφορικές εξισώσεις σε μόνιμη κατάσταση.

Άρα,

$$\nabla^2 N - \alpha^2 * H * N - \lambda_1 * \alpha^2 * T * N = 0, \quad (3.15)$$

$$\nabla^2 M - \alpha^2 * H * M - \lambda_2 * \alpha^2 * T * M = 0, \quad (3.16)$$

που ισχύουν σε όλο το χωρίο  $\Omega$  εκτός στα σύνορα, όπου ισχύουν οι συνοριακές (3.17-3.18):

$$N(0, y) = N(L_x, y) = N(x, 0) = N(x, L_y) = 1, \quad (3.17)$$

$$M(0, y) = M(L_x, y) = M(x, 0) = M(x, L_y) = 1. \quad (3.18)$$

### Επίλυση εξισώσεων στο Matlab

Η επίλυση των διαφορικών εξισώσεων γίνεται στο Matlab με την μέθοδο των πεπερασμένων διαφορών. Χρησιμοποιούνται οι κεντρικές διαφορές για μεγαλύτερη ακρίβεια. Παρακάτω αναφέρεται μόνο η εξίσωση για τα θρεπτικά N. Ομοίως λύνεται και αυτή για τα M.

Έτσι:

$$\nabla^2 N - \alpha^2 * H * N - \lambda_1 * \alpha^2 * T * N = 0, \quad (3.19)$$

$$\frac{\partial^2 N}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 N}{\partial y^2} - \alpha^2 * H * N - \lambda_1 * \alpha^2 * T * N = 0, \quad (3.20)$$

$$\frac{N_{i+1} - 2N_i + N_{i-1}}{\Delta x^2} + \frac{N_{j+1} - 2N_j + N_{j-1}}{\Delta y^2} - \alpha^2 * H * N_{i,j} - \lambda_1 * \alpha^2 * T * N_{i,j} = 0. \quad (3.21)$$

Ισχύει ότι  $\Delta x = \Delta y$

Για την αρίθμηση των κόμβων ισχύουν τα παρακάτω. Αν ο εξεταζόμενος κόμβος είναι ο i:

- Ο κάτω είναι ο: i-1
- Ο πάνω είναι ο: i+1
- Ο δεξιά είναι ο: i+n<sub>y</sub>
- Ο αριστερά είναι ο: i-n<sub>y</sub>

Άρα:

$$N_{i+n_y} - 2N_i + N_{i-n_y} + N_{i+1} - 2N_i + N_{i-1} - \alpha^2 * H_i * N_i * \Delta x^2 - \lambda_1 * \alpha^2 * T_i * N_i * \Delta x^2 = 0, \quad (3.22)$$

$$N_{i-n_y} + N_{i-1} - (4 + \alpha^2 * H_i * N_i * \Delta x^2 + \lambda_1 * \alpha^2 * T_i * N_i * \Delta x^2) * N_i + N_{i+1} + N_{i+n_y} = 0, \quad (3.23)$$

Ο πίνακας A που θα δημιουργηθεί για να λυθεί το σύστημα

$$A \cdot N = b \quad (3.24)$$

έχει διαστάσεις  $n \times n$ , όπου  $n = n_x * n_y$

Ο πίνακας  $N$  έχει διαστάσεις  $n * 1$ .

Ο πίνακας  $b$  έχει διαστάσεις  $n * 1$ .

Η κύρια διαγώνιος του πίνακα  $A$  αποτελείται από τους συντελεστές του  $N_i$ . Η διαγώνιος ακριβώς δεξιά από την κύρια αποτελείται από τους συντελεστές του  $N_{i+1}$ . Ομοίως προκύπτουν και οι υπόλοιπες 3 διαγώνιοι.

Όπως φαίνεται από την εξίσωση (3.23), η κάθε γραμμή του πίνακα  $A$  περιέχει το πολύ 5 μη μηδενικά στοιχεία. Για παράδειγμα, η 1<sup>η</sup> γραμμή περιέχει 3 μη μηδενικά στοιχεία, τους συντελεστές των  $N_1, N_{1+1}, N_{1+n_y}$ . Άρα πρόκειται για έναν εξαιρετικά αραιό πίνακα, αφού κάθε γραμμή αποτελείται από  $n_y=1002$  στήλες. Γι' αυτόν τον λόγο, προκειμένου να γίνονται πιο γρήγορα οι επιλύσεις του γραμμικού συστήματος και η δημιουργία του πίνακα  $A$ , ο  $A$  κατασκευάζεται ως αραιός πίνακας στο Matlab με την εντολή `spdiags`.

Ο πίνακας  $b$  είναι μηδενικός παντού, εκτός από τους κόμβους που βρίσκονται στα σύνορα.

Οι κόμβοι του κάτω συνόρου έχουν αρίθμηση:  $1:n_y$

Οι κόμβοι του πάνω συνόρου έχουν αρίθμηση:  $n_y:n_y + n$

Οι κόμβοι του δεξιά συνόρου έχουν αρίθμηση:  $(n_x - 1) * n_y + 1:n$

Οι κόμβοι του αριστερά συνόρου έχουν αρίθμηση:  $1:n_y$

Οι γραμμές του πίνακα  $A$  που αντιστοιχούν στους κόμβους των συνόρων είναι μηδενικές εκτός από τα στοιχεία της κύριας διαγωνίου που είναι μονάδα. Αυτό γίνεται διότι έχουμε συνοριακές τύπου Dirichlet και σε αυτά τα σημεία ξέρουμε ακριβώς την τιμή.

Έτσι το διάνυσμα  $b$  στις γραμμές που αντιστοιχούν σε κόμβους συνόρου έχει τιμή 1 (συνοριακή μετά τη αδιαστατοποίηση). Ορίζεται αραιό (sparse) διάνυσμα.

Η επίλυση του γραμμικού συστήματος γίνεται χρησιμοποιώντας το backslash `\` του Matlab. Δηλαδή  $N = A \setminus b$ . (3.25)

Στην εργασία αυτή εφαρμόζονται οι τιμές,  $\lambda_1 = \lambda_2 = 25$  και  $\alpha = \frac{1}{L_x}$ .

### 3.1.4 Πιθανότητες

Η εξέλιξη ενός καρκινικού όγκου σύμφωνα με το κυτταρικό αυτόματο βασίζεται σε διάφορες πιθανότητες οι οποίες συγκρίνονται με τυχαίους αριθμούς. Η συλλογιστική πορεία φαίνεται καλύτερα στο κεφάλαιο 3.1.5. Σε κάθε επανάληψη συγκρίνονται τυχαίοι αριθμοί με τις υπολογιζόμενες πιθανότητες για πολλαπλασιασμό, νέκρωση και μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων.

### Κυτταρικός Θάνατος

Η πιθανότητα νέκρωσης ενός καρκινικού κυττάρου είναι [9]:

$$P_{nec} = \exp \left[ - \left( \frac{M}{T * \theta_{nec}} \right)^2 \right], \quad (3.26)$$

όπου  $\theta_{nec}$ : παράμετρος νέκρωσης. Σε αυτή την εργασία ορίζεται ίση με 0.05.

Αν το καρκινικό κύτταρο επιλεχθεί για νέκρωση, τότε αυτό πεθαίνει με πιθανότητα ανάλογη του  $P_{nec}$  (εξαφανίζεται, στην θέση που ήταν τα καρκινικά είναι μειωμένα κατά 1) και στη θέση του δημιουργείται νεκρωτικό υλικό.

Γενικά, η πιθανότητα για νέκρωση αυξάνεται όσο αυξάνονται τα καρκινικά σε μία θέση και όσο μειώνονται τα θεραπευτικά M.

### Κυτταρικός πολλαπλασιασμός

Η πιθανότητα ενός καρκινικού κυττάρου να πολλαπλασιαστεί (division) είναι [9]:

$$P_{div} = 1 - \exp \left[ - \left( \frac{N}{T * \theta_{div}} \right)^2 \right], \quad (3.27)$$

όπου  $\theta_{div}$ : παράμετρος πολλαπλασιασμού. Σε αυτή την εργασία ορίζεται ίση με 0.2.

Αν το καρκινικό κύτταρο επιλεχθεί για πολλαπλασιασμό, τότε αυτό θα μείνει στη θέση του και θα δημιουργηθεί ένα καινούριο καρκινικό σε μία γειτονική θέση. Το νέο αυτό κύτταρο θα καταλάβει μια γειτονική θέση που μέχρι τότε είχε τουλάχιστον ένα υγιές κύτταρο ή νεκρωτικό υλικό. Αν υπάρχουν παραπάνω από μία τέτοιες γειτονικές τοποθεσίες, τότε επιλέγεται μία τυχαία. Αν δεν υπάρχει καμία τέτοια τοποθεσία, επιλέγεται ο γειτονικός κόμβος με τα λιγότερα καρκινικά κύτταρα. Αν είναι περισσότεροι από 1 με τον ίδιο αριθμό καρκινικών, τότε επιλέγεται τυχαία ένας από αυτούς.

Η πιθανότητα του πολλαπλασιασμού είναι μεγαλύτερη όταν υπάρχει μεγάλη συγκέντρωση θρεπτικών, N και λίγα καρκινικά κύτταρα.

### Μετανάστευση

Η πιθανότητα για ένα καρκινικό κύτταρο να μεταναστεύσει (migration) είναι [9]:

$$P_{mig} = 1 - \exp \left[ - T * \left( \frac{M}{\theta_{mig}} \right)^2 \right], \quad (3.28)$$

όπου  $\theta_{mig}$ : παράμετρος πολλαπλασιασμού. Στην εργασία αυτή ορίζεται ίση με 1000.

Στην περίπτωση αυτή, αν ένα κύτταρο λάβει απόφαση μετανάστευσης, απλά μετακινείται σε γειτονική θέση. Η επιλογή της γειτονικής θέσης πραγματοποιείται παρόμοια με την επιλογή θέσης στην οποία τοποθετείται ένα καινούριο καρκινικό κύτταρο στην περίπτωση του πολλαπλασιασμού.

Η πιθανότητα της μετανάστευσης είναι μεγαλύτερη σε θέσεις με περισσότερα καρκινικά και περισσότερα θρεπτικά M.

### Γειτονικοί κόμβοι

Σε αυτό το σημείο θα ήταν χρήσιμο να οριστούν οι γειτονικοί κόμβοι. Χρησιμοποιούνται οι γειτονικοί κόμβοι κατά Moore όπως φαίνεται και στο Σχήμα 2-1. Στο Matlab, αν ο εξεταζόμενος κόμβος είναι ο  $i$ , τότε:

- Ο κάτω (S - South) είναι ο:  $i - 1$
- Ο πάνω (N- North) είναι ο:  $i + 1$
- Ο δεξιά (E - East) είναι ο:  $i + n_y$
- Ο αριστερά (W - West) είναι ο:  $i - n_y$
- Ο πάνω αριστερά (NW) είναι ο:  $i - n_y + 1$
- Ο πάνω δεξιά (NE) είναι ο:  $i + n_y + 1$
- Ο κάτω αριστερά (SW) είναι ο:  $i - n_y - 1$
- Ο κάτω δεξιά (SE) είναι ο:  $i + n_y - 1$

### **3.1.5 Αλγόριθμος**

Παρακάτω φαίνεται αναλυτικά η υπολογιστική πορεία που ακολουθήθηκε:

- Ορίζονται οι παράμετροι.
- Όλοι οι κόμβοι του χωρίου περιέχουν από 1 υγιές κύτταρο (H), εκτός από τον μεσαίο  $\left(\frac{n_x}{2} * n_y + \frac{n_y}{2} + 1\right)$
- Όλοι οι κόμβοι του χωρίου δεν περιέχουν κανένα καρκινικό κύτταρο (T), εκτός από τον μεσαίο που περιέχει 1.
- Ορίζεται αραιό διάνυσμα του νεκρωτικού υλικού NM.
- Τα παραπάνω διανύσματα έχουν διαστάσεις  $n \times 1$ .
- Αρχίζουν οι επαναλήψεις. Αφού έχει γίνει αδιαστατοποίηση κάθε επανάληψη αντιστοιχεί σε 1 μέρα. Όλα τα παρακάτω βήματα επαναλαμβάνονται σε κάθε επανάληψη.
- Ορίζεται ο πίνακας A και το διάνυσμα b για τα θεραπευτικά μαζί με τις συνοριακές τους συνθήκες και υπολογίζονται οι κατανομές N, M από την εξίσωση 3.25.
- Βρίσκονται οι κόμβοι στους οποίους υπάρχουν καρκινικά κύτταρα.
- Σε αυτούς τους κόμβους υπολογίζονται οι πιθανότητες της νέκρωσης, του πολλαπλασιασμού και της μετανάστευσης (εξισώσεις 3.26-3.28). Αυτές οι πιθανότητες είναι διανύσματα  $n \times 1$  με μη μηδενικά στοιχεία στους κόμβους που υπάρχουν καρκινικά κύτταρα.
- Γίνεται κανονικοποίηση των πιθανοτήτων ώστε σε κάθε θέση να έχουν άθροισμα ίσο με τη μονάδα.
- Βρίσκονται 2 τυχαίοι αριθμοί  $P, P_1$  που αντιστοιχούν σε κάθε καρκινικό κύτταρο. Αν πχ. σε μία θέση σε κάποια επανάληψη υπάρχουν 3 καρκινικά κύτταρα θα υπολογιστούν 3 αριθμοί  $P$  και 3  $P_1$ . Άρα τα  $P, P_1$  γράφονται σαν πίνακες με διαστάσεις  $n \times \max(T)$  ο καθένας, όπου



$\max(T)$  ο αριθμός καρκινικών στον κόμβο με τα περισσότερα καρκινικά κύτταρα στη συγκεκριμένη επανάληψη.

- xii. Δημιουργούνται 3 επιπλέον διανύσματα  $D_T$ ,  $D_{NM}$ ,  $D_H$ , ώστε σε αυτά σε κάθε επανάληψη να αποθηκεύονται προσωρινά το τι θα γίνει σε κάθε κόμβο. Δηλαδή αν στον συγκεκριμένο κόμβο έχω ένα κύτταρο που θα πεθάνει, τότε  $D_T=-1$  και  $D_{NM}=+1$ . Αυτό γίνεται ώστε αν δημιουργηθούν νέα κύτταρα σε νέα θέση, στην οποία θα αποφαιζόταν τι θα γίνει αργότερα, να μην ληφθούν τα νέα κύτταρα υπόψη. Δηλαδή ένα κύτταρο δεν μπορεί να εκτελέσει παραπάνω από μία ενέργειες σε κάθε επανάληψη.
- xiii. Αν για ένα κύτταρο ισχύει ότι  $P < P_{nec}$  και  $P_1 < \frac{1}{3}$ , θα συμβεί νέκρωση. Στη θέση αυτή  $D_T=-1$  και  $D_{NM}=+1$ .
- xiv. Αν  $P < P_{div}$  και  $\frac{2}{3} > P_1 > \frac{1}{3}$ , θα συμβεί πολλαπλασιασμός.
- xv. Σε έναν πίνακα γραμμή σημειώνονται όλοι οι γειτονικοί κόμβοι που έχουν υγιή κύτταρα ή νεκρωτικό υλικό. Δίνεται προσοχή αν η υπό εξέταση θέση είναι κοντά στα σύνορα, όπου, λόγω γεωμετρίας, δεν υπάρχουν όλοι οι γειτονικοί κόμβοι.
- xvi. Αν ο πίνακας του βήματος xv δεν είναι κενός επιλέγεται στην τύχη ένα στοιχείο του.
- xvii. Στον κόμβο που θα υποδείξει το παραπάνω στοιχείο θα αυξηθεί κατά 1 ο  $D_T$  και θα μειωθεί κατά 1 ο  $D_H$ . Αν δεν υπήρχαν υγιή θα μειωθεί ο  $D_{NM}$  κατά 1.
- xviii. Αν ο πίνακας του βήματος xv είναι κενός, τότε δημιουργείται ένας άλλος που δείχνει τους γειτονικούς κόμβους στους οποίους υπάρχει ο ελάχιστος αριθμός καρκινικών κυττάρων μεταξύ των υπόλοιπων γειτονικών.
- xix. Επιλέγεται τυχαία ένα στοιχείο του πίνακα του βήματος xviii.
- xx. Επαναλαμβάνεται το βήμα xvii.
- xxi. Αν  $P < P_{mig}$  και  $1 > P_1 > \frac{2}{3}$ , θα συμβεί μετανάστευση.
- xxii. Ακολουθούνται τα βήματα xv - xx με τη διαφορά ότι το υπό εξέταση επιλεχθέν κύτταρο για μετανάστευση θα χαθεί, δηλαδή ο  $D_T$  θα μειωθεί κατά 1 σε αυτή την θέση.
- xxiii. Τα αποτελέσματα T, N, NM στις επαναλήψεις [1, 10:10:300, 350:50:1000] αποθηκεύονται σε αντίστοιχους πίνακες και έπειτα σε mat αρχείο (αρχείο δεδομένων που ανοίγει στο Matlab και περιέχει τους αναφερθέντες πίνακες). Η επιλογή των επαναλήψεων αυτών (πιο πυκνά στις πρώτες επαναλήψεις, πιο αραιά μετά) δικαιολογείται στα αποτελέσματα (κεφάλαιο 4).

Η κάθε επανάληψη αντιστοιχεί σε πραγματικό χρόνο 0.5 με 10 ημερών ανάλογα με τον καρκίνο [9]. Στα πλαίσια αυτή της εργασίας επιλέγεται η 1 επανάληψη να αντιστοιχεί σε 1 πραγματική ημέρα.

Ο παραπάνω αλγόριθμος επαναλαμβάνεται 10 φορές και λαμβάνεται ο μέσος όρος των αποτελεσμάτων ώστε να εξλειφθεί η επίδραση της τύχης στα αποτελέσματα.

## 3.2 Προσθήκη Χημειοθεραπείας

Στην εργασία αυτή χρησιμοποιείται ως φάρμακο χημειοθεραπείας η δοσεταξάλη, δεδομένα της οποίας παρουσιάζονται στο κεφάλαιο 1.3.1.

Για να δράσει το φάρμακο και να σκοτώσει καρκινικό κύτταρο πρέπει να ισχύουν όλες οι παρακάτω προϋποθέσεις:

- Το κύτταρο μπορεί να εκτελέσει πολλαπλασιασμό (βήμα χιν κεφαλαίου 3.1.5).
- Η συγκέντρωση του φαρμάκου στη θέση που βρίσκεται το κύτταρο πρέπει να είναι μεγαλύτερη από την IC50 (inhibitor concentration 50%), η οποία ισούται με 0.5 nM.
- Ο τυχαίος αριθμός P (βήμα χι - κεφάλαιο 3.1.5) πρέπει να είναι μικρότερος από την πιθανότητα απόπτωσης λόγω φαρμάκου.

### 3.2.1 Διάχυση φαρμάκου

Το φάρμακο διαχέεται στον ιστό σύμφωνα με την αδιάστατη εξίσωση 3.29, ελαφρώς διαφοροποιημένη από την βιβλιογραφία καθώς πρόκειται για αναγγειακό όγκο [7]:

$$D_w * \nabla^2 Drug - k_{cc} * Drug * T * H(P_{div} - 0.5) = 0, \quad (3.29)$$

όπου:

$D_w$ : ο συντελεστής διάχυσης του φαρμάκου. Ισούται με  $0.1 \frac{\mu m^2}{s}$  [42].

$Drug$ : η συγκέντρωση του φαρμάκου σε  $\frac{mol}{L}$ .

$k_{cc}$ : η σταθερά απόπτωσης λόγω του φαρμάκου. Ισούται με  $1.8 * 10^{-4} \frac{1}{s}$  [43].

$T$ : τα καρκινικά κύτταρα σε κάθε θέση.

$H(P_{div} - 0.5)$ : βηματική συνάρτηση τύπου Heaviside. Ισούται με τη μονάδα αν  $P_{div} > 0.5$  και με 0 αν  $P_{div} \leq 0.5$ .

Στα σύνορα η συγκέντρωση του φαρμάκου στις επαναλήψεις που αυτό χορηγείται είναι ίση με τη συγκέντρωση του φαρμάκου που χορηγήθηκε, δηλαδή  $w_{v_0} = 75$  έως  $100 \frac{mg}{m^2 \text{ επιφάνειας σώματος}}$  [15], [22] κάθε 3 εβδομάδες ή  $w_{v_0} = 40 \frac{mg}{m^2 \text{ επιφάνειας σώματος}}$  κάθε εβδομάδα [18].

Καθώς το φάρμακο δεν χορηγείται καθημερινά (σε κάθε επανάληψη) η συγκέντρωσή του στα σύνορα μειώνεται εκθετικά όσο περνάνε οι μέρες από τη μέρα που χορηγήθηκε. Γίνεται παραδοχή ότι η συγκέντρωση στα σύνορα μειώνεται ακολουθώντας κινητική 1ης τάξης. Ισχύει ότι ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου docetaxel είναι  $41h = \frac{41}{24} days$  [15].

Για την κινητική  $\alpha'$  τάξης ισχύει

$$w_v = w_{v_0} * \exp(-k_{chemo} * t). \quad (3.30)$$

Για τον χρόνο ημιζωής,

$$\frac{w_{v_0}}{2} = w_{v_0} * \exp(-k_{chemo} * t_{1/2}). \quad (3.31)$$

$$\text{Άρα } k_{chemo} = \frac{\ln 2}{t_{1/2}}. \quad (3.32)$$

Το  $w_{v_0}$  πρέπει να μετατραπεί σε  $\frac{mol}{L \text{ αίματος}}$ . Ισχύει ότι το μοριακό βάρος της δοσεταξάλης είναι  $807.9 \frac{g}{mol}$ .

Η επιφάνεια του σώματος (BSA – Body Surface Area) υπολογίζεται από τον τύπο Du Bois [44]:

$$BSA = 71.84 * W^{0.425} * H^{0.725}, \quad (3.33)$$

όπου:

BSA: επιφάνεια σε  $cm^2$ .

W: μάζα ανθρώπου σε kg. Για τους υπολογισμούς χρησιμοποιείται η τιμή 70 kg.

H: ύψος ανθρώπου σε cm. Για τους υπολογισμούς χρησιμοποιείται η τιμή 170 cm.

Ο ανθρώπινος οργανισμός περιέχει περίπου 4.6 L αίματος. Αυτό επιβεβαιώνεται για τα παραπάνω δεδομένα ύψους, μάζας και από την εξίσωση 3.34 [45]:

$$V_{αίματος} = 0.3669 * H^3 + 0.03219 * W + 0.6041, \quad (3.34)$$

όπου H σε m, W σε kg, V σε L.

Άρα η μετατροπή γίνεται με την ακόλουθη σχέση:

$$w_{v_0} \left[ \frac{mol}{L} \right] = \frac{w_{v_0} \left[ \frac{g}{m^2} \right] * BSA [m^2]}{Mr \left[ \frac{g}{mol} \right] * V_{αίματος} [L]}. \quad (3.35)$$

Η διαφορική εξίσωση 3.28 λύνεται με παρόμοιο τρόπο με την αντίστοιχη των θρεπτικών.

### 3.2.2 Πιθανότητα απόπτωσης λόγω φαρμάκου

Η πιθανότητα απόπτωσης λόγω φαρμάκου εξαρτάται από την συγκέντρωση του φαρμάκου, τον αριθμό των καρκινικών κυττάρων και μία παράμετρο που ελέγχει την πιθανότητα απόπτωσης λόγω φαρμάκου  $\theta_{ap}$ . Η πιθανότητα αυτή πρέπει να αυξάνεται με την αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου. Επιπλέον μειώνεται με την ελάττωση των καρκινικών. Αν υπάρχουν πολλά καρκινικά θα πεθάνουν από μόνα τους (βλ. πιθανότητα νέκρωσης κεφ. 3.1.4). Έτσι προτείνεται η ακόλουθη (3.36):

$$P_{nec,chem} = 1 - \exp \left[ - \left( \frac{Drug}{T * \theta_{ap}} \right)^2 \right]. \quad (3.36)$$

Η εξίσωση αυτή παρουσιάζει ομοιότητες με την εξίσωση για την πιθανότητα πολλαπλασιασμού. Αυτό έχει λογική καθώς, όπως και πολλαπλασιασμός συμβαίνει όταν υπάρχουν πολλά θρεπτικά τα οποία μεταφέρονται μέσω του αίματος στον ιστό, έτσι και με το φάρμακο, απόπτωση συμβαίνει αν υπάρχει μεγάλη συγκέντρωση φαρμάκου το οποίο επίσης φτάνει στον ιστό μέσω του αίματος.

Επιλέχθηκε η σταθερά  $\theta_{ap} = \theta_{div}$  διότι το φάρμακο όπως και τα θρεπτικά μεταφέρονται μέσω του αίματος στον ιστό.

Αυτό που χρειάζεται προσοχή στην χρήση της εξίσωσης 3.36 είναι ότι η τιμή της συγκέντρωσης του φαρμάκου πρέπει να κανονικοποιείται με μέγιστο το 1 γιατί η τιμή του  $\theta_{div}$  είχε προκύψει όταν τα θρεπτικά είχαν μέγιστο 1. Αυτό γίνεται κάθε φορά διαιρώντας την τιμή του φαρμάκου σε κάθε θέση με τη μέγιστη τιμή του σε όλο το χωρίο στη συγκεκριμένη επανάληψη, δηλαδή με το  $w_v$  από την εξίσωση 3.30.

### 3.2.3 Τροποποιήσεις αλγορίθμου

Για την προσθήκη της χημειοθεραπείας πραγματοποιούνται οι παρακάτω τροποποιήσεις στον βασικό αλγόριθμο.

- i. Εισάγονται οι καινούριες μεταβλητές και σταθερές.
- ii. Επιλύεται σε κάθε βήμα από την πρώτη έγχυση φαρμάκου έως κάποιες επαναλήψεις μετά την τελευταία η εξίσωση διάχυσης του φαρμάκου (εξίσωση 3.29).
- iii. Υπολογίζεται η πιθανότητα απόπτωσης από το φάρμακο (εξίσωση 3.36).
- iv. Γίνεται κανονικοποίηση των πιθανοτήτων συμπεριλαμβάνοντας και την παραπάνω.
- v. Στην περίπτωση που το κύτταρο είναι ικανό για πολλαπλασιασμό (βλ. βήμα xiv κεφ. 3.1.5) ελέγχεται πρώτα αν μπορεί να επέλθει θάνατος του λόγω του φαρμάκου, δηλαδή αν  $Drug > IC50$  και αν  $P < P_{nec,chem}$ . Αν μπορεί να επέλθει νέκρωση από το φάρμακο, πραγματοποιείται η νέκρωση και δεν πολλαπλασιάζεται το κύτταρο. Αν δεν μπορεί, τότε γίνεται πολλαπλασιασμός σύμφωνα με τα βήματα xv-xx του κεφ. 3.1.5.

### 3.3 Προσθήκη Ραδιοθεραπείας

Η ραδιοθεραπεία έχει στόχο να σκοτώσει τα καρκινικά κύτταρα μόνο κατά το χρόνο (επανάληψη) που εισάγεται. Όπως έχει ήδη αναφερθεί στην εισαγωγή μια συνήθης δόση είναι τα 50 Gy ισομοιρασμένης σε 25 δόσεις (5 εβδομάδες από 5 δόσεις την εβδομάδα). Επειδή η ακτινοβολία είναι πολύ ισχυρή τις ημέρες που χορηγείται ραδιοθεραπεία δεν μπορεί να λάβει χώρα καμία άλλη φυσιολογική λειτουργία του κυττάρου (πολλαπλασιασμός, μετανάστευση) [46].

#### 3.3.1 Πιθανότητα νέκρωσης από ραδιοθεραπεία

Η πιθανότητα νέκρωσης από ραδιοθεραπεία περιγράφεται από την εξίσωση 3.37 [47]:

$$P_{nec,rad} = 1 - \exp(-a * d - b * d^2), \quad (3.37)$$

όπου:

d: η ημερήσια δόση ακτινοβολίας σε Gy, εδώ 2 Gy

a, b: παράμετροι.

$$\text{Ισχύει ότι } \frac{a}{b} = 10. \quad (3.38)$$

Ισχύει επίσης ότι η πιθανότητα νέκρωσης από ραδιοθεραπεία κυμαίνεται μεταξύ 60 και 65% [46].

Προκειμένου να βρεθούν οι κατάλληλες τιμές των παραμέτρων της εξίσωσης 3.37 γίνονται διάφορες δοκιμές στο Matlab προκειμένου να επαληθευτούν τα παραπάνω. Έτσι, προκύπτει  $a = 0.02$  και  $b = 0.002$ , με προσαρμογή ώστε η μείωση του όγκου να είναι 60-65%. Με αυτές τις τιμές προκύπτει μετά την τελευταία μέρα ραδιοθεραπείας μείωση του όγκου κατά περίπου 62.7%.

#### 3.3.2 Τροποποιήσεις αλγορίθμου

Για την προσθήκη ραδιοθεραπείας γίνονται οι παρακάτω τροποποιήσεις στον βασικό αλγόριθμο:

- i. Εισάγονται οι καινούριες σταθερές.
- ii. Υπολογίζεται η πιθανότητα νέκρωσης από ραδιοθεραπεία (εξίσωση 3.37).
- iii. Καθορίζονται οι ημέρες στις οποίες λαμβάνει χώρα η ραδιοθεραπεία.
- iv. Στις παραπάνω επαναλήψεις η συνολική πιθανότητα νέκρωσης ισούται με το άθροισμα της πιθανότητας φυσιολογικής νέκρωσης και της νέκρωσης λόγω ραδιοθεραπείας.
- v. Σε αυτές τις επαναλήψεις αλλάζει και ο παρονομαστής στην κανονικοποίηση (μπαίνουν και οι 2 τύποι νέκρωσης).
- vi. Σε αυτές τις επαναλήψεις όλα τα καρκινικά κύτταρα επιλέγονται για νέκρωση (δεν είναι σίγουρο βέβαια ότι τελικά αυτή θα λάβει χώρα). Υπολογιστικά για να επιλεγούν για νέκρωση τα κύτταρα σε αυτές τις επαναλήψεις θα πρέπει  $P_1 \leq 1$ , το οποίο ισχύει εξ' ορισμού. Αν ισχύει επίσης ότι  $P < P_{nec}$ , όπου  $P_{nec}$  το άθροισμα των 2 τύπων νέκρωσης, τότε όντως θα συμβεί νέκρωση

### 3.4 Συνδυασμός 2 θεραπειών

Ο συνδυασμός των 2 θεραπειών (ραδιοθεραπεία, χημειοθεραπεία) δεν απαιτεί ιδιαίτερες αλγοριθμικές τροποποιήσεις. Απλώς γίνονται οι τροποποιήσεις που αναφέρθηκαν και για τις 2 θεραπείες μαζί. Αυτό που χρειάζεται προσοχή είναι ότι ακριβώς την ίδια μέρα δεν γίνονται και οι 2 θεραπείες, διότι σε αυτή την περίπτωση η χημειοθεραπεία δεν θα είχε κανένα πρόσθετο όφελος καθώς υφίσταται πρακτικά νέκρωση μόνο λόγω της ραδιοθεραπείας.

### 3.5 Υπολογισμός ακτινικών κατανομών

Στις ακτινικές κατανομές φαίνεται ο μέσος όρος των καρκινικών κυττάρων (ή άλλων μεγεθών) σε ένα μικρό εύρος ακτινών,  $[r_1, r_2]$  με  $r_2 = r_1 + dr$ , από το κέντρο του υπολογιστικού χωρίου.

Για να υπολογιστούν ακολουθείται ο παρακάτω αλγόριθμος:

- i. Δημιουργούνται  $n_y$  γραμμές από όμοια  $x$ , έστω  $x_1$ .
- ii. Δημιουργούνται  $n_x$  στήλες από όμοια ανεστραμμένα  $y$ , έστω  $y_1$ .
- iii. Το  $x_1$  μετατρέπεται σε πίνακα στήλη με  $n$  γραμμές, έστω  $x_2$ . Αυτός ο πίνακας έχει στην αρχή  $n_y$  φορές το 0.
- iv. Το  $y_1$  μετατρέπεται σε πίνακα στήλη με  $n$  γραμμές, έστω  $y_2$ . Αυτός ο πίνακας περιέχει στην αρχή με σειρά όλα τα  $y$ . Όταν τα  $y$  φτάσουν στο τέλος τους αρχίζει και πάλι.
- v. Έτσι τα ζεύγη  $[x_2, y_2]$  είναι ακριβώς οι συντεταγμένες των κόμβων, όπως έχει γίνει η αρίθμησή τους (βλ. σχήμα 3-2).
- vi. Επειδή στην ακτινική κατανομή το κέντρο πρέπει να έχει συντεταγμένες  $(0, 0)$  από το  $x_2$  αφαιρείται η τιμή της τετμημένης στο κέντρο του χωρίου, δηλαδή η  $x\left(\frac{n_y}{2}\right)$ . Ομοίως από όλες τις τιμές του  $y_2$  αφαιρείται τιμή  $y\left(\frac{n_x}{2}\right)$ .
- vii. Οι καρτεσιανές συντεταγμένες  $[x_2, y_2]$  μετατρέπονται σε πολικές. Χρήσιμη συντεταγμένη στη συνέχεια είναι μόνο η ακτίνα  $r$ .
- viii. Βρίσκεται η μέγιστη ακτίνα και χωρίζεται σε ίσα μέρη.
- ix. Σε καθένα από τα παραπάνω ίσα μέρη βρίσκονται οι δείκτες του διανύσματος των  $r$  οι τιμές των οποίων ανήκουν σε αυτό το εύρος. Αυτοί οι δείκτες αντιστοιχούν στους κόμβους όλων των πινάκων (T, N, NM, Drug).
- x. Υπολογίζεται ο μέσος όρος του μεγέθους, για παράδειγμα των καρκινικών, σε αυτούς τους κόμβους.
- xi. Γίνεται το διάγραμμα με τετμημένη τον μέσο όρο της ακτίνας κάθε διαστήματος και τεταγμένη τον μέσο όρο των καρκινικών (για παράδειγμα) του διαστήματος.

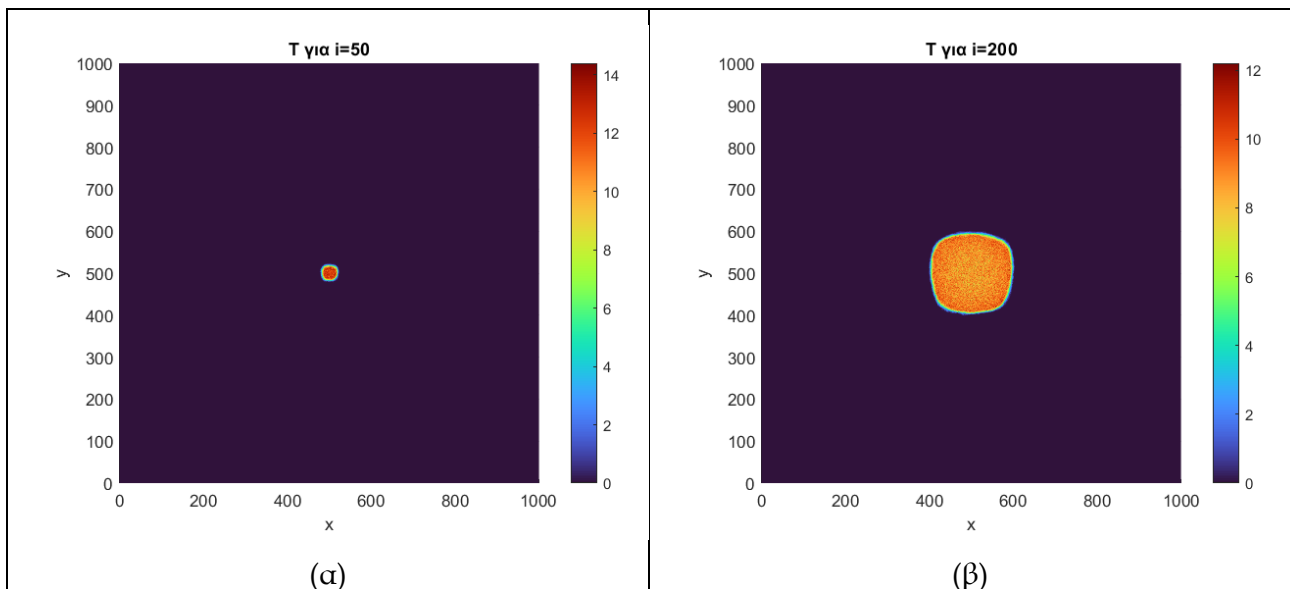
## 4. Αποτελέσματα βασικού μοντέλου ανάπτυξης αναγγειακού όγκου

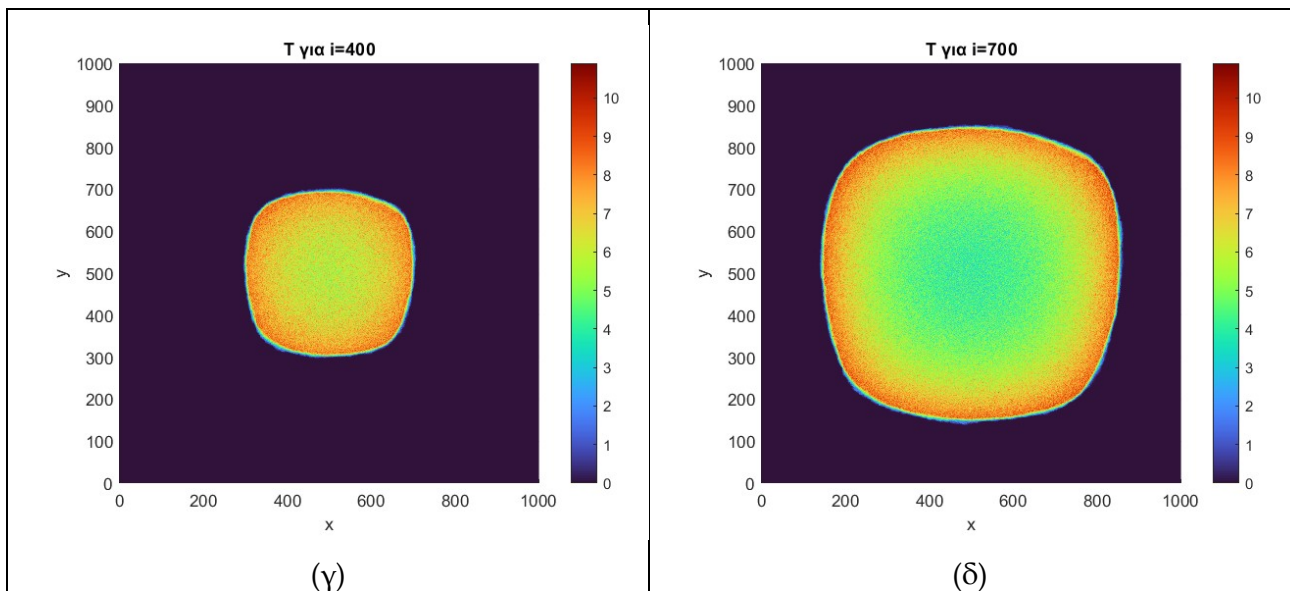
Σε αυτό το κεφάλαιο επλύεται το πρόβλημα της απλής ανάπτυξης αναγγειακού (avascular) όγκου με τις παραμέτρους που αναφέρθηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο. Υπενθυμίζεται ότι στην αρχή υπάρχει μόνο ένα καρκινικό κύτταρο στο κέντρο του χωρίου. Κάθε επανάληψη αντιστοιχεί σε πραγματικό χρόνο 1 ημέρας.

Ο χρόνος που χρειάζεται για να τρέξει ο κώδικας σε φορητό προσωπικό υπολογιστή με επεξεργαστή intel core i7 8550, 2 GH και 16 GB RAM είναι περίπου 1 ώρα για κάθε 500 επαναλήψεις. Δεν παρατηρούνται διαφοροποιήσεις στον χρόνο ανάλογα με το αν η επανάληψη είναι από τις πρώτες ή από τις τελευταίες, καθώς το κύριο αργό βήμα είναι η επίλυση των εξισώσεων διάχυσης των θρεπτικών και όχι ο υπολογισμός πιθανοτήτων (που σε μεγαλύτερη επανάληψη είναι περισσότερες καθώς υπάρχουν περισσότερα καρκινικά) ή η ανάθεση σε κάθε κύτταρο του τι θα κάνει στη συνέχεια.

### 4.1 Κατανομή καρκινικών κυττάρων

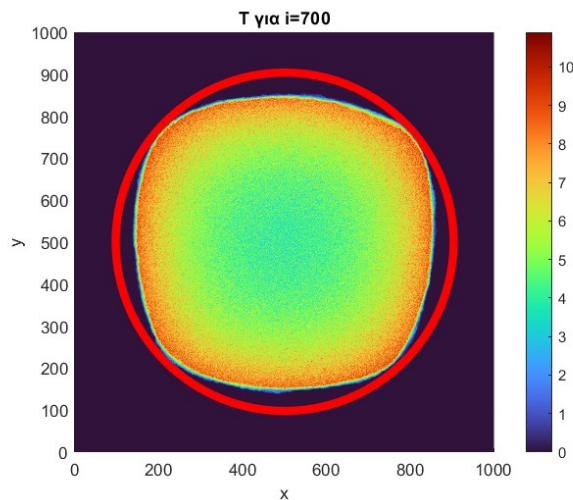
Στο σχήμα 4-1 απεικονίζεται η ανάπτυξη ενός αναγγειακού όγκου για τιμές παραμέτρων  $\theta_{nec} = 0.03$ ,  $\theta_{div} = 0.3$  και  $\theta_{mig} = 1000$ .





Σχήμα 4-1 Κατανομή καρκινικών κυττάρων για το βασικό μοντέλο αναγγειακής ανάπτυξης κατά την επανάληψη (α) 50, (β) 200, (γ) 400 και (δ) 700.

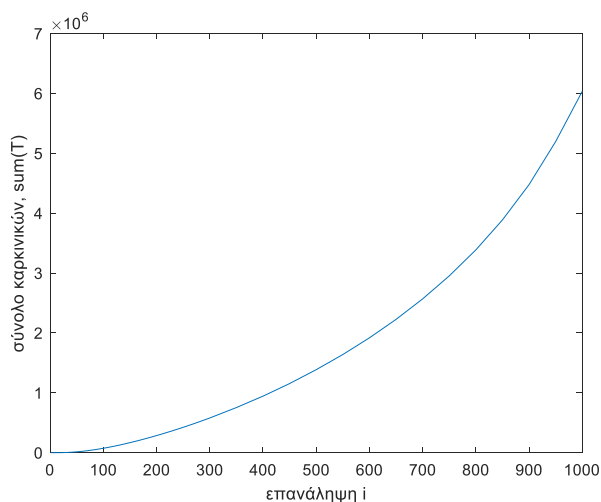
Στο σχήμα 4-2 απεικονίζεται η κατανομή των καρκινικών κυττάρων στην επανάληψη 700 και ένας κύκλος αδιάστατης ακτίνας 403 (όσο η μέγιστη ακτίνα στην οποία παρατηρούνται καρκινικά) για να αποδειχθεί ότι η κατανομή των καρκινικών κυττάρων δεν είναι κυκλική.



Σχήμα 4-2 Κατανομή καρκινικών κυττάρων για το βασικό μοντέλο αναγγειακής ανάπτυξης κατά την επανάληψη 700 και ένας κύκλος αδιάστατης ακτίνας 403

Παρατηρείται επίσης ότι στις πρώτες επαναλήψεις η ανάπτυξη γίνεται με εμφανώς μικρότερο ρυθμό σε σχέση με αυτόν στη συνέχεια. Η ανάπτυξη οφείλεται κυρίως στον πολλαπλασιασμό που προτιμάται στην αρχή. Υπενθυμίζεται, λόγω πιθανοτήτων του κεφ. 3.1.4, ο πολλαπλασιασμός εννοείται όταν υπάρχουν πολλά θρεπτικά και λίγα καρκινικά. Και οι 2 αυτές προϋποθέσεις εννοούνται στην αρχή. Στο σχήμα 4-3 απεικονίζεται η εξέλιξη του αριθμού των καρκινικών συναρτήσει των επαναλήψεων.



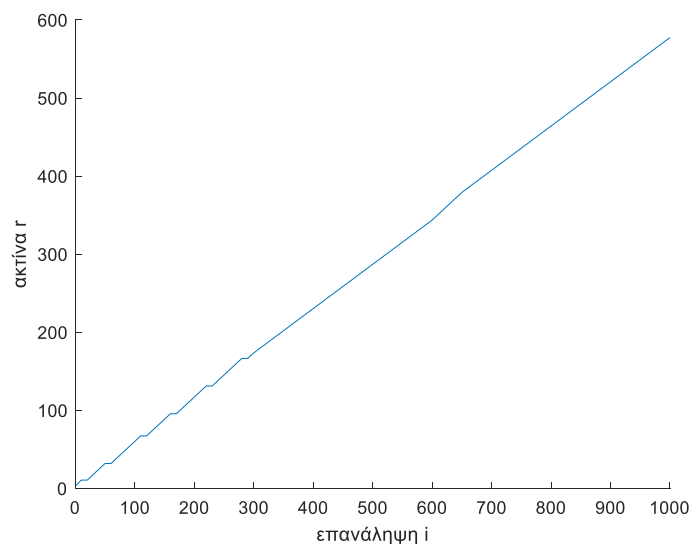


Σχήμα 4-3 Εξέλιξη του αριθμού των καρκινικών κυττάρων συναρτήσει του αριθμού επανάληψης,  $i$ , για το βασικό μοντέλο ανάπτυξης αναγγειακού όγκου.

Στις αρχικές επαναλήψεις παρατηρούνται περισσότερα κύτταρα στην ίδια θέση. Δηλαδή στην επανάληψη 50 εμφανίζονται μέχρι και 14 καρκινικά στην ίδια θέση, ενώ στην επανάληψη 250 ο μέγιστος αριθμός κυττάρων στην ίδια θέση είναι 11. Αυτό θα φανεί καλύτερα στο κεφάλαιο 4-2, στην ακτινική κατανομή των καρκινικών. Αυτό συμβαίνει γιατί το φαινόμενο της ανάπτυξης είναι δυναμικό, είναι μία «ισορροπία». Όσο αυξάνονται τα καρκινικά κύτταρα αυξάνεται και η πιθανότητα κάποια από αυτά να νεκρωθούν. Επίσης οι γειτονικές θέσεις σε έναν κύκλο με μικρή ακτίνα είναι λιγότερες και έτσι παρατηρούνται σε αρκετές θέσεις στην αρχή περισσότερα καρκινικά κύτταρα απ' ό,τι στη συνέχεια. Αυτό θα φανεί καλύτερα και στην κατανομή του νεκρωτικού υλικού που θα παρουσιαστεί στο κεφάλαιο 4.3.

## 4.2 Ακτινική κατανομή καρκινικών

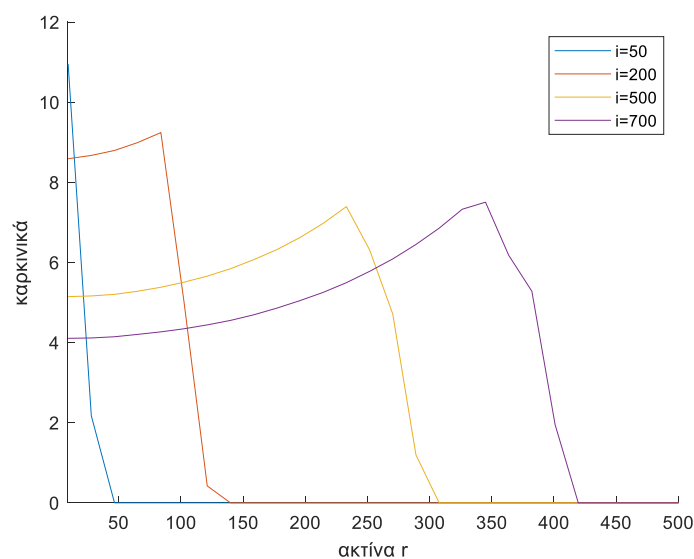
Στο σχήμα 4-4 απεικονίζεται η εξέλιξη της ακτίνας του όγκου συναρτήσει του αριθμού της επανάληψης  $i$ .



Σχήμα 4-4 Εξέλιξη ακτίνας όγκου συναρτήσει του αριθμού επανάληψης,  $i$

Παρατηρείται ότι η ακτίνα του όγκου αυξάνεται με γραμμικό τρόπο. Σε συνδυασμό με την παρατήρηση ότι το σύνολο των καρκινικών κυττάρων αυξάνεται εκθετικά με την επανάληψη, εξάγεται το συμπέρασμα ότι στην αρχή τα νέα κύτταρα πηγαίνουν κυρίως σε νέες θέσεις που δεν προϋπήρχαν καρκινικά. Στη συνέχεια, ενώ η ακτίνα αυξάνεται με τον ίδιο ρυθμό ο συνολικός τους αριθμός αυξάνεται με πολύ μεγαλύτερο ρυθμό. Αυτό δείχνει ότι σε μεγαλύτερες επαναλήψεις περισσότερα νέα κύτταρα καταλαμβάνουν θέσεις που ήδη υπήρχαν καρκινικά.

Στο σχήμα 4-5 απεικονίζεται η ακτινική κατανομή των καρκινικών σε διάφορες επαναλήψεις, δηλαδή πόσα καρκινικά υπάρχουν κατά μέσο όρο σε ένα μικρό εύρος ακτινών. Το εύρος ακτινών έχει χωριστεί σε 100 ίσα χωρία. Η μεγαλύτερη ακτίνα που προκύπτει είναι 708.521, οποία ισούται ακριβώς με τη τετραγωνική ρίζα του αθροίσματος των τετραγώνων των ήμισυ του αριθμού των κόμβων σύμφωνα με το πυθαγόρειο θεώρημα.



Σχήμα 4-5 Ακτινική κατανομή καρκινικών στην επανάληψη 50 (μπλε χρώμα), 200 (κόκκινο), 500 (κίτρινο) και 700 (μωβ)

Προκύπτει από την εξέλιξη των καρκινικών κυττάρων ότι στα πρώιμα στάδια ανάπτυξης, τα καρκινικά κύτταρα είναι όλα συγκεντρωμένα σε μικρή ακτίνα από το κέντρο του υπολογιστικού χωρίου. Σε αρχικές επαναλήψεις δηλαδή τα περισσότερα κύτταρα βρίσκονται σε μικρές ακτίνες. Σε μεγαλύτερες επαναλήψεις κοντά στο κέντρο βρίσκονται λιγότερα καρκινικά από τα μέγιστα που μπορούν να προκύψουν σε ένα εύρος ακτινών.

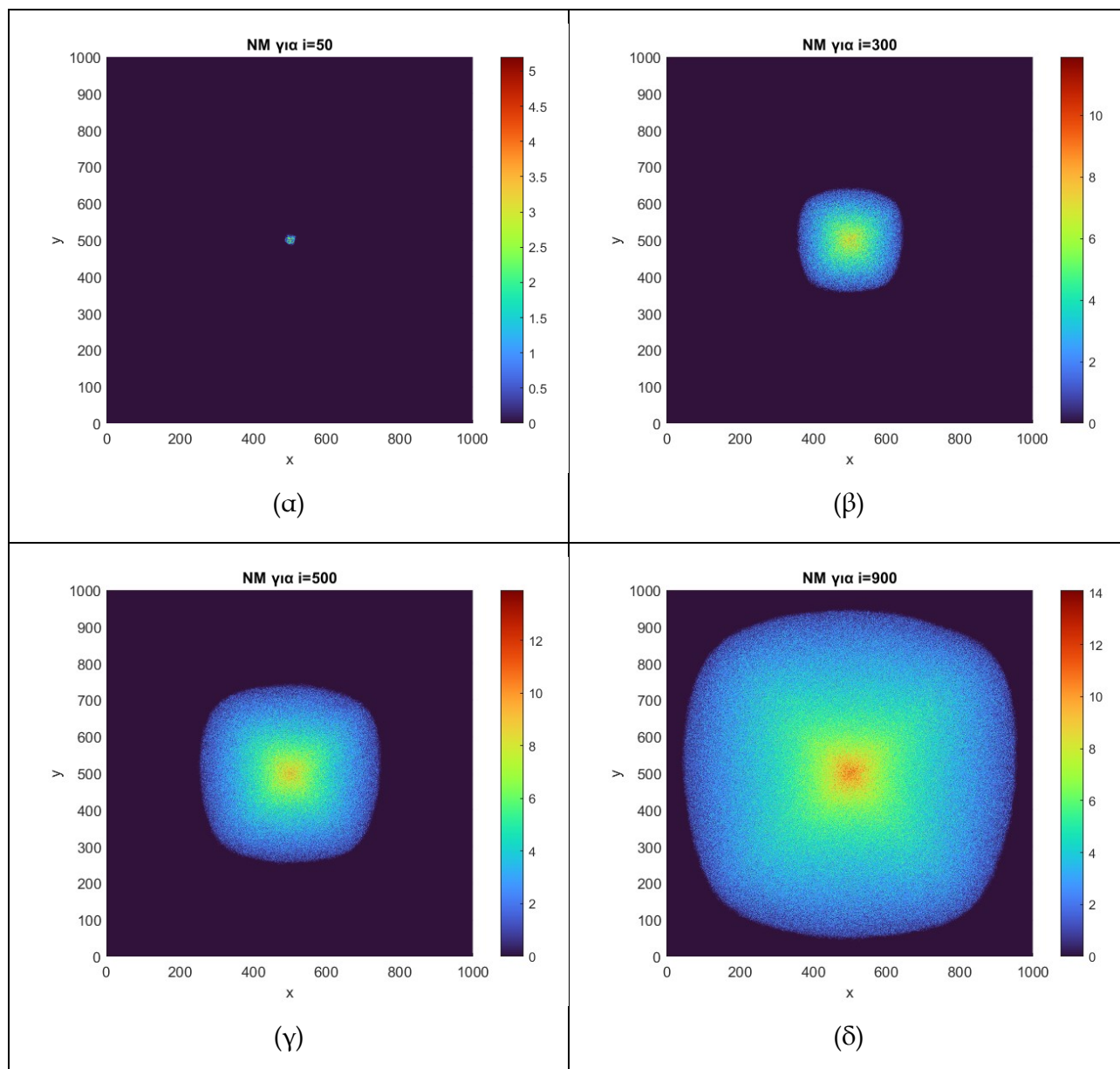
Μέχρι την επανάληψη 500 μειώνεται ο μέγιστος αριθμός καρκινικών σε κάθε θέση. Μετά την επανάληψη 500 αυτός ο αριθμός αυξάνεται

Σε μεγάλους χρόνους, μειώνεται σημαντικά ο αριθμός των καρκινικών κυττάρων στην κεντρική περιοχή του αναπτυσσόμενου όγκου, το οποίο αποτελεί ένδειξη εμφάνισης νεκρωτικού πυρήνα (θα εμφανίζονταν και μηδενικές τιμές καρκινικών στο κέντρο με άλλες τιμές των παραμέτρων  $\theta_{div}$ ,  $\theta_{nec}$ ,  $\theta_{mig}$ ).

Υπάρχει μεγάλη συγκέντρωση καρκινικών κυττάρων στην περιφέρεια του όγκου, ιδιαίτερα στις μεγάλες επαναλήψεις, εξαιτίας της αυξημένης συγκέντρωσης θρεπτικών στην περιφέρεια (θα φανεί καλύτερα στο κεφάλαιο 4.4). Προς το κέντρο δεν εντοπίζεται μεγάλος αριθμός, γιατί υπάρχει αρκετό νεκρωτικό υλικό, όπως θα φανεί στο κεφάλαιο 4.3. Για παράδειγμα αν εξεταστεί λεπτομερέστερα η κατανομή του σχήματος 4-1δ (επανάληψη 700) η περιοχή κοντά στο κέντρο με παρόμοιο αριθμό καρκινικών κυττάρων είναι πολύ μεγαλύτερη από τις υπόλοιπες. Έτσι κοντά στο κέντρο υπάρχουν λίγα καρκινικά και σχετικά σταθερά σε μία μεγάλη περιοχή. Αυτό επαληθεύεται και από το σχήμα 4-6 καθώς στη αρχή η ακτινική κατανομή εντός του όγκου είναι σχεδόν ομοιόμορφη (οριζόντια κατανομή). Σε μεγαλύτερους χρόνους ανάπτυξης ο όγκος εξαπλώνεται σε μεγαλύτερο εύρος, με ολόένα και μικρότερο αριθμό καρκινικών κυττάρων να βρίσκονται στο εσωτερικό του όγκου.

### 4.3 Κατανομή νεκρωτικού υλικού

Στο σχήμα 4-6 απεικονίζεται η κατανομή του νεκρωτικού υλικού στον ιστό.



Σχήμα 4-6 Κατανομή νεκρωτικού υλικού στην επανάληψη (α) 50, (β) 300, (γ) 500 και (δ) 900 για το βασικό μοντέλο αναγγειακού όγκου

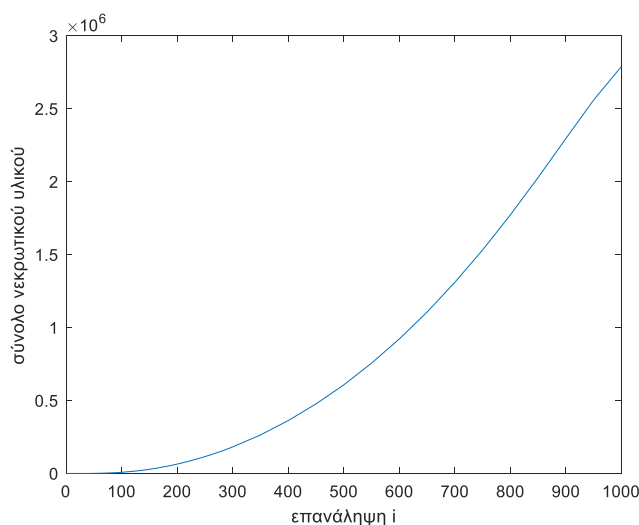
Παρατηρείται ότι περισσότερο νεκρωτικό υλικό εμφανίζεται κοντά στο κέντρο, ακόμα και σε μεγαλύτερες επαναλήψεις. Στην αρχή αυτό συμβαίνει γιατί στο κέντρο υπάρχουν περισσότερα καρκινικά. Στη συνέχεια, όταν το κέντρο δεν καταλαμβάνεται από μεγάλο αριθμό καρκινικών κοττάρων συνεχίζεται και αυξάνεται το νεκρωτικό υλικό στον πυρήνα για 2 λόγους:

- Το νεκρωτικό υλικό στον πυρήνα δεν μειώνεται (όπως τα καρκινικά). Καθώς τα καρκινικά εξαπλώνονται προς την περιφέρεια (εκεί υπάρχουν ακόμα υγιή κώτταρα), υπάρχουν λίγες

πιθανότητες να πάει καρκινικό προς το κέντρο με αποτέλεσμα να μειώσει το νεκρωτικό υλικό (και όχι τα υγιή καθώς αυτά δεν υπάρχουν)

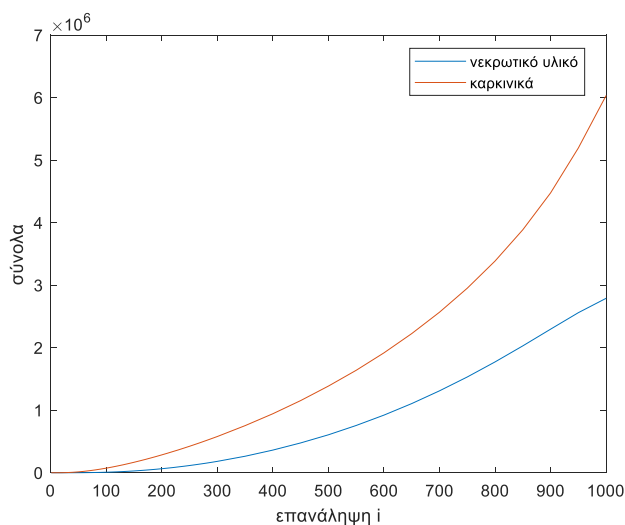
- Στο κέντρο τα θρεπτικά είναι λιγότερα λόγω διάχυσης κι έτσι ευνοείται η νέκρωση των όποιων καρκινικών υπάρχουν ακόμα εκεί σύμφωνα με τις πιθανότητες του προηγούμενου κεφαλαίου.

Από τα σχήματα 4-6 παρατηρείται επίσης ότι το νεκρωτικό υλικό αυξάνεται πολύ πιο αργά από τα καρκινικά κύτταρα. Αυτό επαληθεύει τον προαναφερθέντα ισχυρισμό ότι στην αρχή τα κύτταρα προτιμούν να πολλαπλασιαστούν και αργότερα ξεκινούν να νεκρώνονται. Στην επανάληψη 50 για παράδειγμα ο μέγιστος αριθμός νεκρωτικού υλικού είναι 5 σε κάθε κόμβο ενώ υπάρχουν έως και 14 καρκινικά κύτταρα. Στο σχήμα 4-7 φαίνεται το άθροισμα του νεκρωτικού υλικού σε κάθε επανάληψη.



Σχήμα 4-7 Εξέλιξη νεκρωτικού υλικού συναρτήσει της επανάληψης,  $i$  για το βασικό μοντέλο αναγγειακού όγκου

Στο σχήμα 4-8 φαίνεται η σύγκριση στα σύνολα των καρκινικών και του νεκρωτικού υλικού συναρτήσει των επαναλήψεων.



Σχήμα 4-8 Σύνολα νεκρωτικού υλικού και καρκινικών συναρτήσει της επανάληψης για το βασικό μοντέλο αναγγειακού όγκου

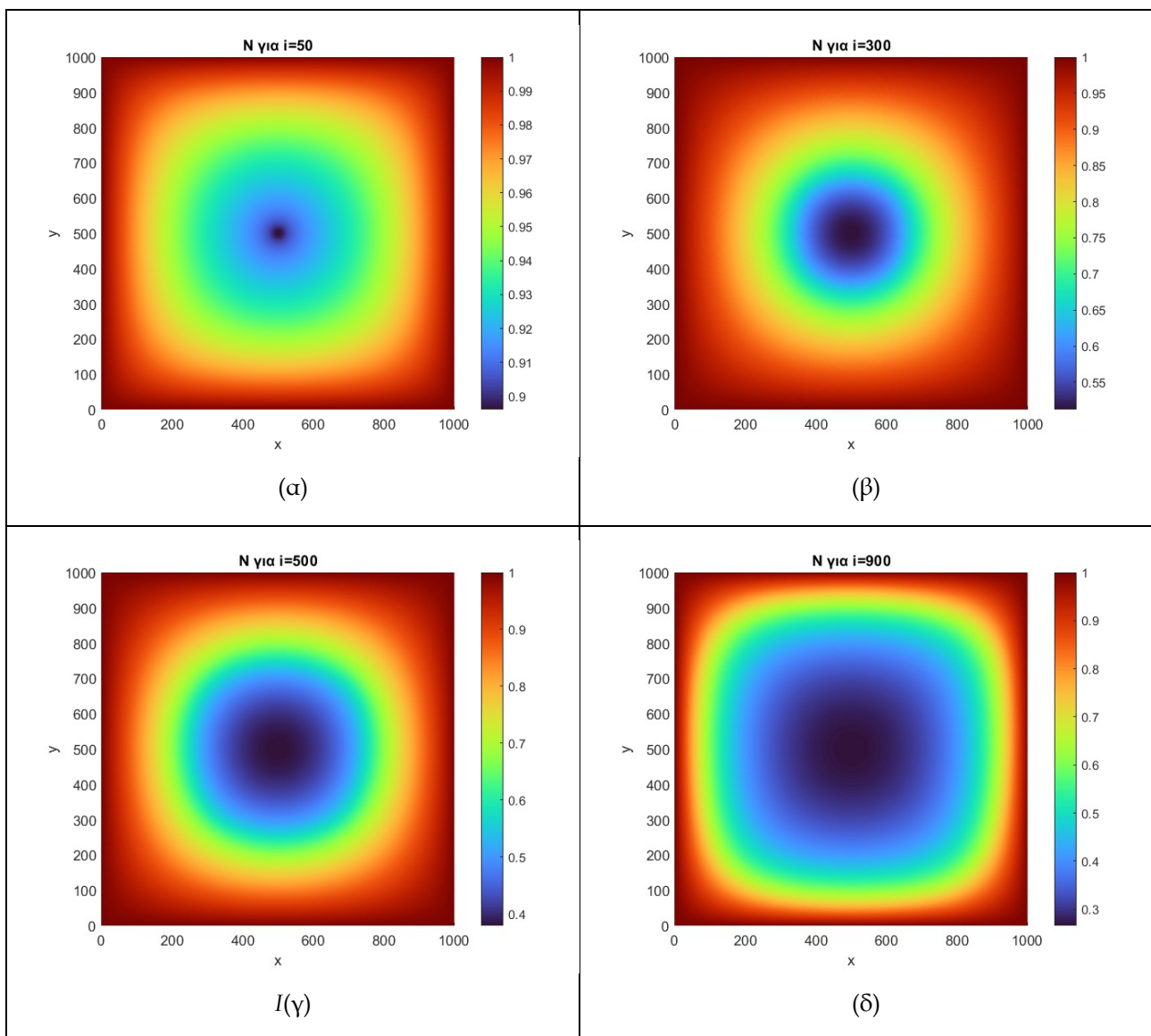
Επιβεβαιώνεται ότι τα καρκινικά αυξάνονται με πολύ γρηγορότερο ρυθμό σε σχέση με το νεκρωτικό υλικό. Στην αρχή το νεκρωτικό υλικό αργεί να αυξηθεί καθώς για να νεκρωθούν καρκινικά κύτταρα πρέπει να είναι πολλά σε μία θέση.

#### 4.4 Κατανομή Θρεπτικών

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει και η κατανομή των θρεπτικών στον εξεταζόμενο ιστό.

Παρουσιάζονται τα θρεπτικά  $N$ . Τα  $M$  παράγουν ακριβώς τα ίδια αποτελέσματα καθώς οι παράμετροι επιλέχθηκαν ίδιες.

Στο σχήμα 4-9 απεικονίζεται η κατανομή των θρεπτικών  $N$ .



Σχήμα 4-9 Κατανομή θρεπτικών συστατικών στο βασικό μοντέλο αναγγειακής ανάπτυξης στην επανάληψη, (α) 50, (β) 300, (γ) 500, (δ) 900

Παρατηρείται ότι σε μεγαλύτερες επαναλήψεις όλο και λιγότερα θρεπτικά φτάνουν προς στο κέντρο του ιστού. Βέβαια αυξάνονται τα καρκινικά αλλά μειώνονται τα υγιή κύτταρα με την πάροδο του χρόνου. Παρόλα αυτά η αύξηση των καρκινικών έχει σημαντικότερη επίδραση στα θρεπτικά για 2 λόγους:

- Δεν έχει ανώτερο όριο σε κάθε κόμβο, όπως έχουν τα υγιή τη μονάδα.
- Υπάρχει μπροστά από τον όρο των καρκινικών στη διαφορική εξίσωση 3.19 η παράμετρος  $\lambda_1$  η οποία είναι μεγαλύτερη της μονάδας.

Στα σύνορα πάντα τα θρεπτικά έχουν τιμή μονάδα καθώς έτσι προστάζουν οι συνοριακές συνθήκες που έχουν επιβληθεί.

Στην αρχή ακόμα και στο κέντρο παρατηρούνται πολλά θρεπτικά ακόμα και στο κέντρο, με τα θρεπτικά στην επανάληψη 50 να μην πέφτουν κάτω από 0.9, ενώ στην επανάληψη 900 φτάνουν 0.26.

Σε μεγαλύτερες επαναλήψεις μειώνεται και ο χώρος που παρατηρούνται πολλά θρεπτικά

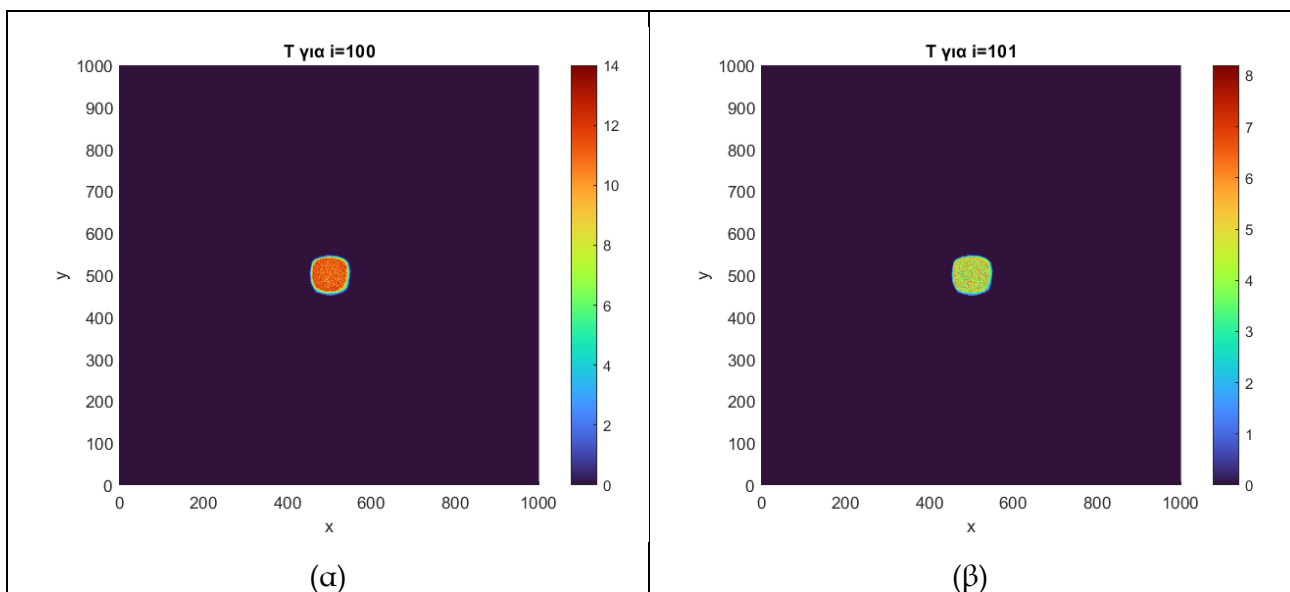
## 5. Αποτελέσματα εφαρμογής Ραδιοθεραπείας

Στο κεφάλαιο αυτό θα παρουσιαστούν αποτελέσματα λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση της ραδιοθεραπείας. Συγκεκριμένα μοντελοποιείται η επίδραση της ραδιοθεραπείας όταν η ακτινοβολία σε κάθε συνεδρία ανέρχεται σε 2 Gy. Συνολικά γίνονται 25 συνεδρίες, 5 φορές την εβδομάδα για 5 εβδομάδες. Οι συνεδρίες γίνονται στις επαναλήψεις 101-105, 108-112, 115-119, 122-126, 129-133. Άρα μέχρι και την επανάληψη 100 και από την 134 και μετά έχουμε απλή ανάπτυξη καρκινικού όγκου.

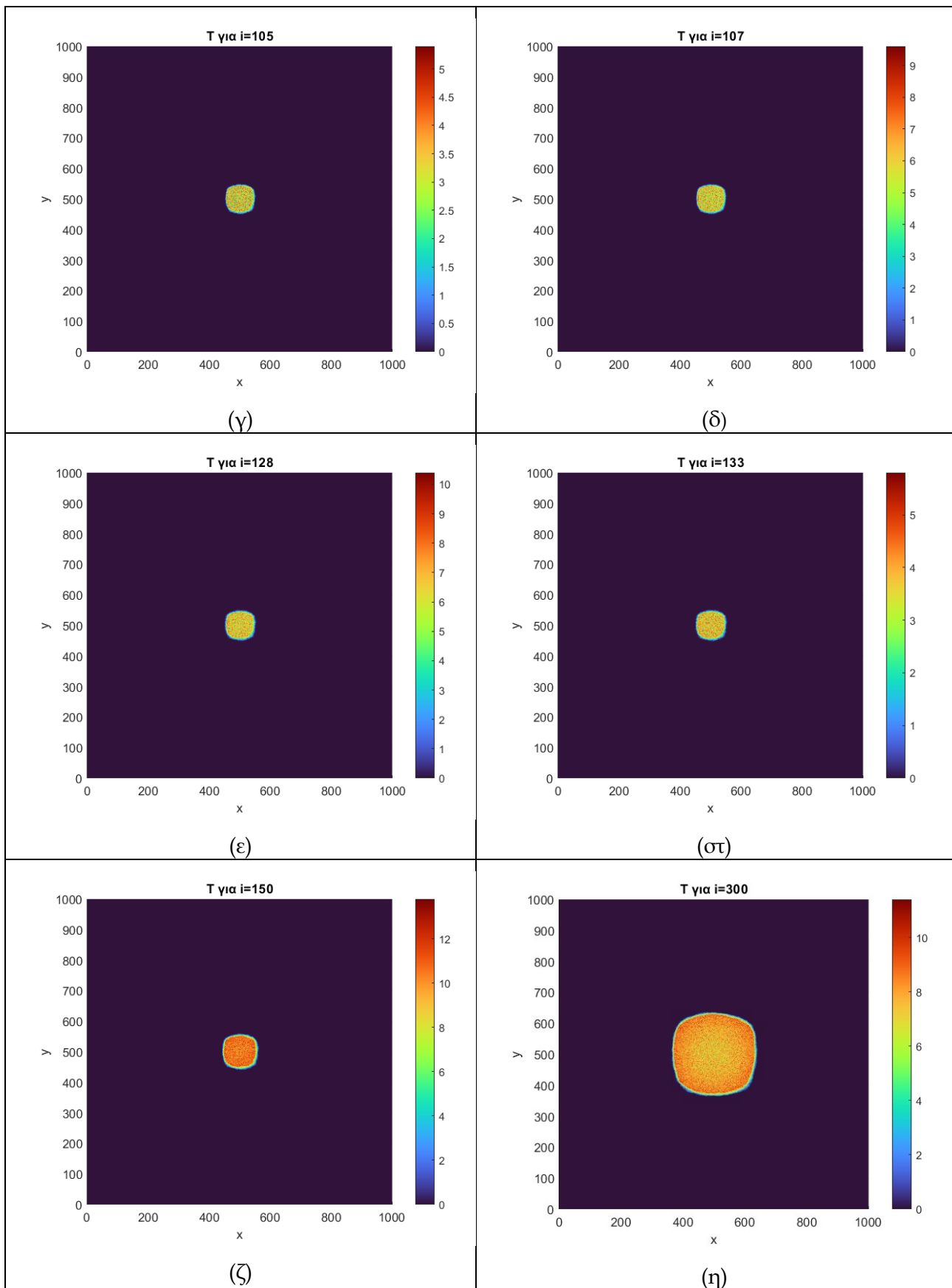
Ο υπολογισμός των  $\alpha$ ,  $\beta$  (βλ. Εξίσωση 3.37) έχει γίνει από προσαρμογή στην κινητική της εξίσωσης 3.37 έτσι ώστε μετά το τέλος των συνεδριών το ποσοστό μείωσης να είναι 60-65%.

### 5.1 Κατανομή καρκινικών κυττάρων

Στο Σχήμα 5-1 απεικονίζονται οι κατανομές των καρκινικών κυττάρων για διάφορες επαναλήψεις όταν εφαρμόζεται ραδιοθεραπεία.







Σχήμα 5-1 Κατανομή καρκινικών κυττάρων για το μοντέλο αναγγειακής ανάπτυξης με προσθήκη ραδιοθεραπείας κατά την επανάληψη (α) 100 (μία επανάληψη πριν την έναρξη ραδιοθεραπείας), (β) 101 (πρώτη επανάληψη με ραδιοθεραπεία), (γ) 105 (τελευταία συνεδρία πρώτου κύκλου), (δ) 107 (2<sup>η</sup> επανάληψη χωρίς ραδιοθεραπεία), (ε) 128 (1 επανάληψη πριν την έναρξη του τελευταίου κύκλου), (στ) 133 (τελευταία επανάληψη με ραδιοθεραπεία), (ζ) 150, (η) 300.

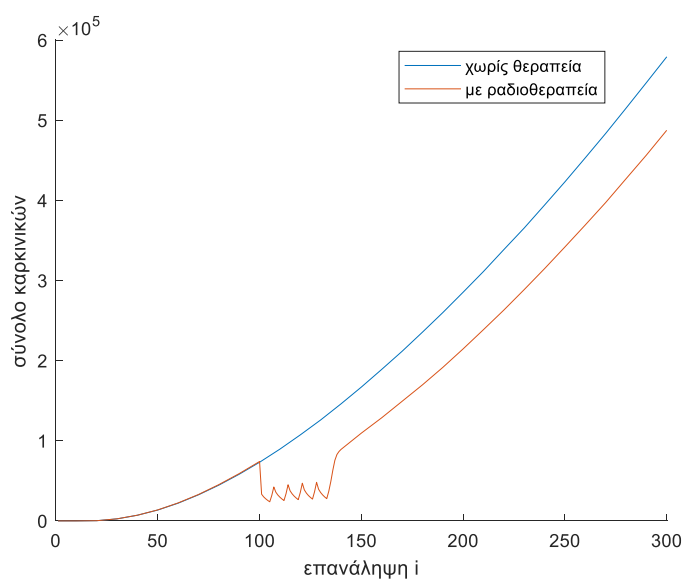
Η μείωση του όγκου υπολογίζεται σε 62.7% στο τέλος των συνεδριών. Άρα έγινε καλή προσαρμογή των παραμέτρων στην εξίσωση ώστε να υπάρχει μείωση κατά 60-65% που αναφέρεται βιβλιογραφικά (βλ. κεφάλαιο 3.3.1).

Από το σχήμα 5-1 παρατηρείται ότι η ραδιοθεραπεία παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του όγκου. Η επίδρασή της εντοπίζεται στο ότι μειώνει τον αριθμό των καρκινικών σε κάθε κόμβο. Δηλαδή 1 επανάληψη πριν την έναρξη της ραδιοθεραπείας (επανάληψη 100) υπάρχουν πολλά περισσότερα καρκινικά ακόμα και από την επόμενη επανάληψη (101), δηλαδή χορηγώντας μόνο μία μέρα ακτινοβολία. Στο τέλος του πρώτου κύκλου ο μέγιστος αριθμός καρκινικών σε μία θέση είναι 5 σε σύγκριση με 14 που ήταν 1 επανάληψη πριν την έναρξη της ραδιοθεραπείας.

Ωστόσο στις 2 επαναλήψεις κενό μεταξύ των κύκλων ο όγκος αυξάνεται αρκετά. 1 επανάληψη πριν τον τελευταίο κύκλο υπάρχουν πάλι κόμβοι με 10 καρκινικά στον καθέναν.

Παρατηρείται επίσης ότι κατά τη διάρκεια της ραδιοθεραπείας η ακτίνα του όγκου δεν μειώνεται. Αυτό θα φανεί καλύτερα στο κεφάλαιο 5-2.

Στο σχήμα 5-2 φαίνεται το σύνολο των καρκινικών συναρτήσει της επανάληψης από το μοντέλο της απλής αναγωγικής ανάπτυξης και από αυτό με προσθήκη ραδιοθεραπείας.



Σχήμα 5-2 Σύνολο καρκινικών κυττάρων συναρτήσει της επανάληψης χωρίς (μπλε καμπύλη) και με προσθήκη ραδιοθεραπείας (κόκκινη καμπύλη)

Παρατηρείται κατακόρυφη πτώση των καρκινικών κατά τη διάρκεια της πρώτης συνεδρίας. Παρατηρείται η μεγαλύτερη κλίση στο διάγραμμα μεταξύ των επαναλήψεων 100 και 101. Μέχρι το τέλος του πρώτου κύκλου μειώνεται πάλι ο όγκος αλλά με μικρότερο ρυθμό. Μετά αυξάνεται πάλι αλλά δεν φτάνει το σημείο που ήταν πριν την ραδιοθεραπεία. Βέβαια μεταξύ των υπόλοιπων κύκλων αυξάνεται περισσότερο απ' όσο μειώνεται. Αυτό ισχύει, όπως έχει ερμηνευτεί και στο κεφάλαιο 4, διότι υπάρχουν λιγότερα θεραπευτικά σε μεγαλύτερους χρόνους.

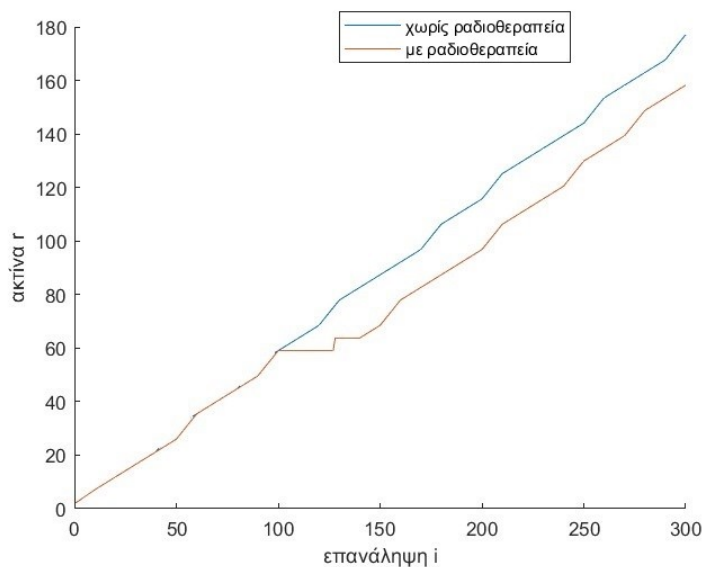
Άρα το ελάχιστο που φτάνει ο όγκος είναι στο τέλος της πρώτης συνεδρίας (μείωση 68%) και επομένως αυτή η περίοδος είναι ιδανική για να χειρουργηθεί ένας όγκος, αν αυτό κρίνεται απαραίτητο, γιατί είναι εμφανώς μικρότερος.

Παρατηρείται ότι από το τέλος της ραδιοθεραπείας (επανάληψη 133) μέχρι την επανάληψη 139 τα καρκινικά αυξάνονται με πολύ μεγάλο ρυθμό. Αυτό οφείλεται στο ότι υπάρχουν πολλά διάσπαρτα κέντρα καρκινικών κυττάρων. Μετά ο ρυθμός αυτός ελαττώνεται και ακολουθεί την ίδια πορεία με το μοντέλο χωρίς θεραπεία. Δηλαδή η καμπύλη με τη ραδιοθεραπεία είναι απλώς μία μετατόπιση προς τα κάτω της καμπύλης του βασικού μοντέλου. Στην επανάληψη 300 τα καρκινικά κύτταρα που υπάρχουν μετά τη ραδιοθεραπεία είναι μειωμένα κατά μόλις 16% σε σχέση με αυτά στον ίδιο χρόνο στον ιστό που δεν έχει υποστεί θεραπεία. Αυτή η διαφορά είναι μέγιστη στο χρόνο που τελειώνει η θεραπεία και ανέρχεται σε 78%.

Καλύτερα αποτελέσματα θα παρατηρούνταν αν δεν υπήρχε διακοπή 2 ημερών, αλλά αυτό δεν προτείνεται βιβλιογραφικά.

## 5.2 Ακτινική κατανομή καρκινικών

Στο σχήμα 5-3 φαίνεται η ακτίνα του καρκινικού όγκου συναρτήσει της επανάληψης με και χωρίς ραδιοθεραπεία.



Σχήμα 5-3 Ακτίνα καρκινικών κυττάρων συναρτήσει της επανάληψης με (κόκκινη καμπύλη) και χωρίς (μπλε καμπύλη) ραδιοθεραπεία

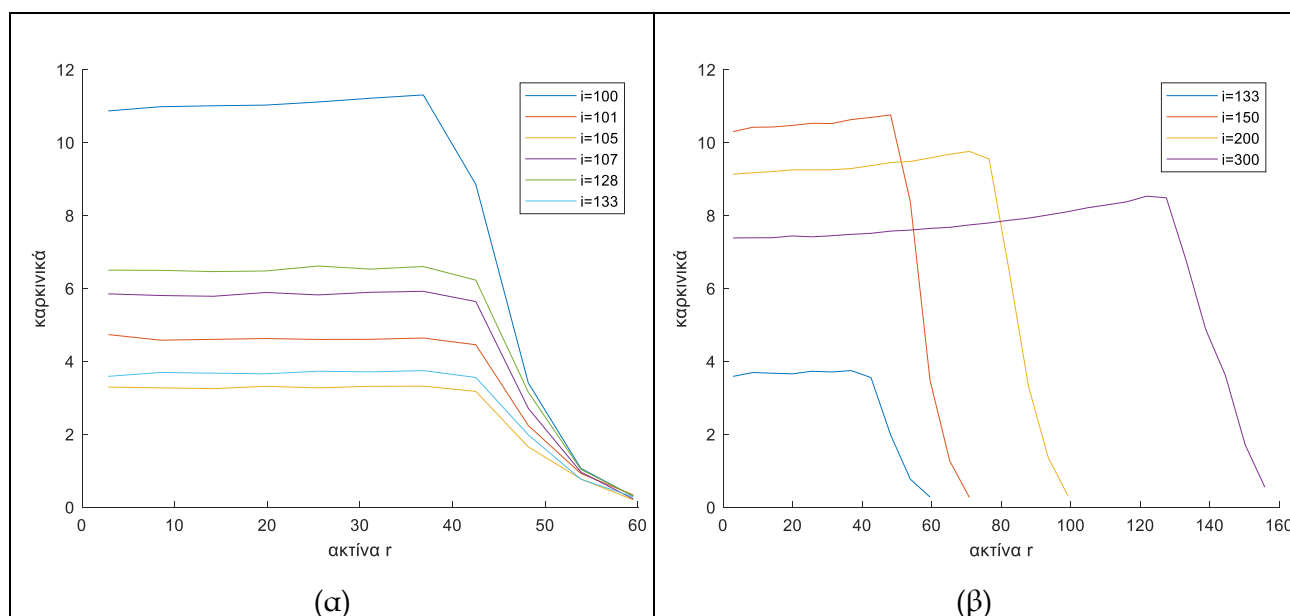
Παρατηρείται ότι κατά τη διάρκεια όλων των συνεδριών της ραδιοθεραπείας, και όχι αποκλειστικά τις μέρες που χορηγείται ραδιοθεραπεία, η ακτίνα του όγκου παραμένει σταθερή. Δηλαδή η ακτίνα του όγκου από την επανάληψη 100 έως και την 133 δεν μεταβάλλεται. Δεν μειώνεται η μέγιστη ακτίνα του όγκου γιατί παραμένουν κάποια ελάχιστα καρκινικά σε μεγάλη ακτίνα. Βέβαια, όπως

ήδη αναφέρθηκε, μειώνεται πάρα πολύ ο αριθμός των καρκινικών. Αυτό συμβαίνει γιατί η ραδιοθεραπεία δεν σκοτώνει από έξω προς τα μέσα, όπως θα φανεί στη χημειοθεραπεία, αλλά όλα ανεξαιρέτως τα καρκινικά με την ίδια πιθανότητα.

Παρατηρούνται επίσης και κάποιες άλλες μικρότερες σταθερές περιοχές στο σχήμα. Αυτές προκύπτουν καθώς, σε αντίθεση με προηγούμενα αντίστοιχα σχήματα, εδώ έχουν ληφθεί δεδομένα από πολύ περισσότερες επαναλήψεις, με αποτέλεσμα το διάγραμμα να μην είναι τελείως ομαλό.

Στον τελικό χρόνο (επανάληψη 300) η ακτίνα του όγκου είναι μειωμένη κατά 10% σε σχέση με το βασικό μοντέλο. Αυτό οφείλεται μόνο στο ότι κατά τη διάρκεια της ραδιοθεραπείας η ακτίνα παρέμενε σταθερή.

Το σχήμα 5-4 απεικονίζει την ακτινική κατανομή των καρκινικών σε διάφορες επαναλήψεις. Στο σχήμα 5-4(α) φαίνεται η ακτινική κατανομή σε διάφορους χρόνους κατά τη διάρκεια της ραδιοθεραπείας. Υπενθυμίζεται ότι η πρώτη συνεδρία γίνεται στην επανάληψη 101 και στην 105 η τελευταία. Στις επαναλήψεις 106 και 107 δεν χορηγείται ακτινοβολία. Στο σχήμα 5-4(β) φαίνεται η ακτινική κατανομή στις επαναλήψεις μετά το τέλος της ραδιοθεραπείας.



Σχήμα 5-4 Ακτινική κατανομή καρκινικών σε χρόνους (α) κατά τη διάρκεια της ραδιοθεραπείας (επαναλήψεις 100, 101, 105, 107, 128, 133) και (β) μετά τη ραδιοθεραπεία (επαναλήψεις 133, 150, 200, 300)

Παρατηρείται ότι στις επαναλήψεις μετά την έναρξη της ραδιοθεραπείας μειώνονται κατά πολύ τα καρκινικά που βρίσκονται σε οποιαδήποτε ακτίνα. Βέβαια σε όλες αυτές τις επαναλήψεις υπάρχει σχεδόν ο ίδιος αριθμός καρκινικών στις μεγάλες ακτίνες (σύγκλιση των καμπυλών στο τέλος του σχήματος).

Παρατηρείται ότι οι καμπύλες όλων των επαναλήψεων κατά τη διάρκεια της ραδιοθεραπείας βρίσκονται κάτω από την επανάληψη 100, ακόμα και η επανάληψη 107 στην οποία δεν υπάρχει ραδιοθεραπεία για 2 επαναλήψεις. Όπως είναι λογικό η επανάληψη 107 είναι πιο πάνω από την επανάληψη 105, καθώς στην 107 υπάρχουν 2 μέρες χωρίς ραδιοθεραπεία στις οποίες ο όγκος αναπτύσσεται (όχι σε επίπεδο ακτίνας βέβαια). Βέβαια η επανάληψη 107 είναι πιο πάνω και από

την 101. Αυτό δείχνει ότι τα αποτελέσματα της ραδιοθεραπείας δεν διατηρούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Παρατηρείται ότι μέχρι περίπου τα 2/3 της μέγιστης ακτίνας (40/60) η μέση ακτινική κατανομή των καρκινικών είναι σταθερή σε όλες τις επαναλήψεις. Αυτό φαίνεται και από τα σχήματα των κατανομών στα οποία στο κέντρο παρατηρείται μεγαλύτερη έκταση με τον ίδιο χρωματισμό.

Από τα σχήματα 5-4 παρατηρείται ότι η καμπύλη που αντιστοιχεί στην επανάληψη 133 βρίσκεται πιο κάτω από όλες.

Η καμπύλη της επανάληψης 128 βρίσκεται πιο κάτω από αυτήν της επανάληψης 100. Αυτό δείχνει ότι ακόμα και επαναλήψεις χωρίς ραδιοθεραπεία που βρίσκονται ανάμεσα στους κύκλους έχουν λιγότερα καρκινικά από την επανάληψη πριν την έναρξη της θεραπείας.

Βέβαια όταν τελειώσει και η τελευταία συνεδρία τα καρκινικά αυξάνονται ραγδαία. Μετά την επανάληψη 150 παρατηρούνται περισσότερα καρκινικά και σε μεγαλύτερες ακτίνες από την επανάληψη 100. Άρα η ραδιοθεραπεία όντως βοήθησε αλλά για ένα πολύ μικρό διάστημα. Από την επανάληψη 150 και έπειτα παρατηρείται ότι οι ακτινικές κατανομές ακολουθούν ίδια πορεία με αυτές όταν δεν υπήρχε ραδιοθεραπεία, απλώς με μία καθυστέρηση μερικών επαναλήψεων. Δηλαδή πάλι μειώνεται ο μέσος μέγιστος αριθμός καρκινικών σε ένα εύρος ακτινών αλλά αυξάνεται η μέγιστη ακτίνα καθώς και ότι σε περισσότερες ακτίνες παρατηρείται μεγάλος αριθμός καρκινικών (οριζόντια κομμάτια καμπυλών).

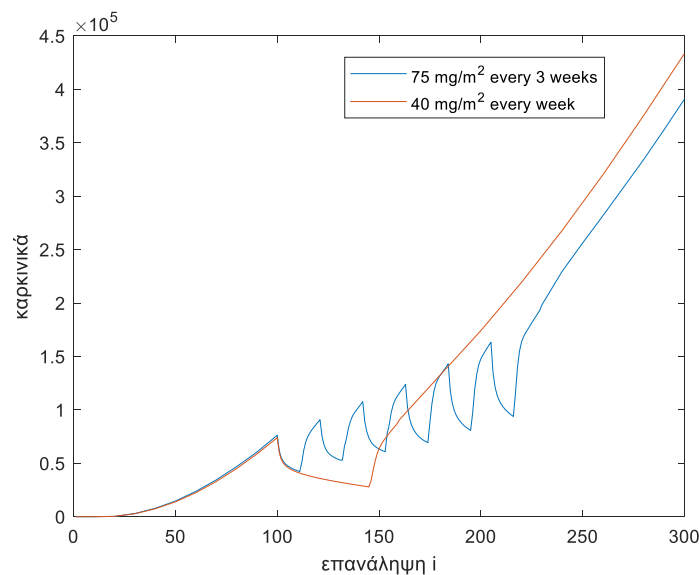
## 6. Αποτελέσματα εφαρμογής Χημειοθεραπείας

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται αποτελέσματα προσομοιώσεων που προκύπτουν λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση της χημειοθεραπείας. Θα εξεταστούν δύο σχήματα ένα με υψηλή συγκέντρωση δόσης με μικρή συχνότητα εφαρμογής, και ένα με χαμηλότερη δόση και μεγαλύτερη συχνότητα.

### 6.1 Επιλογή σχήματος χημειοθεραπείας

Καθώς έχουν προταθεί και στην εισαγωγή 2 σχήματα για τη χημειοθεραπεία πρέπει να εξεταστεί ποιο παράγει καλύτερα αποτελέσματα. Στο ένα σχήμα η δόση του docetaxel είναι  $40 \frac{mg}{m^2 \text{ σώματος}}$  κάθε εβδομάδα και στο άλλο  $75 - 100 \frac{mg}{m^2 \text{ σώματος}}$ .

Στο Σχήμα 6-1 απεικονίζεται η εξέλιξη του συνολικού αριθμού των καρκινικών κυττάρων για τα 2 παραπάνω σχήματα. Η έγχυση του φαρμάκου πραγματοποιείται 6 φορές με τις παραπάνω δοσολογίες και χρονικά διαστήματα. Δηλαδή στο σχήμα της κάθε εβδομάδας θα γίνεται έγχυση  $40 \frac{mg}{m^2 \text{ σώματος}}$  στις επαναλήψεις 101, 108, 115, 122, 129, 136. Στο σχήμα των κάθε 3 εβδομάδων έγχυση  $75 \frac{mg}{m^2 \text{ σώματος}}$  γίνεται στις επαναλήψεις 101, 122, 143, 164, 185, 206.



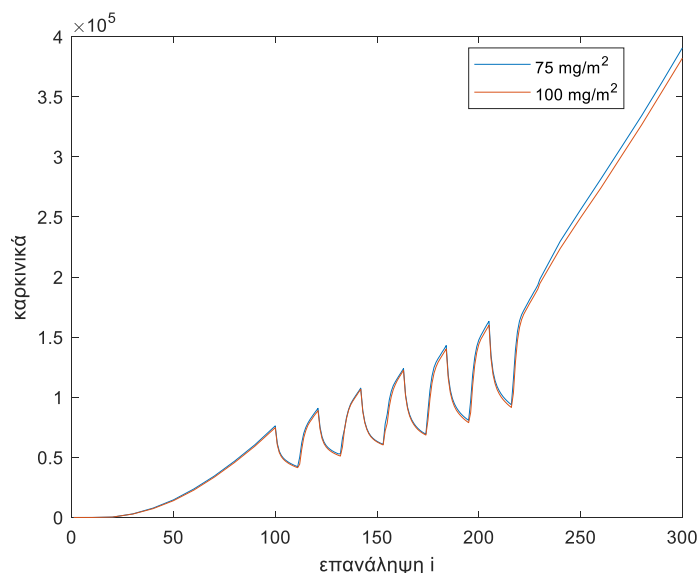
Σχήμα 6-1 Σύνολο καρκινικών συναρτήσει επανάληψης για χημειοθεραπεία με έγχυση docetaxel  $40 \text{ mg/m}^2$  κάθε βδομάδα (κόκκινη καμπύλη) και  $75 \text{ mg/m}^2$  κάθε 3 εβδομάδες (μπλε καμπύλη)

Καλύτερα αποτελέσματα παρατηρούνται με την εβδομαδιαία έγχυση φαρμάκου. Με την εβδομαδιαία έγχυση τα καρκινικά μειώνονται περίπου κατά 62%. Στις πρώτες επαναλήψεις της χημειοθεραπείας τα καρκινικά μειώνονται με μεγάλο ρυθμό, ο οποίος ελαττώνεται και σταθεροποιείται στη συνέχεια.

Με την έγχυση κάθε 3 εβδομάδες τα καρκινικά μειώνονται τις πρώτες 11 επαναλήψεις και μετά αυξάνονται και πάλι. Με την έγχυση κάθε 21 επαναλήψεις στο τέλος των 6 συνεδριών, ακόμα και την τελευταία μέρα που μειώνονταν τα καρκινικά, δηλαδή 11 επαναλήψεις μετά την τελευταία έγχυση ο αριθμός των καρκινικών είναι εμφανώς μεγαλύτερος από την αρχή της θεραπείας. Άρα μια τέτοια χημειοθεραπεία δεν επιφέρει βελτίωση της κατάστασης, παρά μόνο μειώνει τον ρυθμό ανάπτυξης όσο αυτή χορηγείται.

Στην έγχυση  $75 \frac{mg}{m^2 \text{ σώματος}}$  docetaxel από την επανάληψη 100 (μία πριν την πρώτη έγχυση) ως την 107 (6 μετά την έγχυση) τα καρκινικά μειώνονται κατά 40.4%. Αντίστοιχα με έγχυση  $40 \frac{mg}{m^2 \text{ σώματος}}$  η αντίστοιχη μείωση στο ίδιο διάστημα είναι 40.5%. Αυτό δείχνει ότι η αυξημένη δοσολογία δεν επηρεάζει καθόλου το αποτέλεσμα, ακόμα και για χορήγηση στις ίδιες μέρες και με ίδιες επαναλήψεις χωρίς καθόλου φάρμακο.

Στο σχήμα 6-2 φαίνεται η σύγκριση μεταξύ εβδομαδιαίας έγχυσης docetaxel  $75 \frac{mg}{m^2 \text{ σώματος}}$  και  $100 \frac{mg}{m^2 \text{ σώματος}}$  για να επαληθευτεί ότι με την μεγαλύτερη βιβλιογραφικά δεδομένη δοσολογία δεν θα παρατηρηθούν καλύτερα αποτελέσματα.



Σχήμα 6-2 Σύνολο καρκινικών συναρτήσει επανάληψης για χημειοθεραπεία με έγχυση docetaxel  $100 \text{ mg/m}^2$  και  $75 \text{ mg/m}^2$  κάθε 3 εβδομάδες

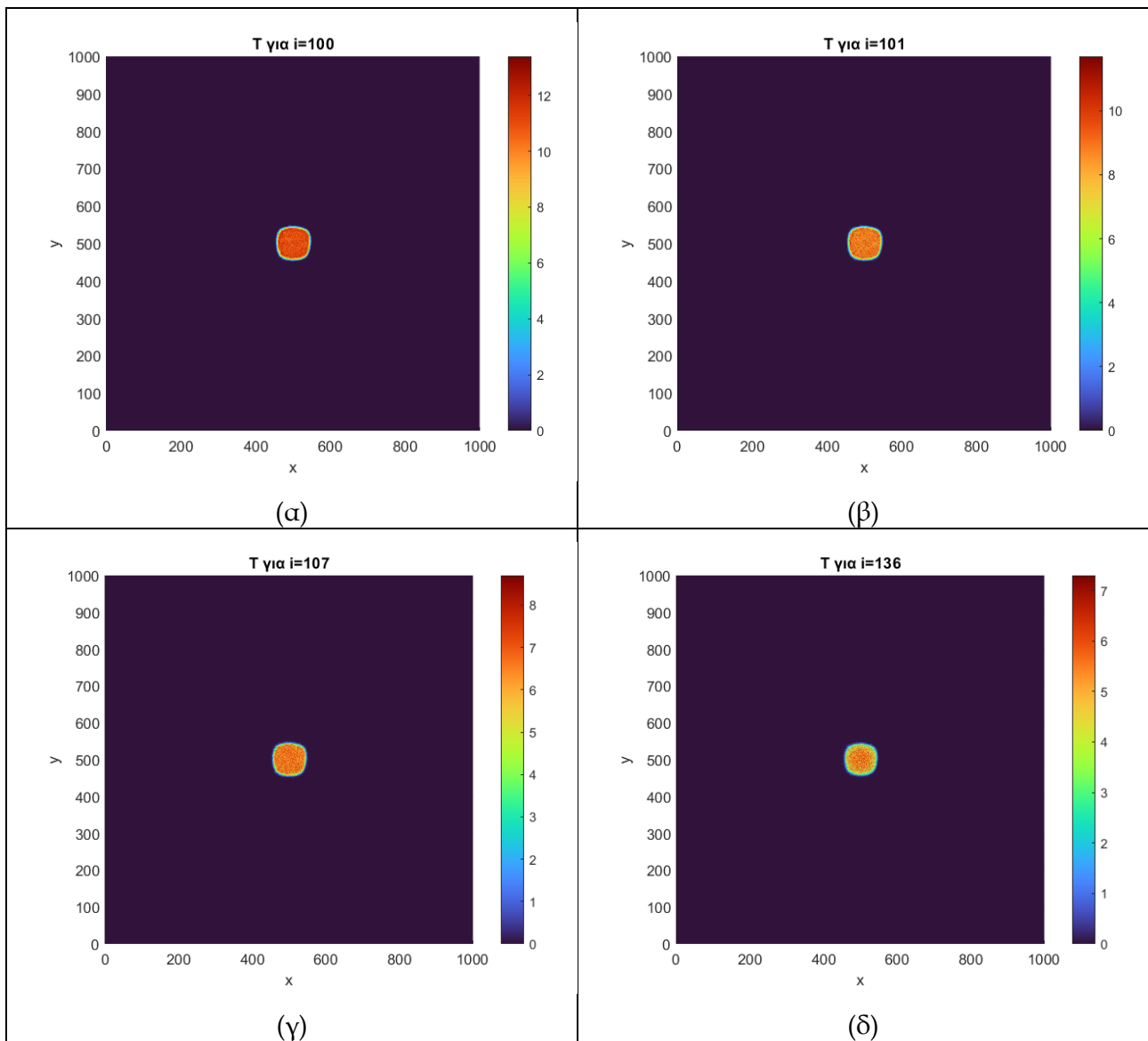
Από το σχήμα 6-2 παρατηρείται το αναμενόμενο από προηγούμενη παρατήρηση, δηλαδή ότι και αυξημένη δοσολογία να χρησιμοποιείται στο docetaxel αν η έγχυση γίνεται ανά 21 επαναλήψεις παρατηρούνται παρόμοια αποτελέσματα. Και βέβαια η καμπύλη με τη μεγαλύτερη δόση βρίσκεται ελαφρώς πιο κάτω αλλά αυτή η διαφορά δεν αξιολογείται ως σημαντική. Οφείλεται στο ότι σε κάποιες θέσεις, ιδιαίτερα προς το κέντρο, που μπορεί να γίνει νέκρωση από το φάρμακο σύμφωνα με τις πιθανότητες (βλ. αντίστοιχο αλγόριθμο) η χαμηλή δόση δεν το επιτρέπει καθώς δεν είναι μεγαλύτερη από την IC50.

Στα επόμενα κεφάλαια λοιπόν θα εφαρμόζεται χημειοθεραπεία με δόση  $40 \frac{mg}{m^2 \text{ σώματος}}$  κάθε εβδομάδα.

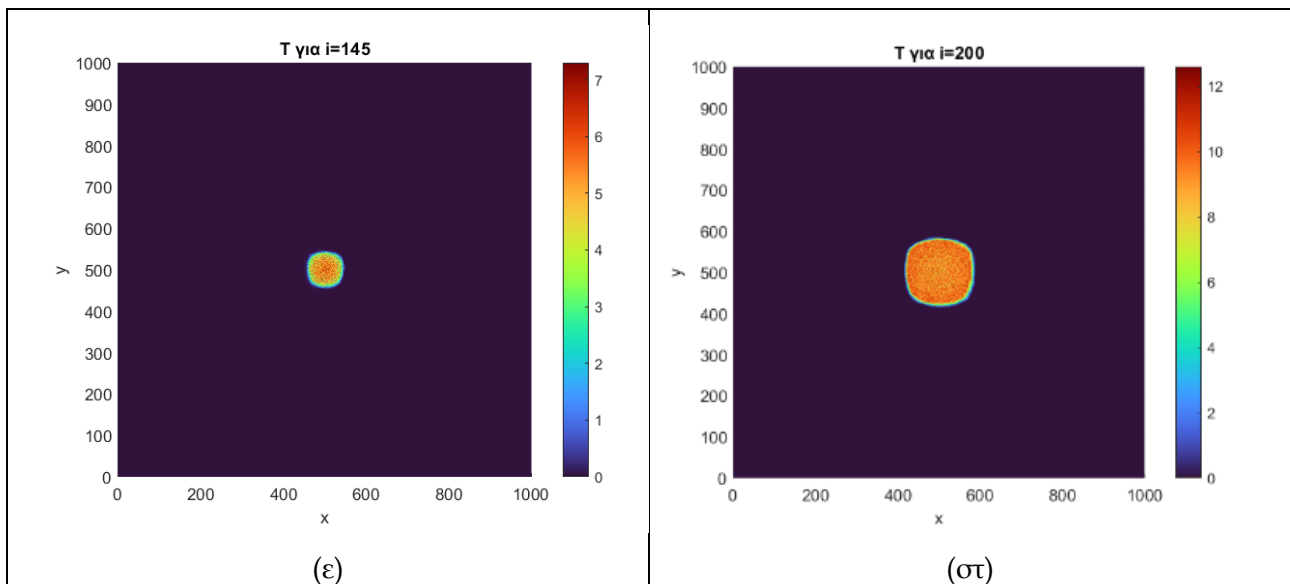
## 6.2 Κατανομή καρκινικών

Στο Σχήμα 6-3 φαίνονται οι κατανομές των καρκινικών κυττάρων για διάφορες επαναλήψεις.

Γίνεται έγχυση  $40 \frac{mg}{m^2 \text{ σώματος}}$  στις επαναλήψεις 101, 108, 115, 122, 129, 136.







Σχήμα 6-3 Κατανομή καρκινικών κυττάρων για το μοντέλο αναγειακής ανάπτυξης με προσθήκη χημειοθεραπείας κατά την επανάληψη (α) 100 (1 επανάληψη πριν την έναρξη χημειοθεραπείας), (β) 101 (1<sup>η</sup> χορήγηση χημειοθεραπείας), (γ) 107 (6 επαναλήψεις από την προηγούμενη χορήγηση χημειοθεραπείας), (δ) 136 (τελευταία χορήγηση χημειοθεραπείας), (ε) 145 και (στ) 200

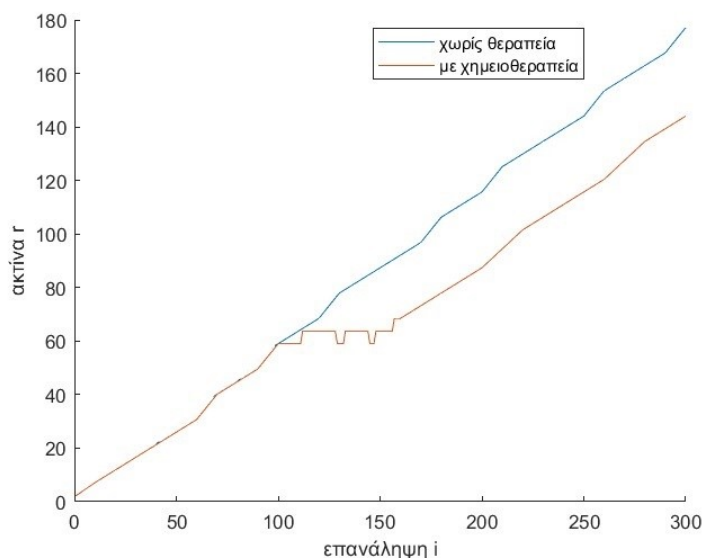
Παρατηρείται ότι η χημειοθεραπεία μειώνει τα καρκινικά κύτταρα. Βέβαια, δεν φαίνεται να μειώνεται η ακτίνα, παρατήρηση που θα επαληθευτεί στο κεφάλαιο 6.3.

Παρατηρείται ότι τα καρκινικά μειώνονται κυρίως από έξω προς το κέντρο του όγκου. Δηλαδή σε περιοχή της περιφέρειας στην επανάληψη 145 παρατηρούνται περίπου μέχρι 4 καρκινικά σε κάθε θέση, ενώ στην επανάληψη 100 μέχρι 8. Αυτό συμβαίνει γιατί η συγκέντρωση του φαρμάκου περιφερειακά είναι μεγαλύτερη από ό,τι στο κέντρο λόγω διάχυσης. Και αυτό θα φανεί καλύτερα στη συνέχεια.

Επίσης φαίνεται ότι ενώ η τελευταία χορήγηση φαρμάκου έγινε στην επανάληψη 136 ακόμα και στην επανάληψη 145 ο όγκος μειώνεται.

### 6.3 Ακτινική κατανομή καρκινικών

Στο Σχήμα 6-4 απεικονίζεται η εξέλιξη της ακτίνας του όγκου όταν εφαρμόζεται χημειοθεραπεία. Γίνεται σύγκριση με την ακτίνα του βασικού μοντέλου.



Σχήμα 6-4 Εξέλιξη ακτίνας όγκου χωρίς (μπλε καμπύλη) και με (κόκκινη καμπύλη) χημειοθεραπεία

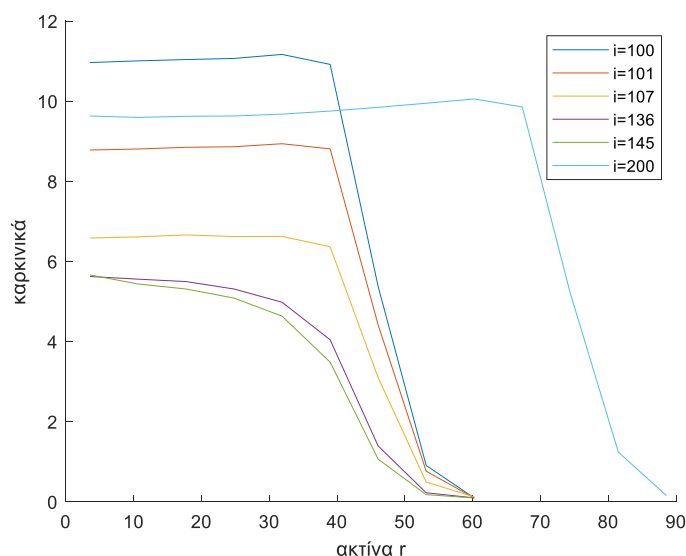
Παρατηρείται ότι με τη χημειοθεραπεία, όπως και με τη ραδιοθεραπεία, η ακτίνα του όγκου δεν μειώνεται αλλά μένει σταθερή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μερικές επαναλήψεις μετά το πέρας αυτής. Συγκεκριμένα, παρόλο που η τελευταία έγχυση γίνεται στην επανάληψη 136, η ακτίνα του όγκου παραμένει σταθερή μέχρι και την επανάληψη 152. Βέβαια από το σχήμα 6-1 φαίνεται ότι το σύνολο των καρκινικών μειώνεται μέχρι και την επανάληψη 145. Αυτό δείχνει ότι από την 146 ως και την 152 αυξάνονται τα καρκινικά αλλά όχι η ακτίνα, δηλαδή προστίθενται καρκινικά σε κόμβους που ήδη υπήρχαν ή σε κόμβους με ακτίνα παρόμοια με αυτές που ήδη υπήρχαν.

Οι όποιες αυξομειώσεις παρατηρούνται διότι ιδιαίτερα από την επανάληψη 100 μέχρι και την 160 λαμβάνονται δεδομένα ανά επανάληψη για να υπάρχει καλύτερη απεικόνιση της δράσης του φαρμάκου.

Μετά την επανάληψη 152, που αυξάνεται και πάλι ο όγκος, η ακτίνα ακολουθεί παρόμοια πορεία με αυτή στο βασικό μοντέλο ανάπτυξης, απλώς είναι μετατοπισμένη προς τα δεξιά. Στην επανάληψη 300 η ακτίνα του όγκου είναι μειωμένη κατά 19% σε σχέση με το βασικό μοντέλο. Η αντίστοιχη μείωση στη ραδιοθεραπεία ήταν 10%. Αυτή η διαφοροποίηση οφείλεται στο ότι στη χημειοθεραπεία η ακτίνα παραμένει για περισσότερο χρόνο σταθερή καθώς δεν αυξάνεται ακόμα και μερικές επαναλήψεις μετά την τελευταία χορήγηση φαρμάκου.

Στο σχήμα 6-5 φαίνεται η ακτινική κατανομή των καρκινικών ακριβώς πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας ( $i=100$ ), ακριβώς στην έναρξή της ( $i=101$ ), 6 επαναλήψεις μετά την πρώτη

χορήγηση ( $i=107$ ), στην τελευταία χορήγηση φαρμάκου ( $i=136$ ), ακριβώς στην επανάληψη με τα λιγότερα καρκινικά ( $i=145$ ) και στην επανάληψη  $i=200$ .



Σχήμα 6-5 Μέση ακτινική κατανομή καρκινικών κυττάρων με χημειοθεραπεία στις επαναλήψεις 100, 101, 107, 136, 145 και 200

Παρατηρείται ότι από την επανάληψη 100 ως 145 οι καμπύλες μετατοπίζονται συνεχώς προς τα κάτω και όλες συγκλίνουν στην μέγιστη ακτίνα.

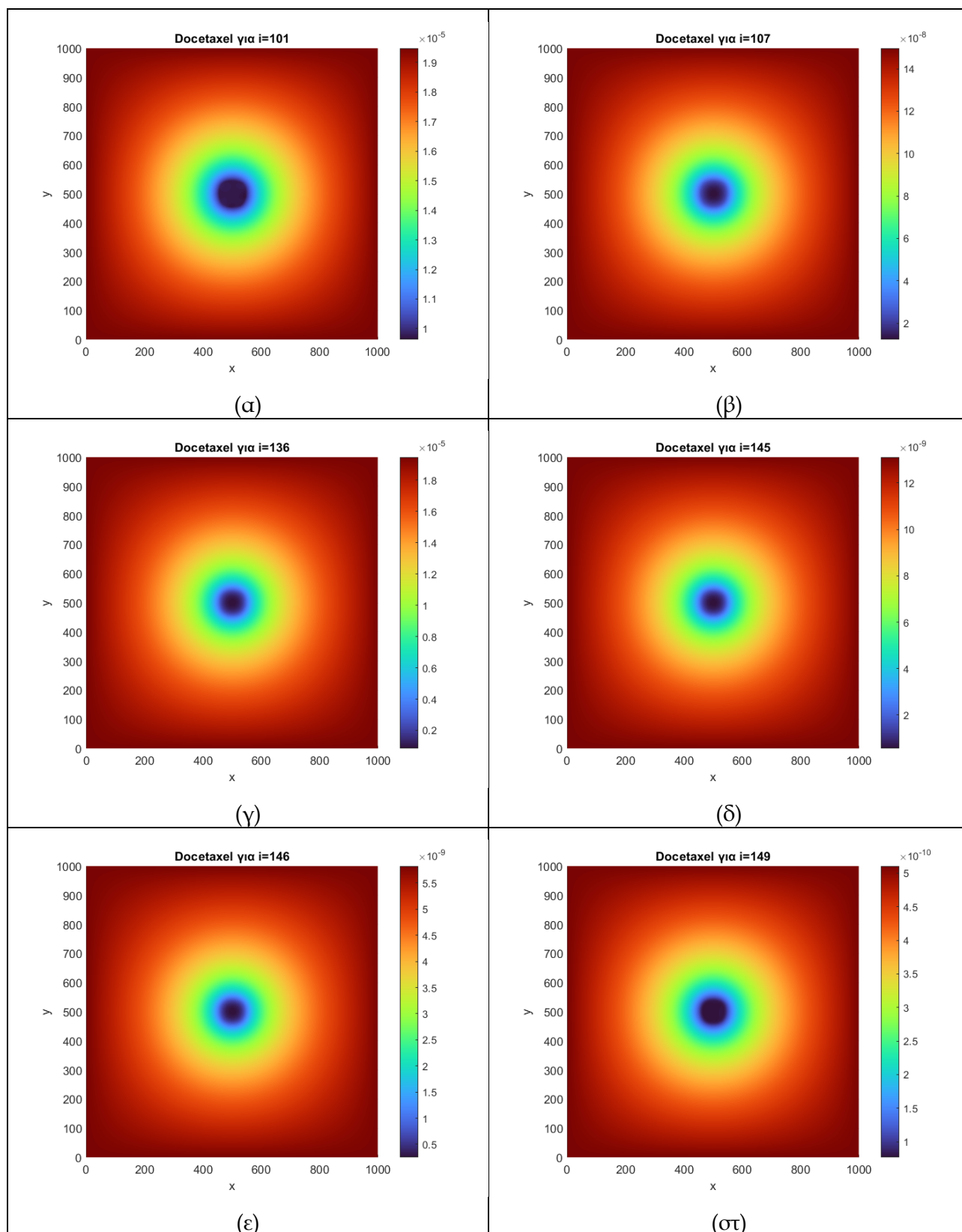
Παρατηρείται ότι ακόμα και η καμπύλη της επανάληψης 107 είναι αρκετά πιο κάτω από αυτής της 101. Αυτό δείχνει ότι και με τόσες επαναλήψεις χωρίς χημειοθεραπεία το φάρμακο παράγει ακόμα αποτελέσματα, παρά το γεγονός ότι το φάρμακο καταναλώνεται σχετικά γρήγορα, καθώς στην 2<sup>η</sup> επανάληψη από την χορήγηση του υπάρχει το μισό. Βέβαια αυτό θα φανεί καλύτερα στη συνέχεια.

Επίσης παρατηρείται ότι στην αρχή η μείωση είναι αρκετά έντονη ακόμα και χωρίς επιπλέον χορήγηση φαρμάκου. Δηλαδή η καμπύλη της 107 είναι πολύ πιο κάτω από την 101, ενώ η 145 είναι ελάχιστα πιο κάτω από την 136, παρόλο που έχουν προηγηθεί περισσότερες επαναλήψεις (οι οποίες βέβαια δεν αυξάνουν τα καρκινικά).

Η επανάληψη 200 είναι παρόμοια με αυτές που δεν είχε προηγηθεί χημειοθεραπεία, απλώς έχει καθυστερήσει αρκετά να έρθει αυτό το αποτέλεσμα.

## 6.4 Κατανομή φαρμάκου

Στο σχήμα 6-6 φαίνεται η κατανομή του φαρμάκου σε διάφορες επαναλήψεις.



Σχήμα 6-6 Κατανομή docetaxel (συγκέντρωση σε M) στην επανάληψη (α) 101 (1<sup>η</sup> επανάληψη με έγχυση φαρμάκου), (β) 107 (6 επαναλήψεις χωρίς έγχυση φαρμάκου), (γ) 136 (τελευταία επανάληψη με έγχυση φαρμάκου), (δ) 145, (ε) 146 και (στ) 149

Από το σχήμα 6-6 στις επαναλήψεις που υπάρχει έγχυση φαρμάκου η μέγιστη συγκέντρωση στα σύνορα είναι ίση με τη συγκέντρωση του φαρμάκου που εισέρχεται στον οργανισμό. Αυτή η συγκέντρωση αντιστοιχεί σε  $1.9478 * 10^{-5} \frac{mol}{L}$  για  $40 \frac{mg}{m^2 \text{ σώματος}}$ .

Η παραπάνω συγκέντρωση προκύπτει για άνθρωπο ύψους 170 cm, 70kg και όγκο αίματος 4.6 L.

Άρα στα σχήματα που αντιστοιχούν στις επαναλήψεις 101 και 136 στα σύνορα η τιμή του φαρμάκου είναι η άνωθεν. Ωστόσο παρατηρείται διαφοροποίηση στις κατανομές. Στην επανάληψη 136 η συγκέντρωση του docetaxel μειώνεται πιο πολύ προς το κέντρο σε σχέση με την αντίστοιχη μείωση της 101. Αυτό συμβαίνει διότι έχουν μειωθεί τα καρκινικά στην επανάληψη 136. Δηλαδή στην επανάληψη 136 οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου έχουν διαφορές μέχρι και μιας τάξης μεγέθους, ενώ στην επανάληψη 101 οι συγκεντρώσεις σε όλες τις θέσεις βρίσκονται στην ίδια τάξη μεγέθους.

Μετά την επανάληψη 145 που αυξάνονται ξανά τα καρκινικά το εύρος της κατανομής μειώνεται και πάλι (βλ. σχήμα 6-17).

Παρατηρείται ότι στην επανάληψη 145, παρόλο που έχει διακοπεί η χορήγηση docetaxel από την επανάληψη 136, υπάρχει αρκετή ποσότητα ακόμα. Στους περισσότερους κόμβους η συγκέντρωσή του παραμένει μεγαλύτερη της  $IC_{50}=0.5 \text{ nM}$  με αποτέλεσμα να μπορεί να σκοτώσει καρκινικά. Βέβαια στο κέντρο του ιστού η συγκέντρωσή του δεν αρκεί για να είναι αποτελεσματικό.

Παρατηρείται ότι στην επανάληψη 146, στην οποία αρχίζει να αυξάνονται και πάλι τα καρκινικά, η συγκέντρωση του φαρμάκου είναι μεγαλύτερη του  $IC_{50}$  σε όλους τους κόμβους. Αυτό συμβαίνει διότι με μικρότερη συγκέντρωση φαρμάκου μειώνεται η πιθανότητα θανάτωσης από το φάρμακο. Επίσης έχουν μειωθεί αρκετά τα καρκινικά κύτταρα με αποτέλεσμα να αυξάνεται η πιθανότητα του πολλαπλασιασμού τους.

Από την επανάληψη 149 η συγκέντρωση του φαρμάκου είναι μεγαλύτερη από την  $IC_{50}$  μόνο στα σύνορα, όπου δεν υπάρχουν καρκινικά. Άρα έκτοτε δεν σκοτώνεται κανένα καρκινικό από το φάρμακο.

## 7. Αποτελέσματα Συνδυαστικής Χημειο-ραδιοθεραπείας

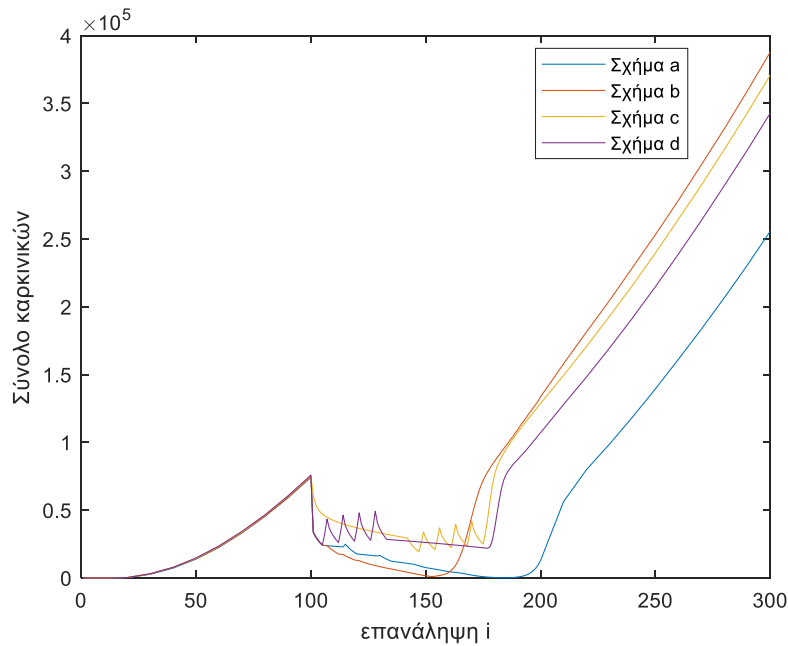
### 7.1 Επιλογή Σχήματος

Στις σύγχρονες θεραπείες καρκίνου συνηθίζεται η επιλογή συνδυασμού θεραπειών για την καλύτερη δυνατή αντιμετώπισή του. Εδώ, προσομοιώνεται μια τέτοια περίπτωση συνδυάζοντας ραδιοθεραπεία με χημειοθεραπεία. Μπορούν να γίνουν πάρα πολλοί συνδυασμοί για τις μέρες έναρξης και λήξης των θεραπειών. Εδώ θα παρουσιαστούν 4 ενδεικτικοί συνδυασμοί. Στον πίνακα 7-1 παρουσιάζονται τα βασικά χαρακτηριστικά καθενός σχήματος.

Πίνακας 7-1 Σχήματα συνδυασμού χημειοθεραπεία και ραδιοθεραπείας (χημειο-ραδιοθεραπεία)

Σχήμα	Επαναλήψεις με χημειοθεραπεία	Επαναλήψεις με ραδιοθεραπεία	Παρατηρήσεις
a	106, 121, 136, 151, 166, 176	101:105, 116:120, 131:135, 146:150, 161:165	Μαζί οι 2 θεραπείες. Από την τελευταία επανάληψη της ραδιοθεραπείας στην επόμενη γίνεται χημειοθεραπεία και μετά από 10 επαναλήψεις πάλι ραδιοθεραπεία
b	106, 113, 120, 127, 134, 141	101:105, 108:112, 115:119, 122:126, 129:133	Μαζί οι 2 θεραπείες. Από την τελευταία επανάληψη της ραδιοθεραπείας στην επόμενη γίνεται χημειοθεραπεία και την 2 <sup>η</sup> επανάληψη πάλι ραδιοθεραπεία
c	101, 108, 115, 122, 129, 136	143:147, 150:154, 157:161, 164:168, 171:175	Πρώτα ολοκληρώνεται η χημειοθεραπεία και μετά από 7 επαναλήψεις ξεκινάει η ραδιοθεραπεία
d	134, 141, 148, 155, 162, 169	101:105, 108:112, 115:119, 122:126, 129:133	Πρώτα ολοκληρώνεται η ραδιοθεραπεία και μετά από 7 επαναλήψεις ξεκινάει η χημειοθεραπεία

Στο σχήμα 7-1 συγκρίνονται αυτοί οι 4 συνδυασμοί ως προς το σύνολο των καρκινικών συναρτήσεων της επανάληψης. Σε όλα τα σχήματα θεραπειών η θεραπεία ξεκινάει στην επανάληψη 101 για να μπορεί να γίνει σύγκριση των αποτελεσμάτων πιο εύκολα.



Σχήμα 7-1 Σύνολο καρκινικών συναρτήσει επανάληψης για τα διάφορα σχήματα συνδυασμού θεραπειών

Παρατηρείται ότι στο τέλος (επανάληψη 300) λιγότερα καρκινικά εμφανίζονται στο σχήμα a, αμέσως περισσότερα στο d, λίγα περισσότερα στο c και τα μέγιστα στο σχήμα b. Αυτή η σειρά δεν ισχύει και στα ελάχιστα δηλαδή στα σημεία που εμφανίζονται τα λιγότερα καρκινικά μετά τη θεραπεία. Το ποσοστό μείωσης των καρκινικών σε κάθε σχήμα και η επανάληψη που εμφανίζεται αυτό το ελάχιστο φαίνεται στον πίνακα 7-2.

Πίνακας 7-2 Ποσοστό μείωσης κάθε σχήματος θεραπείας και επανάληψη ελαχίστου

Σχήμα	Ποσοστό Μείωσης	Επανάληψη/ Αδιάστατος Χρόνος Εμφάνισης Ελαχίστου
a	99.76%	185
b	98.46%	153
c	66.83%	175
d	71.04%	177

Από τον πίνακα 7-2 φαίνεται ότι στα σχήματα a, b παρατηρείται το μεγαλύτερο ποσοστό μείωσης των καρκινικών κυττάρων. Ωστόσο το σχήμα θεραπείας a είναι καλύτερο γιατί ακόμα και όταν σταματήσουν οι θεραπείες ο όγκος δεν αυξάνεται ραγδαία. Αυτό συμβαίνει γιατί η θεραπεία έχει μεγαλύτερη διάρκεια. Αυτό έχει επίσης το θετικό ότι υπάρχουν ενδιάμεσα κενά και ο ασθενής δεν εξουθενώνεται σωματικά και ψυχικά. Η περίπτωση b θα επιλεγόταν αν για κάποιο λόγο (πχ. άμεση ανάγκη χειρουργείου) έπρεπε ο όγκος να μειωθεί πιο άμεσα. Άρα στα επόμενα κεφάλαια θα αναλυθεί η περίπτωση a. Ωστόσο στις επόμενες παραγράφους θα σχολιαστούν τα αποτελέσματα όλων των σχημάτων.

Παρατηρείται ότι μετά το τέλος των θεραπειών η αύξηση στα καρκινικά είναι απότομη και μετά από λίγο ελαττώνεται και σταθεροποιείται ο ρυθμός αύξησης. Μέχρι να γίνει η αλλαγή και η σταθεροποίηση του ρυθμού έχουν ληφθεί σημεία στο διάγραμμα από κάθε επανάληψη, άρα δεν είναι υπολογιστικό λάθος αυτή η αλλαγή του ρυθμού. Η απότομη αύξηση οφείλεται στο ότι ευνοείται ο πολλαπλασιασμός των καρκινικών καθώς στο τέλος της θεραπείας υπάρχουν λίγα καρκινικά και σχετικά πολλά θρεπτικά. Γιατί όμως στην αρχή που υπάρχουν ακόμα λιγότερα καρκινικά και ακόμα περισσότερα θρεπτικά ο ρυθμός αύξησης είναι πολύ μικρότερος; Αυτό συμβαίνει γιατί στην αρχή υπάρχουν καρκινικά σε λίγες θέσεις ενώ στο τέλος των θεραπειών υπάρχει μεγαλύτερη διασπορά των καρκινικών κυττάρων. Έτσι σε περισσότερες θέσεις ευνοείται ο πολλαπλασιασμός. Όταν ο ρυθμός ελαττώνεται και σταθεροποιείται, υπάρχει μια ισορροπία στον λόγο  $\frac{N}{T}$ . Μειώνονται τα θρεπτικά αλλά μειώνονται και τα καρκινικά σε κάθε θέση διότι αρχίζει να ευνοείται η νέκρωση και η μετανάστευση. Εννοείται και πάλι αυξάνονται τα καρκινικά διότι υπάρχουν καρκινικά σε πολλές θέσεις οπότε θα γίνουν αρκετοί πολλαπλασιασμοί. Ειδικά στην περιφέρεια δεν ευνοείται η νέκρωση γιατί υπάρχουν λιγότερα καρκινικά σε κάθε θέση.

### Σχήματα a, b

Ο ρυθμός μείωσης μετά την πρώτη επανάληψη είναι σχεδόν σταθερός. Στην πρώτη επανάληψη ο όγκος μειώνεται απότομα καθώς είναι πρώτη επανάληψη με ραδιοθεραπεία. Μετά μειώνεται σχεδόν σταθερά μέχρι που τα καρκινικά σχεδόν μηδενίζονται.

### Σχήμα a

Μεταξύ των επαναλήψεων 114-115 και 129-130 παρατηρείται μια αμελητέα αύξηση των καρκινικών. Είναι οι 9<sup>ες</sup> επαναλήψεις χωρίς καμία θεραπεία χωρίς χημειοθεραπεία. Γενικά έχει επιλεγεί μετά τη χημειοθεραπεία κενό 9 ημερών γιατί αυτό φάνηκε ότι είναι το καλύτερο στο κεφάλαιο 6 καθώς τα καρκινικά μειώνονται ακόμα και στην 9<sup>η</sup> επανάληψη. Αυτό βέβαια δεν συνέβη στις επαναλήψεις 115 και 130, ενώ συμβαίνει σε μεγαλύτερες επαναλήψεις που υπάρχει το ίδιο κενό μετά τη χημειοθεραπεία. Αυτό δικαιολογείται όχι επειδή η συγκέντρωση του φαρμάκου δεν είναι τέτοια ώστε να μπορεί να τα σκοτώσει, αλλά επειδή η πιθανότητα νέκρωσης λόγω του φαρμάκου είναι μικρή διότι υπάρχουν ακόμα αρκετά καρκινικά σε κάθε θέση.

### Σχήματα c, d

Σε αυτά τα σχήματα παρατηρούνται αυξομειώσεις στα καρκινικά κατά τη διάρκεια της ραδιοθεραπείας και, πιο συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια των κενών μεταξύ 2 συνεδριών. Αυτό συμβαίνει γιατί η ακτινοβολία δρα μόνο στις επαναλήψεις χορήγησής της. Στα άλλα 2 σχήματα δεν παρατηρούνταν αυτές οι αυξομειώσεις διότι υπήρχε φάρμακο από τη χημειοθεραπεία στα κενά, ικανής ποσότητας ώστε να μειώνει τα καρκινικά. Από αυτά τα 2 σχήματα το d είναι ελαφρώς καλύτερο γιατί η ραδιοθεραπεία κάνει περισσότερη δουλειά σε αρχικές επαναλήψεις. Θα μπορούσε να ισχυριστεί κανείς ότι και η χημειοθεραπεία θα ήταν καλύτερη με περισσότερα καρκινικά, αλλά έχει μικρή σημασία καθώς το φάρμακο είναι σε ικανή ποσότητα για να σκοτώσει ακόμα και 9 επαναλήψεις μετά τη χορήγησή του ακόμα και στο κέντρο του χωρίου. Εννοείται ότι στην αρχή και πιο περιφερειακά σκοτώνει με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα (μεγαλύτερη πιθανότητα).



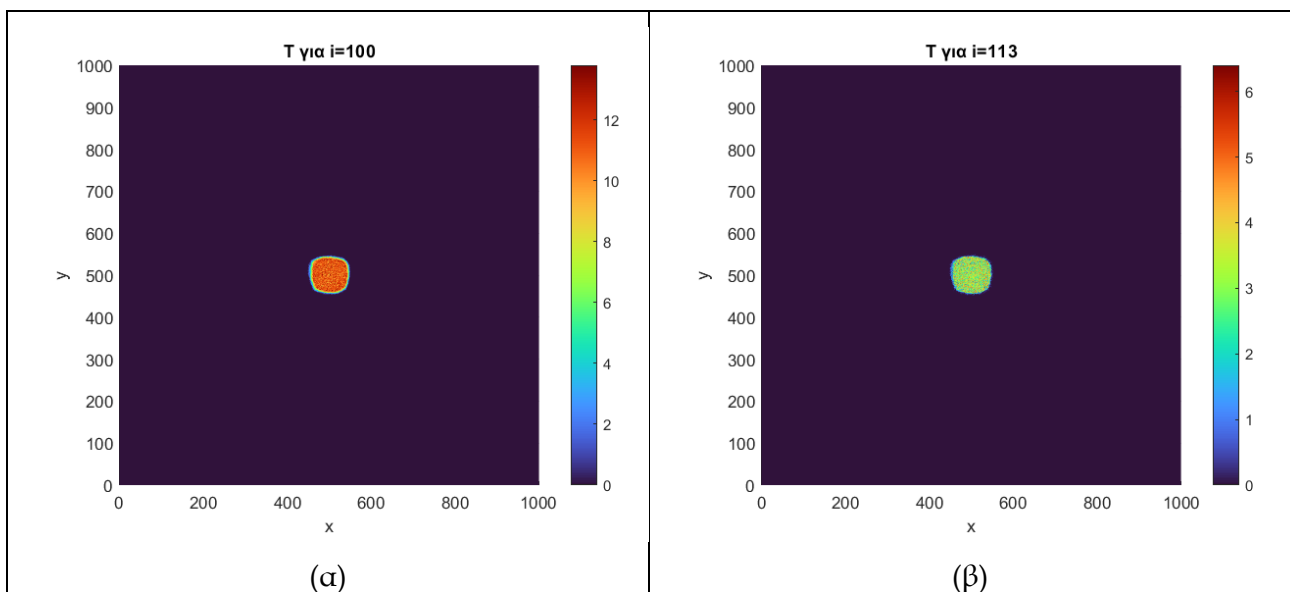
### Σχήμα c

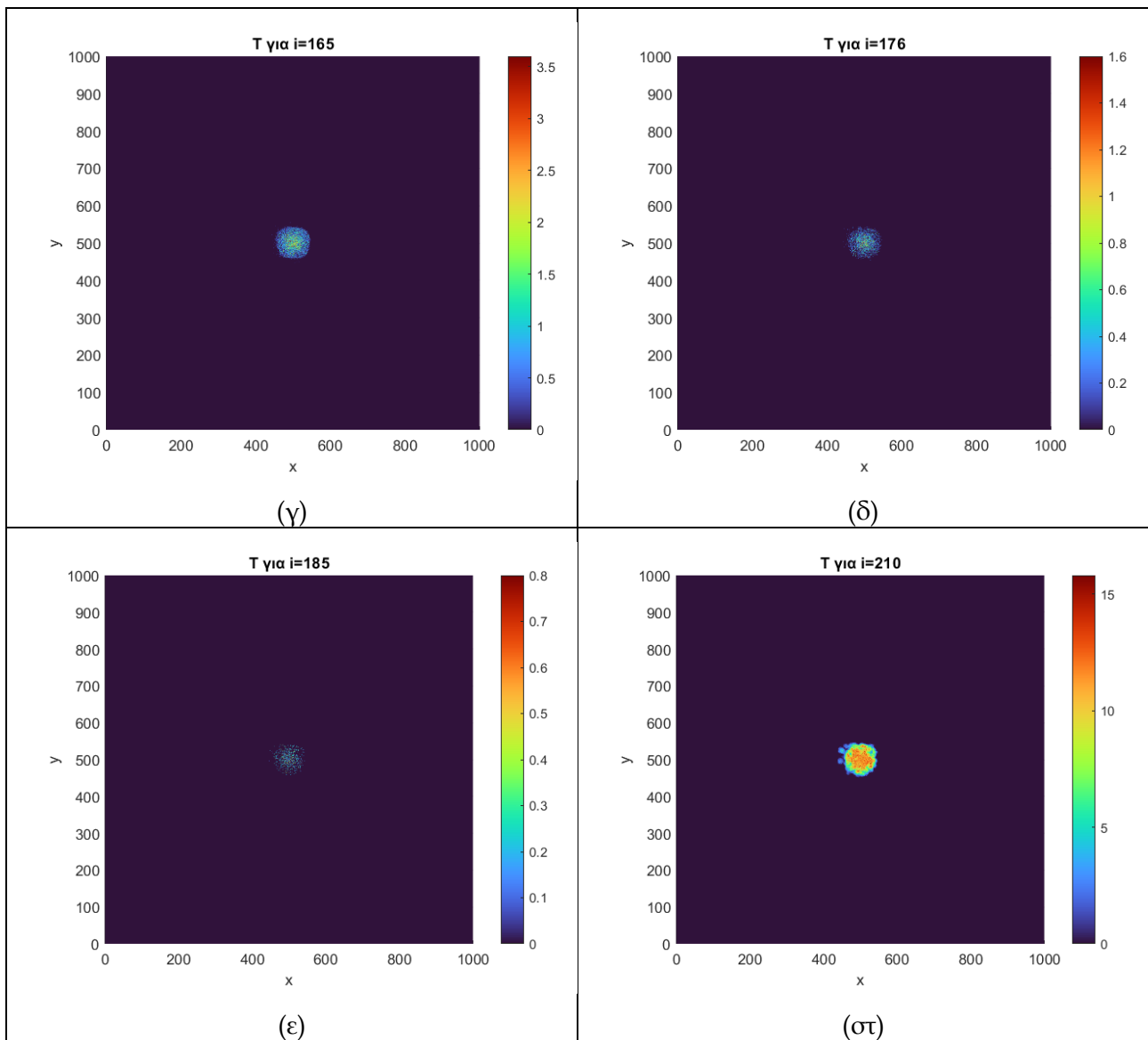
Είναι το μόνο σχήμα που εφαρμόζεται στην αρχή μόνο χημειοθεραπεία και παρατηρούνται τα λιγότερο ευνοϊκά αποτελέσματα. Αυτό συμβαίνει διότι στη χημειοθεραπεία δεν παρατηρείται απότομη μείωση στην αρχή όπως στη ραδιοθεραπεία. Επίσης στη ραδιοθεραπεία εμφανίζονται καλύτερα αποτελέσματα στην αρχή γιατί δεν αυξάνονται τόσο πολύ τα καρκινικά μεταξύ των κενών.

## 7.2 Κατανομή καρκινικών

Στο σχήμα 7-2 φαίνεται η κατανομή των καρκινικών σε διάφορες επαναλήψεις για το καλύτερο σχήμα θεραπειών (α).

Ο χρόνος εκτέλεσης εδώ είναι παρόμοιος με τη χημειοθεραπεία, καθώς η προσθήκη ραδιοθεραπείας δεν αυξάνει τον χρόνο.





Σχήμα 7-2 Κατανομές καρκινικών κυττάρων εφαρμόζοντας χημειο-ραδιοθεραπεία με το σχήμα *a* στην επανάληψη: (α) 100 (1 επανάληψη πριν την έναρξη θεραπειών), (β) 113 (7<sup>η</sup> επανάληψη από την χορήγηση χημειοθεραπείας), (γ) 165 (τελευταία επανάληψη με ραδιοθεραπεία), (δ) 176 (τελευταία επανάληψη με χημειοθεραπεία), (ε) 185 και (στ) 210

Παρατηρείται ότι ο όγκος μειώνεται ραγδαία με αυτό το σχήμα θεραπειών. Όπως είχε φανεί και από το σχήμα 7-1 στην πρώτη επανάληψη της ραδιοθεραπείας εμφανίζεται η μεγαλύτερη μείωση. Και εδώ στο τέλος του πρώτου κύκλου θεραπειών, δηλαδή μετά τις 5 πρώτες επαναλήψεις με ραδιοθεραπεία στην 7<sup>η</sup> επανάληψη από την πρώτη έγχυση φαρμάκου (επανάληψη 113) ο όγκος έχει μειωθεί εμφανώς, καθώς ο μέγιστος αριθμός καρκινικών κυττάρων σε μία θέση έχει μειωθεί από 13 σε 6. Βέβαια, σαν μορφολογία σχήματος το σχήμα 7-2β είναι παρόμοιο με το σχήμα 7-2α, καθώς πρόκειται για έναν συμπαγή κύκλο (όλη η επιφάνεια του κύκλου έχει καρκινικά και η ακτίνα του δεν έχει μειωθεί).

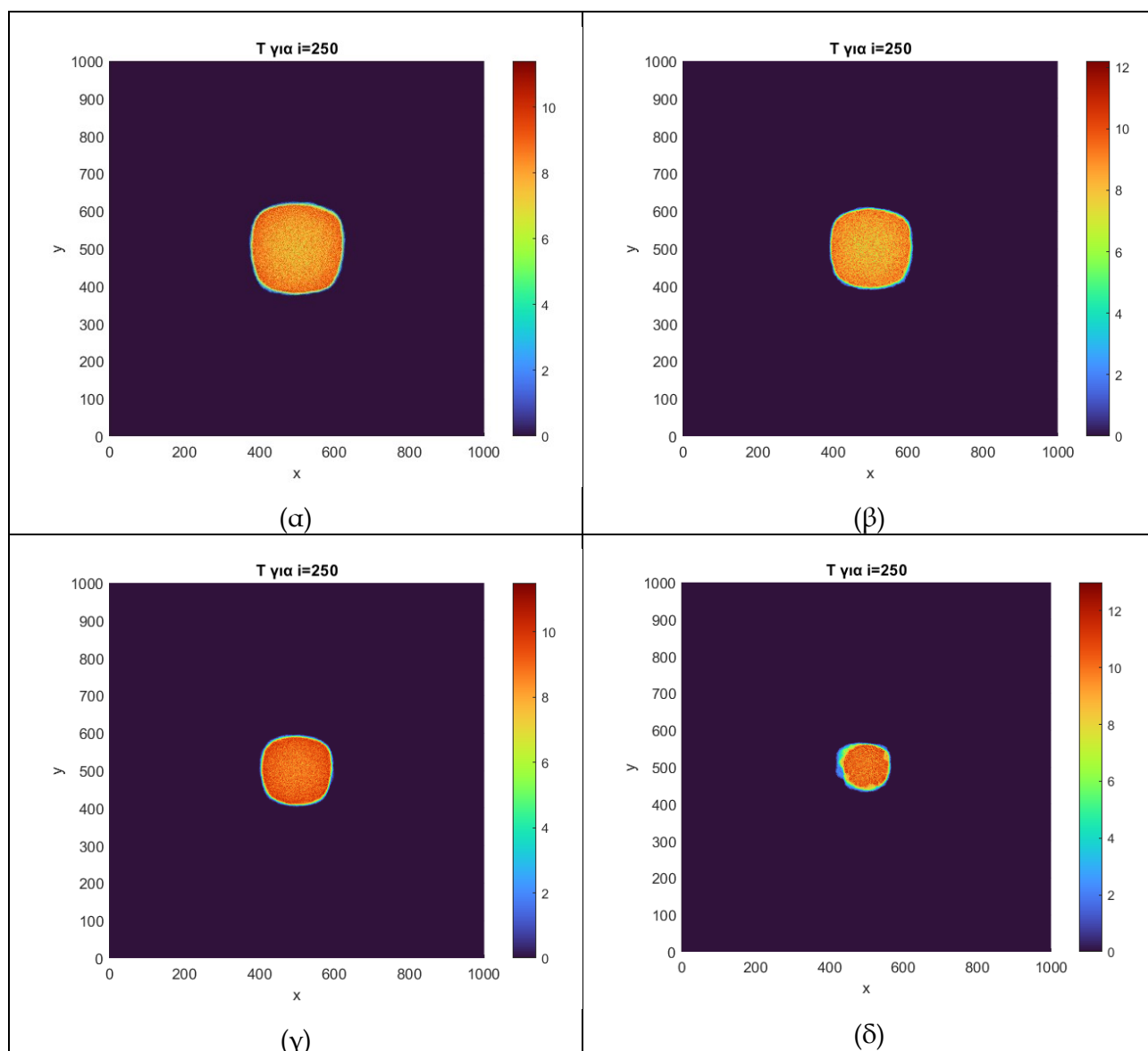
Όσο συνεχίζονται οι θεραπείες ο όγκος μειώνεται κι άλλο με αποκορύφωμα την επανάληψη 185, δηλαδή 9 επαναλήψεις μετά την τελευταία χορήγηση φαρμάκου. Από την επανάληψη 165 κι έπειτα το σχήμα παραμένει πάλι κυκλικό με παρόμοια ακτίνα αλλά δεν είναι συμπαγής ο κύκλος, καθώς υπάρχουν αρκετά κενά. Μάλιστα σε αρκετές θέσεις παρατηρούνται λιγότερα από 1 καρκινικά

κότταρα. Ιδιαίτερα στην επανάληψη 185, σε όλες τις θέσεις στις οποίες παρατηρούνται καρκινικά ο αριθμός τους είναι μικρότερος της μονάδας. Αυτό σημαίνει ότι κάποιες φορές που έτρεξε ο κώδικας στις συγκεκριμένες θέσεις δόθηκε μηδενικό αποτέλεσμα ενώ κάποιες άλλες μονάδα. Από αυτό μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι σε κάποιους ασθενείς μπορεί να εξαλειφθεί και τελείως ο όγκος λίγες μέρες μετά το πέρας των θεραπειών.

Μετά την επανάληψη 185 ο όγκος αυξάνεται λίγο άναρχα, καθώς δημιουργούνται εστίες στις θέσεις που υπάρχουν ακόμα καρκινικά. Δηλαδή στο σχήμα 7-2ε υπάρχουν πολλαπλά κέντρα κι όχι μόνο ένα στο μέσο του χωρίου.

### 7.2.1 Σύγκριση με βασικό μοντέλο και μεμονωμένες θεραπείες

Στο σχήμα 7-3 απεικονίζονται οι κατανομές των καρκινικών για το βασικό μοντέλο, το μοντέλο με ραδιοθεραπεία, με χημειοθεραπεία και με χημειο-ραδιοθεραπεία του σχήματος α στην επανάληψη 250 (αρκετές επαναλήψεις μετά τις τελευταίες θεραπείες).

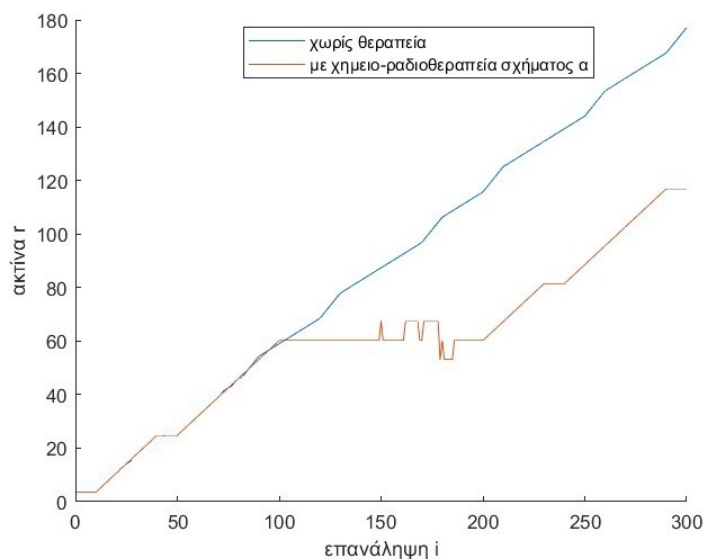


Σχήμα 7-3 Κατανομή καρκινικών κοττάρων την επανάληψη 300 (α) για το βασικό μοντέλο αναγγειακής ανάπτυξης, (β) με προσθήκη ραδιοθεραπείας, (γ) με προσθήκη ραδιοθεραπείας και (δ) με χημειο-ραδιοθεραπεία σχήματος α

Παρατηρείται ότι τα σχήματα 7-3α, 7-3β και 7-3γ είναι παρόμοια. Στα β και γ η ακτίνα του όγκου είναι ελαφρώς μικρότερη. Με τη χημειοθεραπεία η ακτίνα του όγκου είναι μικρότερη από αυτή με τη ραδιοθεραπεία. Και στις 3 θεραπείες αυτές υπάρχουν σημεία που έχουν περισσότερα καρκινικά από τα αντίστοιχα του βασικού μοντέλου. Αυτό συμβαίνει διότι οι θεραπείες καθυστερούν την ανάπτυξη του όγκου και μετά το πέρας τους αυτός αυξάνεται ραγδαία αυξάνοντας καταρχάς τα καρκινικά στις γειτονικές θέσεις (ακόμα και αν ήδη έχουν) και έπειτα αυξάνοντας την ακτίνα. Το 7-3δ που αντιστοιχεί στη χημειο-ραδιοθεραπεία σχήματος α έχει ελαφρώς διαφορετική μορφή από τα υπόλοιπα 3 σχήματα, καθώς δεν πρόκειται για μία συμπαγή κατανομή. Αυτό το σχήμα έχει εμφανώς τη μικρότερη ακτίνα.

### 7.3 Ακτίνα – Ακτινική κατανομή καρκινικών

Στο Σχήμα 7-4 απεικονίζεται η εξέλιξη της ακτίνας του καρκινικού όγκου.

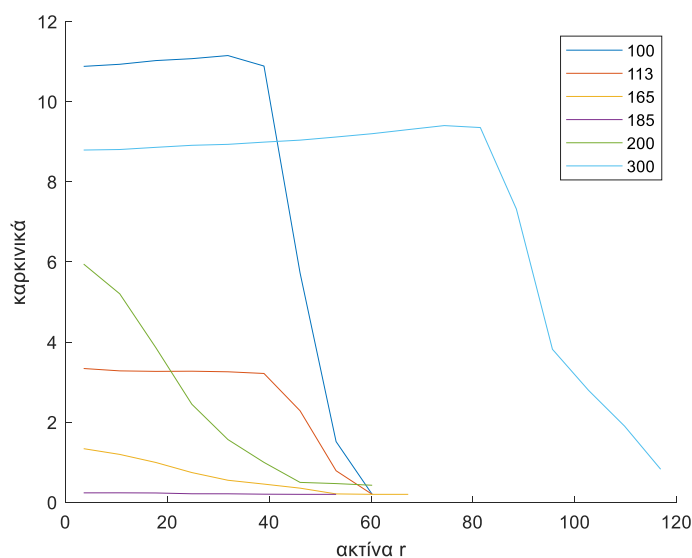


Σχήμα 7-4 Εξέλιξη ακτίνας όγκου με το χρόνο για συνδυασμό θεραπειών σχήματος α (κόκκινη καμπύλη) και για το βασικό μοντέλο (μπλε καμπύλη)

Παρατηρείται ότι ακτίνα του όγκου κατά τη διάρκεια των θεραπειών παραμένει σχεδόν σταθερή με μια μικρή πτώση. Η ακτίνα αρχίζει να αυξάνεται αρκετά μετά το τέλος της θεραπείας, μετά την επανάληψη 210 (τελευταία χορήγηση φαρμάκου στην 176). Αυτό συμβαίνει διότι μετά το τέλος της επίδρασης της θεραπείας (επανάληψη 185) υπάρχουν πολλές κενές θέσεις στο κέντρο του όγκου, ανάμεσα στα εναπομείναντα καρκινικά. Έτσι τότε επιχειρείται η γέμιση αυτών των κενών, καθώς είναι γειτονικές θέσεις για αρκετά καρκινικά.

Μετά την επανάληψη 210 η ακτίνα του όγκου αυξάνεται και ακολουθεί παρόμοια πορεία με την ακτίνα του βασικού μοντέλου χωρίς θεραπείες. Είναι σχεδόν πανομοιότυπη καμπύλη μετατοπισμένη προς τα δεξιά. Εδώ στην επανάληψη 300 η ακτίνα εμφανίζεται μειωμένη κατά 35% σε σχέση με το βασικό μοντέλο, ποσοστό πολύ μεγαλύτερο από το αντίστοιχο της σκέτης ραδιοθεραπείας (10%) και της χημειοθεραπείας (19%).

Στο Σχήμα 7-5 φαίνεται η ακτινική κατανομή των καρκινικών σε διάφορες επαναλήψεις. Είναι πιο αντιπροσωπευτικό σχήμα καθώς στο 7-4 φαίνεται η μέγιστη ακτίνα και αυτή υπολογίζεται ακόμα και υπάρχει σε κάποια θέση και 0.1 καρκινικό.



Σχήμα 7-5 Ακτινική κατανομή καρκινικών στις επαναλήψεις 100, 113, 165, 185, 200 και 300 για συνδυασμό θεραπειών σχήματος α

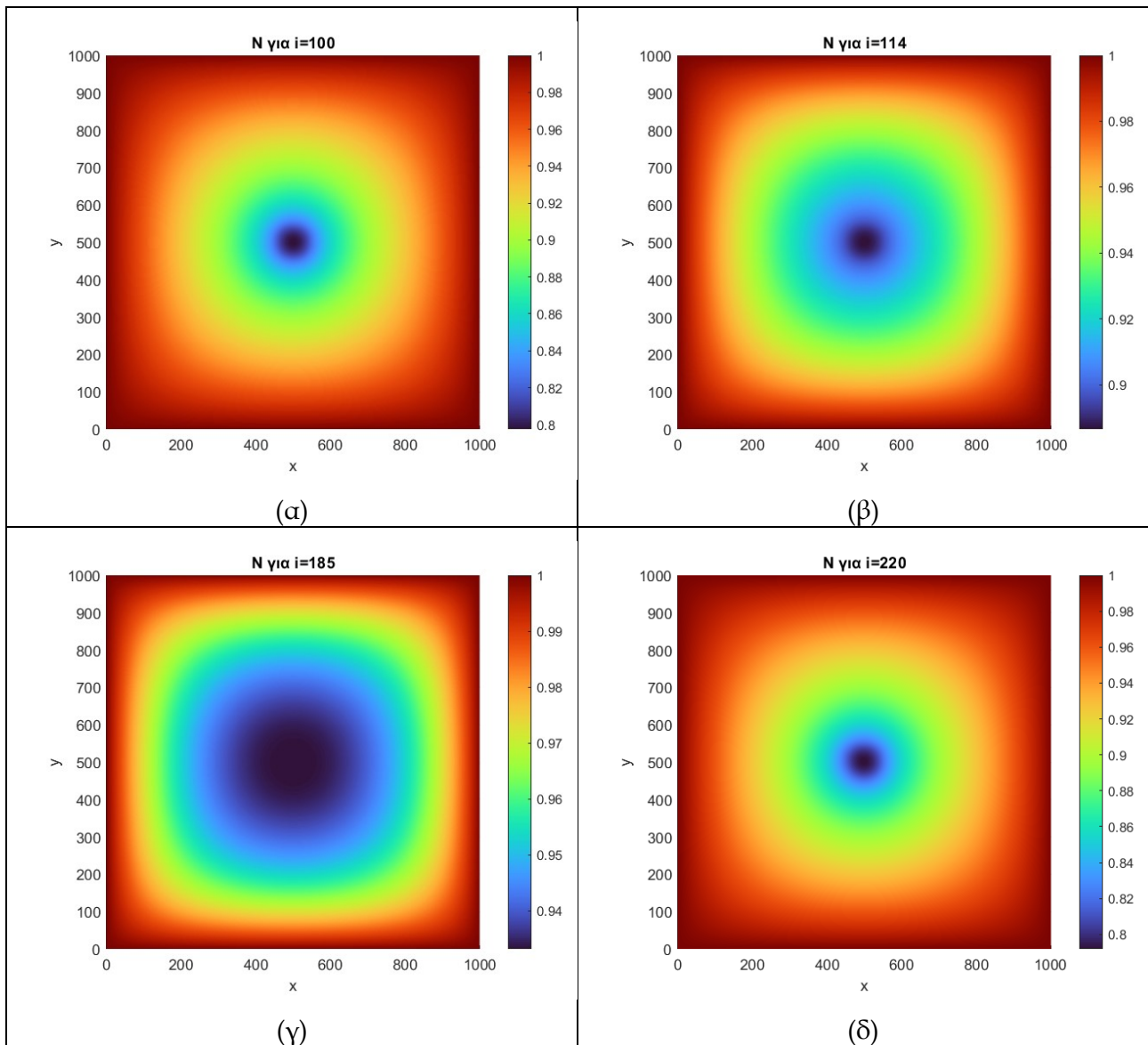
Παρατηρείται ότι τα κύτταρα από την επανάληψη 100 ως 200 παρατηρούνται σχεδόν στο ίδιο εύρος διαμέτρων. Απλώς όσο μεγαλώνει η επανάληψη τόσο λιγότερα καρκινικά βρίσκονται σε κάθε θέση.

Παρατηρείται ότι στην επανάληψη 185, στην οποία υπάρχουν τα λιγότερα καρκινικά, η ακτινική κατανομή τους είναι ένα σχεδόν οριζόντιο ευθύγραμμο τμήμα με τιμές από 0.20 – 0.23. Αυτό δείχνει αυτό που είχε ήδη παρατηρηθεί και από την κατανομή, ότι δηλαδή υπάρχουν παντού διάσπαρτα ελάχιστα καρκινικά (και σε αρκετά τρεξίματα του κώδικα κανένα σε μερικές θέσεις).

Μετά την επανάληψη 185 όμως αυξάνονται τόσο τα καρκινικά που στην επανάληψη 300 παρατηρείται εικόνα κατανομής όμοια με αυτή χωρίς καθόλου θεραπεία (σχήματα 4-16, 4-17) αλλά μερικές επαναλήψεις αργότερα. Άρα αν κριθεί ότι πρέπει να γίνει χειρουργείο αυτό είναι ευκολότερο να γίνει, από άποψης ότι υπάρχουν λιγότερα καρκινικά, 9 μέρες μετά την λήξη της θεραπείας. Επίσης σε κάποιους ασθενείς μπορεί να μηδενιστούν τελείως τα καρκινικά. Καλή παρομοίωση της διαφορετικότητας του κάθε ασθενούς είναι η διαφοροποίηση που παρουσιάζεται μεταξύ των διαφορετικών εκτελέσεων του κώδικα.

## 7.4 Κατανομή Θρεπτικών

Στο σχήμα 7-6 απεικονίζονται μερικές ενδεικτικές κατανομές θρεπτικών.

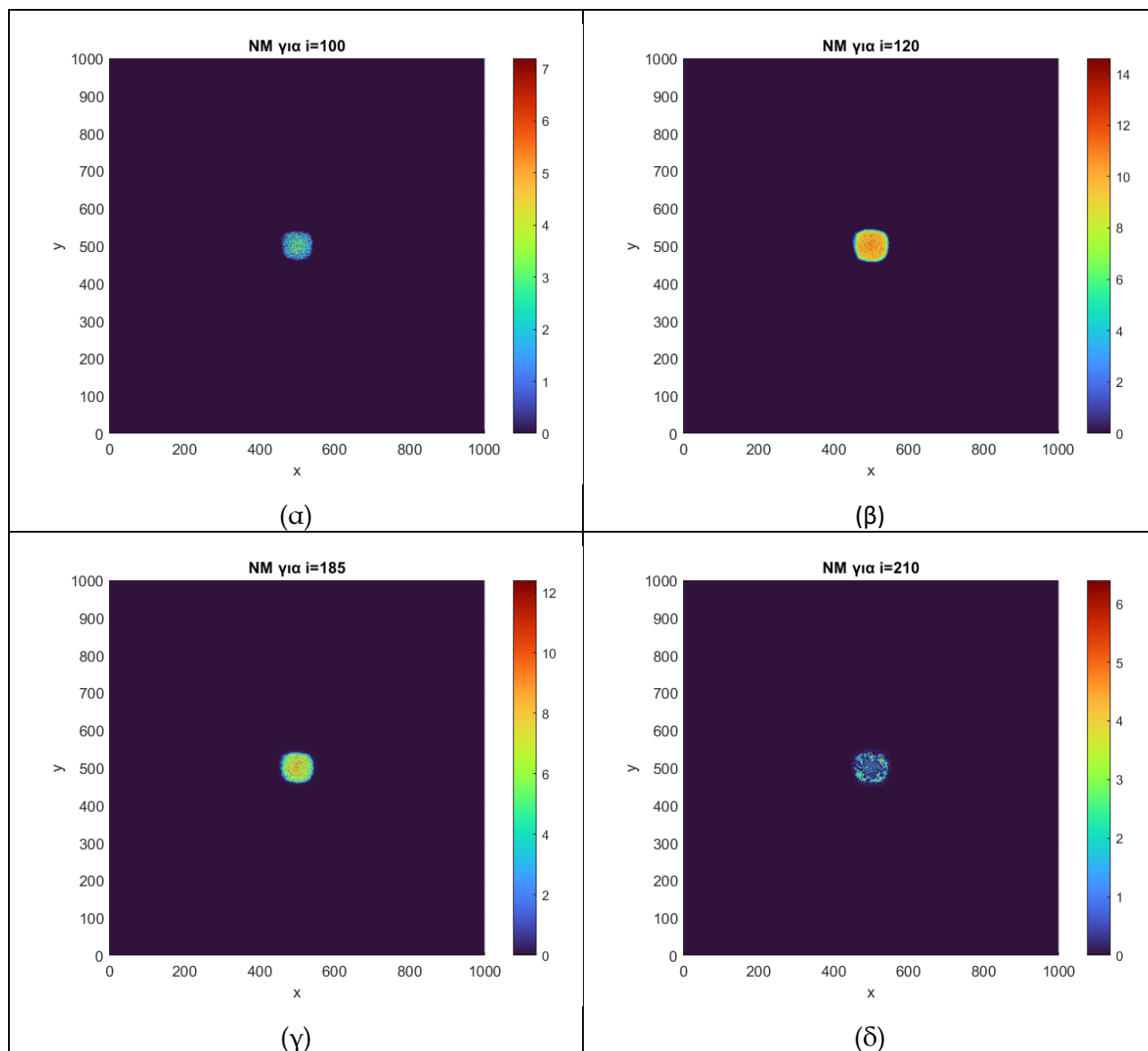


Σχήμα 7-6 Κατανομή θρεπτικών  $N$  για χημειο-ραδιοθεραπεία σχήματος  $a$  στην επανάληψη (α) 100, (β) 114, (γ) 185 και (δ) 220

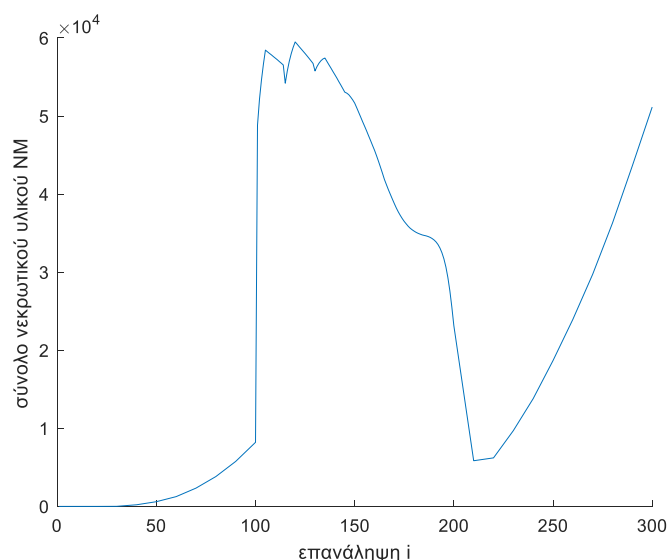
Παρατηρείται ότι τα θρεπτικά αυξάνονται κατά τη διάρκεια των θεραπειών μέχρι και 9 επαναλήψεις μετά το τέλος αυτών και μετά αρχίζουν να μειώνονται ξανά. Παρατηρείται ότι στην επανάληψη 185 η διάχυση των θρεπτικών είναι πολύ καλύτερη καθώς περισσότερα θρεπτικά φτάνουν στο κέντρο του χωρίου, εκεί δηλαδή που υπάρχουν καρκινικά κύτταρα. Τα πολλά θρεπτικά στο τέλος των θεραπειών, σε συνδυασμό με τις διάφορες θέσεις που περιέχουν από 1 καρκινικό (άρα μεγάλος λόγος  $\frac{N}{T}$ ), δικαιολογούν τον μεγάλο ρυθμό αύξησης του όγκου μετά.

## 7.5 Κατανομή νεκρωτικού υλικού

Στο σχήμα 7-7 απεικονίζονται μερικές ενδεικτικές κατανομές νεκρωτικού υλικού και στο σχήμα 7-8 το σύνολο του νεκρωτικού υλικού συναρτήσει της επανάληψης.



Σχήμα 7-7 Κατανομή νεκρωτικού υλικού με χημειο-ραδιοθεραπεία σχήματος  $a$  στην επανάληψη (α) 100, (β) 120, (γ) 185 και (δ) 210 (οι θεραπείες αρχίζουν την επανάληψη 101 και τελειώνουν την 176)



Σχήμα 7-8 Εξέλιξη νεκρωτικού υλικού με χρόνο στην περίπτωση της χημειο-ραδιοθεραπείας σχήματος α

Παρατηρείται ότι μέχρι την επανάληψη 120 το νεκρωτικό υλικό αυξάνεται, μέχρι και την επανάληψη 210 μειώνεται και μετά αυξάνεται και πάλι. Φαίνεται δηλαδή ότι η πορεία του νεκρωτικού υλικού δεν ακολουθεί την πορεία των καρκινικών και των θεραπειών. Στην αρχή της θεραπείας κάνει μια έκρηξη και ανεβαίνει υπερβολικά και μετά την επανάληψη 120 πέφτει πάλι, απλώς όχι το ίδιο απότομα. Η κύρια αύξηση στο νεκρωτικό υλικό βασικά γίνεται κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου της ραδιοθεραπείας. Αυτό συμβαίνει διότι ο πρώτος αυτός κύκλος της ραδιοθεραπείας σκοτώνει πολλά καρκινικά και τα μετατρέπει σε νεκρωτικό υλικό. Επίσης κατά τη διάρκεια της ραδιοθεραπείας δεν επιτελείται καμία άλλη λειτουργία.

Λίγο μετά το τέλος της επίδρασης της θεραπείας (επανάληψη 190) αρχίζει η ραγδαία μείωση του νεκρωτικού υλικού. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι σε εκείνη την επανάληψη ο όγκος αναπτύσσεται αλλά στα σημεία που έχουν μείνει κάποια λιγοστά καρκινικά δεν υπάρχουν υγιή κύτταρα. Επομένως για να γίνει η ανάπτυξη καταναλώνεται νεκρωτικό υλικό.

Μετά την επανάληψη 210 ξανά αυξάνεται καθώς ο όγκος έχει αναπτυχθεί πάλι αρκετά και ενοείται και η φυσική νέκρωση των καρκινικών κυττάρων.



## 8. Συμπεράσματα

Στο πλαίσιο αυτής της διπλωματικής εργασίας αναπτύχθηκε και επιλύθηκε μοντέλο κυτταρικού αυτομάτου για την ανάπτυξη καρκινικού όγκου το οποίο έχει ως βασικό πλεονέκτημα την περιγραφή διεργασιών σε επίπεδο κυττάρου και ως κύριο μειονέκτημα το υψηλό υπολογιστικό κόστος. Καταρχάς εξάγονται συνοπτικά μερικά συμπεράσματα που αφορούν σε αυτό βασικό μοντέλο ανάπτυξης αναγγειακού όγκου:

- ✓ Τα καρκινικά κύτταρα αυξάνονται εκθετικά με την επανάληψη.
- ✓ Η ακτίνα του καρκινικού όγκου αυξάνεται γραμμικά.
- ✓ Στις αρχικές επαναλήψεις προτιμάται ο πολλαπλασιασμός των καρκινικών κυττάρων καθώς υπάρχουν πολλά θρεπτικά και λίγα καρκινικά.
- ✓ Στη συνέχεια, που έχουν αυξηθεί τα καρκινικά σε κάθε θέση και έχουν μειωθεί τα θρεπτικά, λαμβάνει χώρα και η νέκρωση των κυττάρων, με αποτέλεσμα από το κέντρο προς την περιφέρεια να μειώνονται τα καρκινικά σε κάθε θέση. Δημιουργείται νεκρωτικός πυρήνας στο κέντρο. Σε αντίθεση με τα καρκινικά, το νεκρωτικό υλικό δεν μειώνεται με το πέρασ του χρόνου στο κέντρο.
- ✓ Ναι μεν μειώνονται τα καρκινικά σε κάθε θέση, αλλά αυξάνονται συνολικά καθώς συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται καταλαμβάνοντας νέες θέσεις.
- ✓ Η ακτίνα του νεκρωτικού υλικού αυξάνεται με παρόμοιο τρόπο με την αντίστοιχη των καρκινικών αλλά παρουσιάζει μια χρονική υστέρηση .

Αναπτύχθηκαν μοντέλα που προσομοιώνουν την επίδραση της ραδιοθεραπείας, της χημειοθεραπείας και συνδυασμού αυτών. Βρέθηκαν οι σταθερές της εξίσωσης ραδιοθεραπείας και το κατάλληλο σχήμα για χημειοθεραπεία (δόση  $40\frac{mg}{m^2}$  docetaxel κάθε βδομάδα). Για τον συνδυασμό των θεραπειών αποδείχθηκε ότι καλύτερο σχήμα είναι αυτό με 5 συνεδρίες ραδιοθεραπείας, στην επόμενη επανάληψη χορήγηση χημειοθεραπείας και στη 10<sup>η</sup> επανάληψη πάλι ραδιοθεραπεία κ.ο.κ. Γίνονται συνολικά 5 κύκλοι ραδιοθεραπείας και 6 χορηγήσεις χημειοθεραπείας. Παρακάτω παρουσιάζονται τα σημαντικότερα συμπεράσματα από αυτή την θεραπεία:

- ✓ Ο όγκος μειώνεται μέχρι και 99.76%.
- ✓ Η τελευταία χορήγηση χημειοθεραπείας γίνεται την 176<sup>η</sup> ημέρα από την πρώτη εμφάνιση καρκινικών κυττάρων με και το παραπάνω ελάχιστο παρατηρείται την 185<sup>η</sup> μέρα.
- ✓ Το φάρμακο σκοτώνει καρκινικά ακόμα και 9 επαναλήψεις μετά τη χορήγησή του με εξαίρεση τις αρχικές επαναλήψεις. Σε αυτές ελαφρώς αυξάνονται τα καρκινικά διότι η πιθανότητα νέκρωσης λόγω φαρμάκου είναι μικρή λόγω των πολλών καρκινικών στην ίδια θέση.
- ✓ Την 185<sup>η</sup> ημέρα σε όλες τις θέσεις που εμφανίζονται καρκινικά αυτά είναι κάτω από 1, δηλαδή σε κάποια τρεξίματα του κώδικα ήταν 0.
- ✓ Μετά την 185<sup>η</sup> μέρα ο όγκος αυξάνεται άναρχα, διότι υπάρχουν διάφορα κέντρα.

- ✓ Η ακτίνα του όγκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι και την επανάληψη 210 παραμένει σταθερή με μία μικρή μείωση. Δεν είναι αντικειμενικός δείκτης διότι στη μέγιστη ακτίνα φαίνονται και θέσεις που έχουν μόνο 0.1 καρκινικά.
- ✓ Μετά το τέλος της θεραπείας η ανάπτυξη του όγκου είναι ραγδαία και μετά από μερικές επαναλήψεις η κατανομή των καρκινικών μοιάζει με αυτή χωρίς καθόλου θεραπεία αλλά με μια υστέρηση.
- ✓ Η ραγδαία αυτή αύξηση οφείλεται στο ότι υπάρχουν λίγα καρκινικά σε αρκετές θέσεις και πολλά θρεπτικά. Μετά την ημέρα 220 ο λόγος  $\frac{N}{T}$  μειώνεται και σταθεροποιείται και παρατηρείται ισορροπία και αύξηση των καρκινικών με μικρότερο ρυθμό.
- ✓ Το παραπάνω συμπέρασμα ενισχύεται από το γεγονός ότι μετά την ημέρα 210 το νεκρωτικό υλικό αυξάνεται.
- ✓ Το νεκρωτικό υλικό αυξάνεται πάρα πολύ κατά την πρώτη επανάληψη ραδιοθεραπείας. Μετά την μέρα 120 ελαττώνεται και μετά το τέλος της επίδρασης των θεραπειών (185<sup>η</sup> μέρα) μειώνεται ακόμα γρηγορότερα, διότι όγκος θέλει να αναπτυχθεί και δεν βρίσκει υγιή κώτταρα.

## 9. Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

### 9.1 Προσομοίωση σε 3D

Σε αυτήν την εργασία αναπτύχθηκαν μοντέλα για την ανάπτυξη καρκινικού όγκου και προσομοιώθηκε η επίδραση ραδιοθεραπείας, χημειοθεραπείας και συνδυασμού αυτών σε χωρία 2 διαστάσεων. Για μια πιο ρεαλιστική απεικόνιση η προσομοίωση θα έπρεπε να γίνει σε 3 διαστάσεις. Στο 3D για ένα χωρίο  $1,000*1,000*1,000$  χρειάζονται  $1,000,000,000$  κόμβοι, σε αντίθεση με το 2D που ένα χωρίο  $1,000*1,000$  απαιτούσε μόνο  $1,000,000$  κόμβους. Άρα χρειάζεται υπερβολικά πολύ χρόνο να επιλυθεί.

Σε αυτή την εργασία έγινε μια αρχική προσπάθεια προσομοίωσης σε 3D της απλής ανάπτυξης όγκου, χωρίς θεραπείες. Για μια σχετικά γρήγορη προσομοίωση επιλέγονται λίγοι κόμβοι, 50 σε κάθε διεύθυνση.

Όσον αφορά στην αρίθμηση των κόμβων εδώ μετριοούνται οι κόμβοι όπως και στο 2D αλλά σε κάθε επίπεδο  $z$ . Δηλαδή τελειώνει το επίπεδο με την χαμηλότερη τιμή  $z$  κάτω δεξιά, όπως αν ήταν το μοναδικό επίπεδο σε 2D και έπειτα η αρίθμηση συνεχίζει στο ακριβώς επόμενο  $z$  από κάτω αριστερά κ.ο.κ.

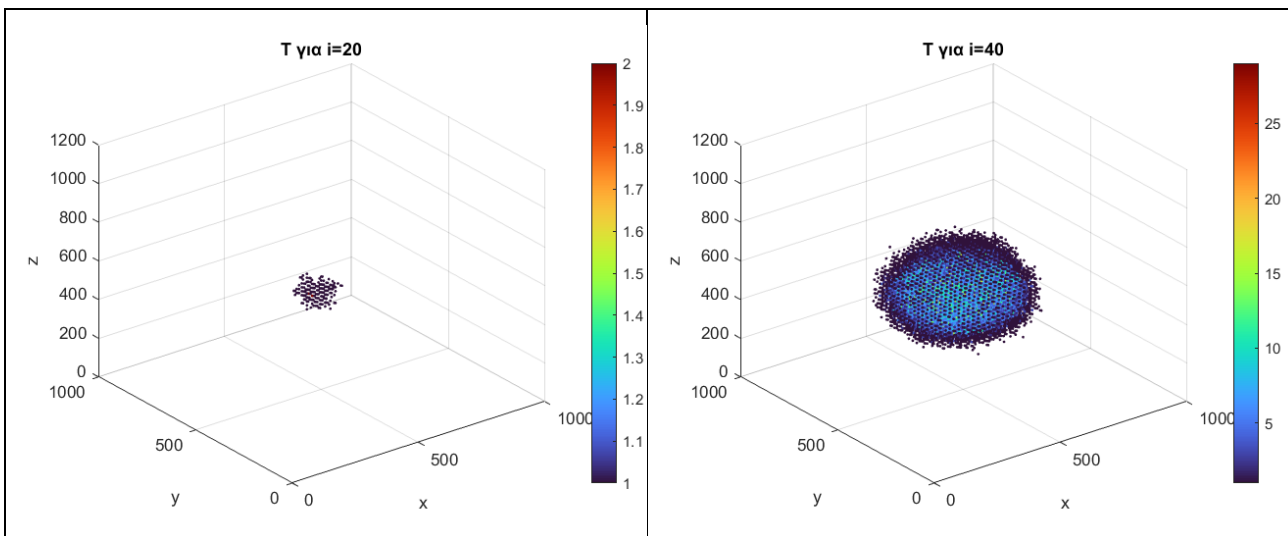
Τώρα υπάρχουν 8 γειτονικοί κόμβοι στο ίδιο επίπεδο και από 9 στο ακριβώς πάνω και ακριβώς κάτω επίπεδο  $z$ . Αν ο εξεταζόμενος κόμβος είναι ο  $i$ , τότε οι γειτονικοί είναι οι:

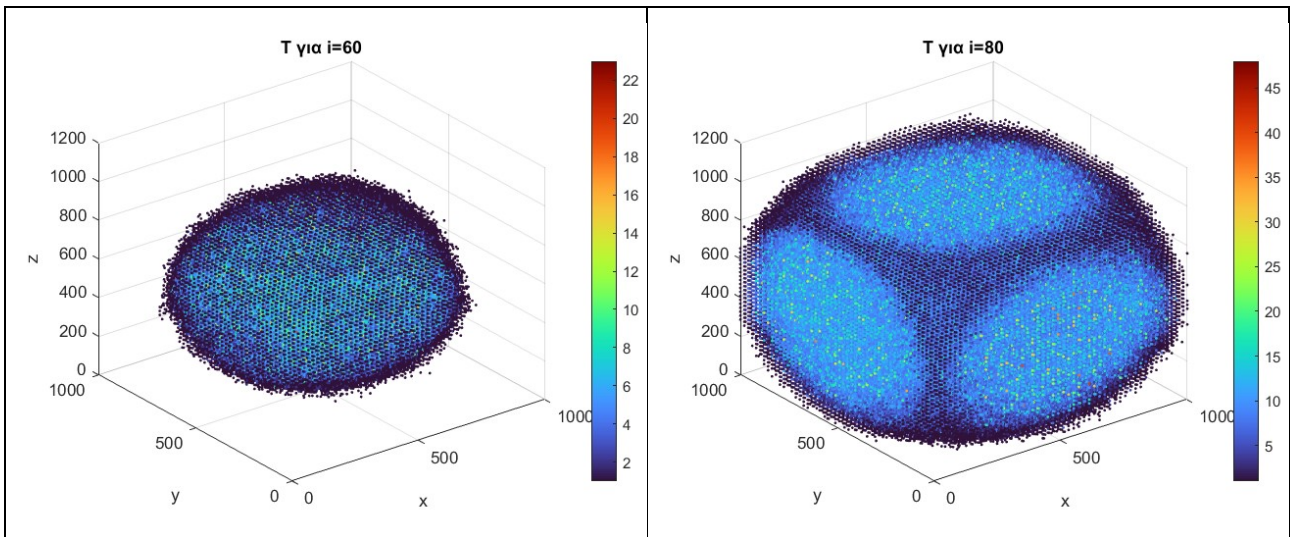
- Ο κάτω (S - South) στο ίδιο επίπεδο είναι ο:  $i - 1$
  - Ο πάνω (N- North) στο ίδιο επίπεδο είναι ο:  $i + 1$
  - Ο δεξιά (E - East) στο ίδιο επίπεδο είναι ο:  $i + n_y$
  - Ο αριστερά (W - West) στο ίδιο επίπεδο είναι ο:  $i - n_y$
  - Ο πάνω αριστερά (NW) στο ίδιο επίπεδο είναι ο:  $i - n_y + 1$
  - Ο πάνω δεξιά (NE) στο ίδιο επίπεδο είναι ο:  $i + n_y + 1$
  - Ο κάτω αριστερά (SW) στο ίδιο επίπεδο είναι ο:  $i - n_y - 1$
  - Ο κάτω δεξιά (SE) στο ίδιο επίπεδο είναι ο:  $i + n_y - 1$
- 
- Ο κόμβος (Up-U) στο ακριβώς πάνω επίπεδο:  $i + n_x * n_y$
  - Ο κάτω στο ακριβώς πάνω επίπεδο (US) είναι ο:  $i - 1 + n_x * n_y$
  - Ο πάνω στο ακριβώς πάνω επίπεδο (UN) είναι ο:  $i + 1 + n_x * n_y$
  - Ο δεξιά στο ακριβώς πάνω επίπεδο (UE) είναι ο:  $i + n_y + n_x * n_y$
  - Ο αριστερά στο ακριβώς πάνω επίπεδο (UW) είναι ο:  $i - n_y + n_x * n_y$
  - Ο πάνω αριστερά στο ακριβώς πάνω επίπεδο (UNW) είναι ο:  $i - n_y + 1 + n_x * n_y$
  - Ο πάνω δεξιά στο ακριβώς πάνω επίπεδο (UNE) είναι ο:  $i + n_y + 1 + n_x * n_y$
  - Ο κάτω αριστερά στο ακριβώς πάνω επίπεδο (USW) είναι ο:  $i - n_y - 1 + n_x * n_y$
  - Ο κάτω δεξιά στο ακριβώς πάνω επίπεδο (USE) είναι ο:  $i + n_y - 1 + n_x * n_y$

- Ο κόμβος (Down - D) στο ακριβώς κάτω επίπεδο:  $i - n_x * n_y$
- Ο κάτω στο ακριβώς κάτω επίπεδο (DS) είναι ο:  $i - 1 - n_x * n_y$
- Ο πάνω στο ακριβώς κάτω επίπεδο (DN) είναι ο:  $i + 1 - n_x * n_y$
- Ο δεξιά στο ακριβώς κάτω επίπεδο (DE) είναι ο:  $i + n_y - n_x * n_y$
- Ο αριστερά στο ακριβώς κάτω επίπεδο (DW) είναι ο:  $i - n_y - n_x * n_y$
- Ο πάνω αριστερά στο ακριβώς κάτω επίπεδο (DNW) είναι ο:  $i - n_y + 1 - n_x * n_y$
- Ο πάνω δεξιά στο ακριβώς κάτω επίπεδο (DNE) είναι ο:  $i + n_y + 1 - n_x * n_y$
- Ο κάτω αριστερά στο ακριβώς κάτω επίπεδο (DSW) είναι ο:  $i - n_y - 1 - n_x * n_y$
- Ο κάτω δεξιά στο ακριβώς κάτω επίπεδο (DSE) είναι ο:  $i + n_y - 1 - n_x * n_y$

Άρα πρέπει να γίνουν οι κατάλληλες αλλαγές στον αλγόριθμο ώστε κατά τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση να πηγαίνουν κότταρα σε όλες τις γειτονικές θέσεις που φαίνονται παραπάνω.

Στο σχήμα 9-1 φαίνεται η κατανομή των καρκινικών σε 3D χωρίο σε διάφορες επαναλήψεις. Επιλέγονται λιγότερες επαναλήψεις καθώς έχουν επλεχθεί πολύ λιγότεροι κόμβοι σε κάθε διεύθυνση ώστε να είναι ευδιάκριτο το σχήμα. Με λιγότερους κόμβους είναι λογικό να αναπτύσσεται ο όγκος σε λιγότερες επαναλήψεις γιατί το χωρίο. Ο χρόνος που χρειάζεται για 50 επαναλήψεις για 125,000 κόμβους ( $50*50*50$ ) είναι περίπου 19 min. Όπως γίνεται αντιληπτό ο χρόνος για  $1,000*1,000*1,000$  είναι απαγορευτικός. Και για περισσότερους κόμβους χρειάζονται περισσότερες επαναλήψεις. Δηλαδή τώρα η κάθε επανάληψη στο  $50*50*50$  αντιστοιχεί σε 20 επαναλήψεις του  $1,000*1,000*1,000$ .





Σχήμα 9-1 Κατανομή καρκινικών κυττάρων για ανάπτυξη αναγγειακού όγκου σε 3D στην επανάληψη (α) 20, (β) 40, (γ) 60 και (δ) 80

Παρατηρείται ότι σε 3 διαστάσεις η κατανομή των καρκινικών είναι σχήματος πεπλατυσμένου ελλειψοειδούς εκ περιστροφής (πεπλατυσμένη σφαίρα). Όπως και στο 2D, στις αρχικές επαναλήψεις αυξάνεται ο όγκος με χαμηλότερο ρυθμό. Σε μεγαλύτερους χρόνους ο εξωτερικός φλοιός έχει λίγα καρκινικά σε κάθε θέση. Οι ενδιάμεσες στρώσεις έχουν τα περισσότερα καρκινικά κύτταρα και στο κέντρο είναι ελάχιστα λόγω της νέκρωσης.

## 9.2 Λοιπές προτάσεις

Όπως φάνηκε ένα μεγάλο πρόβλημα στην εργασία είναι ο χρόνος που χρειάζεται ο κώδικας να εκτελεστεί. Ο χρόνος αυτός οφείλεται κυρίως στις διαφορικές εξισώσεις που λύνονται σε όλους τους κόμβους. Οι πιθανότητες και οι αποφάσεις μετά από αυτές είναι απλές αναθέσεις που θέλουν πολύ μικρότερο χρόνο. Άρα πρέπει να βρεθεί μια λύση για τη γρήγορη επίλυση των διαφορικών εξισώσεων. Σε αυτό το θέμα μπορεί να βοηθήσει η μηχανική μάθηση (machine learning) και η εκπαίδευση νευρωνικών δικτύων. Μηχανική μάθηση ονομάζεται η ικανότητα ενός υπολογιστικού συστήματος να δημιουργεί μοντέλα ή πρότυπα από ένα σύνολο δεδομένων και να μαθαίνουν εκ πείρας χωρίς να προγραμματίζονται επακριβώς. Δίνοντας κάποια δεδομένα μπορούν να εξαγουν ασφαλείς προβλέψεις, κάποιες φορές με λίγο μικρότερη ακρίβεια από μία κανονική προσομοίωση ή πείραμα, για μελλοντικά inputs. Οι προβλέψεις αυτές γίνονται σε πολύ μικρότερο χρόνο. Για την εκπαίδευση των δικτύων εδώ μπορούν να χρησιμοποιηθούν αποτελέσματα από τις προσομοιώσεις που ήδη έγιναν στην παρούσα εργασία ή πραγματικά δεδομένα από ασθενείς. Για να γίνει το δεύτερο βέβαια θα αλλάξει τελείως ο αλγόριθμος που έχει χρησιμοποιηθεί εδώ. [48]

Άλλο πρόβλημα είναι οι παράμετροι που είναι συνέχεια σταθερές. Στην πραγματικότητα αυτές οι παράμετροι αλλάζουν από άνθρωπο σε άνθρωπο. Εδώ αυτή η τυχαιότητα προσομοιάζεται κάπως από τις πιθανότητες αλλά καλό θα ήταν να υπάρχει πιο εξατομικευμένη εικόνα για πιο στοχευμένη θεραπεία σε κάθε ασθενή ξεχωριστά. Σε συνδυασμό και με την παραπάνω βελτίωση θα μπορούν να γίνονται δοκιμές γρήγορα και προσωποποιημένες για την επιλογή της πιο κατάλληλης θεραπείας άμεσα. Απλώς για να γίνει αυτό θα χρειαστούν και κλινικά πειράματα για να φανεί ποια επίπεδα τιμών βιοχημικών εξετάσεων επηρεάζουν τις σταθερές ανάπτυξη ενός όγκου και ποιες την πιθανότητα νέκρωσης από θεραπείες.

Επίσης, καλό είναι να γίνει προσομοίωση και των άλλων θεραπειών που έχουν προταθεί για τον καρκίνο, ώστε να βρεθεί κάποιο βέλτιστο όλων των θεραπειών αυτών.

## Βιβλιογραφία

- [1] A. Sudhakar, "History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods," *J. Cancer Sci. Ther.*, vol. 01, no. 02, pp. i-iv, 2009, doi: 10.4172/1948-5956.100000e2.
- [2] R. A. Weinberg, "How cancer arises.," *Sci. Am.*, vol. 275, no. 3, pp. 62-70, 1996, doi: 10.1038/scientificamerican0996-62.
- [3] C. Mattiuzzi and G. Lippi, "Current Cancer Epidemiology glossary," *J. Epidemiol. Glob. Health*, vol. 9, no. 4, pp. 217-222, 2019.
- [4] A. L. Schwartz, "Accuracy versus incentives a trade-off for performance measurement," *Am. J. Heal. Econ.*, vol. 7, no. 3, pp. 333-360, 2021, doi: 10.1086/714374.
- [5] M. Abdel-Wahab *et al.*, "Global Radiotherapy: Current Status and Future Directions – White Paper," *JCO Glob. Oncol.*, no. 7, pp. 827-842, 2021, doi: 10.1200/go.21.00029.
- [6] J. L. Barnes, M. Zubair, K. John, M. C. Poirier, and F. L. Martin, "Carcinogens and DNA damage," *Biochem. Soc. Trans.*, vol. 46, no. 5, pp. 1213-1224, 2018, doi: 10.1042/BST20180519.
- [7] I. Lampropoulos, M. Charoupa, and M. Kavousanakis, "Intra-tumor heterogeneity and its impact on cytotoxic therapy in a two-dimensional vascular tumor growth model," *Chem. Eng. Sci.*, vol. 259, p. 117792, 2022, doi: 10.1016/j.ces.2022.117792.
- [8] P. Hinow *et al.*, "A spatial model of tumor-host interaction: Application of chemotherapy," *Math. Biosci. Eng.*, vol. 6, no. 3, pp. 521-546, 2009, doi: 10.3934/mbe.2009.6.521.
- [9] M. E. Kavousanakis, P. Liu, A. G. Boudouvis, J. Lowengrub, and I. G. Kevrekidis, "Efficient coarse simulation of a growing avascular tumor," *Phys. Rev. E - Stat. Nonlinear, Soft Matter Phys.*, vol. 85, no. 3, pp. 1-11, 2012, doi: 10.1103/PhysRevE.85.031912.
- [10] D. G. Mallet and L. G. De Pillis, "A cellular automata model of tumor-immune system interactions," *J. Theor. Biol.*, vol. 239, no. 3, pp. 334-350, 2006, doi: 10.1016/j.jtbi.2005.08.002.
- [11] W. Hamilton, "Cancer diagnosis in primary care," *Br. J. Gen. Pract.*, vol. 60, no. 571, pp. 121-127, 2010, doi: 10.3399/bjgp10X483175.
- [12] M. Nishino *et al.*, "CT tumor volume measurement in advanced non-small-cell lung cancer. Performance characteristics of an emerging clinical tool," *Acad. Radiol.*, vol. 18, no. 1, pp. 54-62, 2011, doi: 10.1016/j.acra.2010.08.021.
- [13] M. Arruebo *et al.*, "Assessment of the evolution of cancer treatment therapies," *Cancers (Basel)*, vol. 3, no. 3, pp. 3279-3330, 2011, doi: 10.3390/cancers3033279.
- [14] P. Nygren, "What is cancer chemotherapy?," *Acta Oncol. (Madr)*, vol. 40, no. 2-3, pp. 166-174, 2001, doi: 10.1080/02841860151116204.
- [15] D. R. Liston and M. Davis, "Clinically relevant concentrations of anticancer drugs: A guide for nonclinical studies," *Clin. Cancer Res.*, vol. 23, no. 14, pp. 3489-3498, 2017, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3083.
- [16] S. J. Clarke and L. P. Rivory, "Clinical pharmacokinetics of docetaxel," *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 36, no. 2, pp. 99-114, 1999, doi: 10.2165/00003088-199936020-00002.
- [17] N. J. Sisti and C. S. Swindell, "United States Patent ( 19 )," no. 19, 1997.
- [18] J. D. Hainsworth, "Practical Aspects of Weekly Docetaxel Administration Schedules,"

*Oncologist*, vol. 9, no. 5, pp. 538–545, 2004, doi: 10.1634/theoncologist.9-5-538.

- [19] E. Tsakalozou, A. M. Eckman, and Y. Bae, “Combination effects of docetaxel and doxorubicin in hormone-refractory prostate cancer cells,” *Biochem. Res. Int.*, vol. 2012, 2012, doi: 10.1155/2012/832059.
- [20] C. Lindley *et al.*, “Perception of Chemotherapy RESULTS:,” vol. 7, no. 2, pp. 59–65, 1999.
- [21] W. Clinical, A. Straus, and H. Coons, “Side Effects and Emotional Distress During Cancer Chemotherapy,” pp. 604–612, 1989.
- [22] H. Kenmotsu and Y. Tanigawara, “docetaxel: Why the Japanese dose differs from the Western dose,” vol. 106, no. 5, 2015, doi: 10.1111/cas.12647.
- [23] O. Briefs, “Oncology Briefs Clinical pearls for primary care,” vol. 67, pp. 753–757, 2021.
- [24] S. S. Ahmad, S. Duke, R. Jena, M. V. Williams, and N. G. Burnet, “Advances in radiotherapy,” *BMJ*, vol. 345, no. 7886, pp. 1–8, 2012, doi: 10.1136/bmj.e7765.
- [25] B. Fionda *et al.*, “Artificial intelligence (AI) and interventional radiotherapy (brachytherapy): State of art and future perspectives,” *J. Contemp. Brachytherapy*, vol. 12, no. 5, pp. 497–500, 2020, doi: 10.5114/jcb.2020.100384.
- [26] L. Zhang *et al.*, “Delivery of therapeutic radioisotopes using nanoparticle platforms: Potential benefit in systemic radiation therapy,” *Nanotechnol. Sci. Appl.*, vol. 3, no. 1, pp. 159–170, 2010, doi: 10.2147/NSA.S7462.
- [27] K. Breur, “Recent developments in radiotherapy,” *Arch. Chir. Neerl.*, vol. 25, no. 4, pp. 341–350, 1973, doi: 10.1056/nejmra1608986.
- [28] L. Wyld, R. A. Audisio, and G. J. Poston, “The evolution of cancer surgery and future perspectives,” *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 12, no. 2, pp. 115–124, 2015, doi: 10.1038/nrclinonc.2014.191.
- [29] S. K. Das *et al.*, “Gene Therapies for Cancer: Strategies, Challenges and Successes,” *J. Cell. Physiol.*, vol. 230, no. 2, pp. 259–271, 2015, doi: 10.1002/jcp.24791.
- [30] A. Rivaz, M. Azizian, and M. Soltani, “Various Mathematical Models of Tumor Growth with Reference to Cancer Stem Cells: A Review,” *Iran. J. Sci. Technol. Trans. A Sci.*, vol. 43, no. 2, pp. 687–700, 2019, doi: 10.1007/s40995-019-00681-w.
- [31] T. Roose, S. J. Chapman, and P. K. Maini, “Mathematical models of avascular tumor growth,” *SIAM Rev.*, vol. 49, no. 2, pp. 179–208, 2007, doi: 10.1137/S0036144504446291.
- [32] J. Metzcar, Y. Wang, R. Heiland, and P. Macklin, “A Review of Cell-Based Computational Modeling in Cancer Biology,” *JCO Clin. Cancer Informatics*, no. 3, pp. 1–13, 2019, doi: 10.1200/cci.18.00069.
- [33] J. MOREIRA and A. DEUTSCH, “Cellular Automaton Models of Tumor Development: a Critical Review,” *Adv. Complex Syst.*, vol. 05, no. 02n03, pp. 247–267, 2002, doi: 10.1142/s0219525902000572.
- [34] I. M. Chamseddine and K. A. Rejniak, “Hybrid modeling frameworks of tumor development and treatment,” *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.*, vol. 12, no. 1, pp. 1–16, 2020, doi: 10.1002/wsbm.1461.
- [35] K. A. Rejniak and A. R. A. Anderson, “Hybrid models of tumor growth,” *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.*, vol. 3, no. 1, pp. 115–125, 2011, doi: 10.1002/wsbm.102.



- [36] Z. Wang and T. S. Deisboeck, "Computational modeling of brain tumors: Discrete, continuum or hybrid?," *Sci. Model. Simul. SMNS*, vol. 15, no. 1–3, pp. 381–393, 2008, doi: 10.1007/s10820-008-9094-0.
- [37] N. Bellomo, A. Bellouquid, and E. De Angelis, "The modelling of the immune competition by generalized kinetic (Boltzmann) models: Review and research perspectives," *Math. Comput. Model.*, vol. 37, no. 1–2, pp. 65–86, 2003, doi: 10.1016/S0895-7177(03)80007-9.
- [38] Y. Mansury, M. Kimura, J. Lobo, and T. S. Deisboeck, "Emerging patterns in tumor systems: simulating the dynamics of multicellular clusters with an agent-based spatial agglomeration model," *J. Theor. Biol.*, vol. 219, no. 3, pp. 343–370, Dec. 2002, doi: 10.1006/jtbi.2002.3131.
- [39] S. Turner and J. A. Sherratt, "Intercellular adhesion and cancer invasion: a discrete simulation using the extended Potts model," *J. Theor. Biol.*, vol. 216, no. 1, pp. 85–100, May 2002, doi: 10.1006/jtbi.2001.2522.
- [40] R. Wette, I. N. Katz, and E. Y. Rodin, "Stochastic processes for solid tumor kinetics I. surface-regulated growth," *Math. Biosci.*, vol. 19, no. 3–4, pp. 231–255, 1974, doi: 10.1016/0025-5564(74)90041-8.
- [41] H. P. Greenspan, "Models for the Growth of a Solid Tumor by Diffusion," *Stud. Appl. Math.*, vol. 51, no. 4, pp. 317–340, 1972, doi: 10.1002/sapm1972514317.
- [42] A. Ray *et al.*, "Comparison of active and passive targeting of docetaxel for prostate cancer therapy by HPMA copolymer-RGDfK conjugates," *Mol. Pharm.*, vol. 8, no. 4, pp. 1090–1099, 2011, doi: 10.1021/mp100402n.
- [43] E. S. Norris, J. R. King, and H. M. Byrne, "Modelling the response of spatially structured tumours to chemotherapy: Drug kinetics," *Math. Comput. Model.*, vol. 43, no. 7–8, pp. 820–837, 2006, doi: 10.1016/j.mcm.2005.09.026.
- [44] J. H. Means, "Basal Metabolism and Body Surface," *J. Biol. Chem.*, vol. 21, no. 2, pp. 263–268, 1915, doi: 10.1016/s0021-9258(18)88160-1.
- [45] R. Sharma and S. Sharma, "Physiology, Blood Volume.," Treasure Island (FL), 2023.
- [46] L. H. Lee *et al.*, "Radiotherapy, volume reduction, and short-term surgical outcomes in the treatment of large myxoid liposarcomas," *Radiat. Oncol. J.*, vol. 40, no. 3, pp. 172–179, 2022, doi: 10.3857/roj.2022.00094.
- [47] Y. Yumoto *et al.*, "Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter hepatic arterial injection of radioactive iodized oil solution," *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 31, no. 1 Supplement, pp. 128–136, 1992, doi: 10.1007/BF00687122.
- [48] A. Mavromatis, V. Kochliaridis, and I. Vlahavas, "Solving Differential Equations with Machine Learning," 2022.

## Παράρτημα – Ενδεικτικοί κώδικες Matlab

### Κώδικας για συνδυασμό χημειοθεραπείας – ραδιοθεραπείας

```
clear; clc

tic

L_x=1001;
L_y=1001;
th_nec=0.05;
th_div=0.2;
th_mig=1000;
a=1/L_x;
l_N=5;

trad=[143:147 150:154 157:161 164:168 171:175];
a_rad=0.02;
b_rad=0.002;
D=2;
P_necrad=1-exp(-a_rad*D-b_rad*D^2);

n_x=1002;
n_y=1002;
n=n_x*n_y;
dx=L_x/(n_x-1);
dy=L_y/(n_y-1);
x=linspace(0,L_x,n_x);
y=linspace(0,L_y,n_y);

H=ones(n,1); %host cells
H(n_x/2*n_y+n_y/2+1,1)=0;
T=sparse(n,1); %tumor cells
T(n_x/2*n_y+n_y/2+1,1)=1;
NM=sparse(n,1); %necrotic material

si=[1 10:10:100 101:199 200:10:300];
lsi=length(si);
Ts=zeros(n,lsi);
NMs=zeros(n,lsi);
Ns=zeros(n,lsi);
Drugs=zeros(n,lsi);

d=ones(n,1);

%% chemotherapy
D_w=0.1;
BSA=0.007184*170^0.725*70^0.425;
wv=40*BSA/1000/807.9/4.6;
th_ap=th_div;
k_cc=1.8e-4;
t_chemo_1_2=41/24; %41 hours = t_1/2
k_chemo=-log(2)/t_chemo_1_2; %1st kinetics
ic50=0.5e-9;

for i=1:300

%% N (nutrients) with boundary conditions included
A_N=spdiags([d d -(4+a^2*H*dx^2+l_N*a^2*T*dx^2).*d d d], [-n_y -1 0 1 n_y], n, n);
A_N(1:n_y:n, :)= 0; %bottom
```

```

A_N(1:n_y:n, 1:n_y:n_x*n_y)= eye(n_x);

A_N(n_y:n_y:n, :)= 0; %top
A_N(n_y:n_y:n, n_y:n_y:n)= eye(n_x);

A_N(1:n_y, :)= 0; %left
A_N(1:n_y, 1:n_y)= eye(n_y);

A_N((n_x-1)*n_y+1:n, :)= 0; %right
A_N((n_x-1)*n_y+1:n, (n_x-1)*n_y+1:n)= eye(n_y);

b_N=sparse([1:n_y:n 2*n_y:n_y:(n-1) 2:n_y (n_x-1)*n_y+2:n],1,1,n,1); %bottom, top, left,
right χωρίς επικαλύψεις

N=A_N\b_N;

M=sparse(N);

%% probabilities

ft=find(T); %index

lft=length(ft);

P_nec= zeros(n,1);
P_div= zeros(n,1);
P_mig= zeros(n,1);
%sumP= sparse(n,1);

P_nec(ft)= exp(-(M(ft)./T(ft)./th_nec).^2);
P_div(ft)=1-exp(-(N(ft)./T(ft)./th_div).^2);
P_mig(ft)=1-exp(-T(ft).*(M(ft)./th_mig).^2);

%% Random p

mT=max(T);
P=zeros(n,mT);
P(ft,1)=rand(length(ft),1);
for ni=1:n
    if T(ni)>1
        for nj=2:T(ni)
            P(ni,nj)=rand;
        end
    end
end

P1=zeros(n,mT);
P1(ft,1)=rand(length(ft),1);
for ni=1:n
    if T(ni)>1
        for nj=2:T(ni)
            P1(ni,nj)=rand;
        end
    end
end

%% Drug
P_nec_chem=sparse(n,1);
if i>=101 && i<160
    if ismember(i,[101 108 115 122 129 136])
        i_inj=i;
    end

    P3=sparse(n,1);
    P3(P_div>0.5)=1;

A_D=spdiags([d d -(4+k_cc*T.*P3/D_w*dx^2).*d d d], [-n_y -1 0 1 n_y], n, n);

```

```

A_D(1:n_y:n, :)= 0; %bottom
A_D(1:n_y:n, 1:n_y:n_x*n_y)= eye(n_x);

A_D(n_y:n_y:n, :)= 0; %top
A_D(n_y:n_y:n, n_y:n_y:n)= eye(n_x);

A_D(1:n_y, :)= 0; %left
A_D(1:n_y, 1:n_y)= eye(n_y);

A_D((n_x-1)*n_y+1:n, :)= 0; %right
A_D((n_x-1)*n_y+1:n, (n_x-1)*n_y+1:n)= eye(n_y);

b_D=sparse([1:n_y:n 2*n_y:n_y:(n-1) 2:n_y (n_x-1)*n_y+2:n],1,wv*exp(-k_chemo*(i_inj-
i)),n,1); %bottom, top, left, right χωρίς επικαλύψεις

Drug=A_D\b_D;

P_nec_chem(ft)=1-exp(-(Drug(ft)./max(Drug)./T(ft)./th_ap).^2);

end

%% radiotherapy
if ismember(i,trad)
    P_nec(ft)=P_nec(ft)+P_necrad*ones(length(ft),1);
end

%% normalization
sumP=P_nec(ft)+P_div(ft)+P_mig(ft)+P_nec_chem(ft);
P_nec(ft)=P_nec(ft)./sumP;
P_div(ft)=P_div(ft)./sumP;
P_mig(ft)=P_mig(ft)./sumP;
P_nec_chem(ft)=P_nec_chem(ft)./sumP;

D_T=zeros(n,1);
D_H=zeros(n,1);
D_NM=zeros(n,1);

if ismember(i,trad)
    p1s=1;
    p2s=1;
else
    p1s=1/3;
    p2s=2/3;
end

%% necrosis + radiotherapy

for ni=1:n
    for nj=1:mT
        if (P(ni,nj)<P_nec(ni) && P(ni,nj)>0 && P1(ni,nj)<p1s)
            D_NM(ni,1)=D_NM(ni,1)+1;
            D_T(ni,1)=D_T(ni,1)-1;
        end
    end
end

%% proliferation + chemotherapy

[~,idx] = sort(T);

for j=1:length(idx)
    ni=idx(j);
    for nj=1:mT
        if (P(ni,nj)<=P_div(ni) && P1(ni,nj)<p2s && P1(ni,nj)>=p1s)

```

```

if i>=101 && i<160 && Drug(ni)>ic50 %chemotherapy
    if P(ni,nj)<P_nec_chem(ni)
        D_NM(ni,1)=D_NM(ni,1)+1;
        D_T(ni,1)=D_T(ni,1)-1;
    end
end

else

nodes=zeros(1,8); %proliferation
if ni>n_y
    if NM(ni-n_y)+D_NM(ni-n_y)>0 || H(ni-n_y)+D_H(ni-n_y)>0
        nodes(1,1)=1; %left
    end
end
if ni>1 && mod(ni,n_y+1)~=0
    if NM(ni-1)+D_NM(ni-1)>0 || H(ni-1)+D_H(ni-1)>0
        nodes(1,2)=2; %bottom
    end
end
if ni<=n-n_y
    if NM(ni+n_y)+D_NM(ni+n_y)>0 || H(ni+n_y)+D_H(ni+n_y)>0
        nodes(1,3)=3; %right
    end
end
if ni<=n-1
    if NM(ni+1)+D_NM(ni+1)>0 || H(ni+1)+D_H(ni+1)>0
        nodes(1,4)=4; %top
    end
end
if ni>n_y-1
    if NM(ni-n_y+1)+D_NM(ni-n_y+1)>0 || H(ni-n_y+1)+D_H(ni-n_y+1)>0
        nodes(1,5)=5; % NW
    end
end
if ni>n_y+1
    if NM(ni-n_y-1)+D_NM(ni-n_y-1)>0 || H(ni-n_y-1)+D_H(ni-n_y-1)>0
        nodes(1,6)=6; % SW
    end
end
if ni<n-n_y-1
    if NM(ni+n_y+1)+D_NM(ni+n_y+1)>0 || H(ni+n_y+1)+D_H(ni+n_y+1)>0
        nodes(1,7)=7; % NE
    end
end
if ni<n-n_y+1
    if NM(ni+n_y-1)+D_NM(ni+n_y-1)>0 || H(ni+n_y-1)+D_H(ni+n_y-1)>0
        nodes(1,8)=8; % SE
    end
end

end

if sum(nodes~=zeros(1,8))~=0 % are there neighbor host cells
nodes(nodes==0)=[];
k=nodes(randi(length(nodes))); %where the offspring
if k==1 %left
    D_T(ni-n_y,1)=D_T(ni-n_y)+1;
    if H(ni-n_y,1)+D_H(ni-n_y,1)>0
        D_H(ni-n_y,1)=D_H(ni-n_y,1)-1;
    else
        D_NM(ni-n_y,1)=D_NM(ni-n_y,1)-1;
    end
elseif k==2 %bottom
    D_T(ni-1,1)=D_T(ni-1,1)+1;
    if H(ni-1,1)+D_H(ni-1,1)>0
        D_H(ni-1,1)=D_H(ni-1,1)-1;
    else
        D_NM(ni-1,1)=D_NM(ni-1,1)-1;
    end
end
end

```

```

elseif k==3 %right
    D_T(ni+n_y,1)=D_T(ni+n_y,1)+1;
    if H(ni+n_y,1)+D_H(ni+n_y,1)>0
        D_H(ni+n_y,1)=D_H(ni+n_y,1)-1;
    else
        D_NM(ni+n_y,1)=D_NM(ni+n_y,1)-1;
    end
elseif k==4 %top
    D_T(ni+1,1)=D_T(ni+1,1)+1;
    if H(ni+1,1)+D_H(ni+1,1)>0
        D_H(ni+1,1)=D_H(ni+1,1)-1;
    else
        D_NM(ni+1,1)=D_NM(ni+1,1)-1;
    end
elseif k==5 % NW
    D_T(ni-n_y+1,1)=D_T(ni-n_y+1,1)+1;
    if H(ni-n_y+1,1)+D_H(ni-n_y+1,1)>0
        D_H(ni-n_y+1,1)=D_H(ni-n_y+1,1)-1;
    else
        D_NM(ni-n_y+1,1)=D_NM(ni-n_y+1,1)-1;
    end
elseif k==6 % SW
    D_T(ni-n_y-1,1)=D_T(ni-n_y-1,1)+1;
    if H(ni-n_y-1,1)+D_H(ni-n_y-1,1)>0
        D_H(ni-n_y-1,1)=D_H(ni-n_y-1,1)-1;
    else
        D_NM(ni-n_y-1,1)=D_NM(ni-n_y-1,1)-1;
    end
elseif k==7 % NE
    D_T(ni+n_y+1,1)=D_T(ni+n_y+1,1)+1;
    if H(ni+n_y+1,1)+D_H(ni+n_y+1,1)>0
        D_H(ni+n_y+1,1)=D_H(ni+n_y+1,1)-1;
    else
        D_NM(ni+n_y+1,1)=D_NM(ni+n_y+1,1)-1;
    end
elseif k==8 % SE
    D_T(ni+n_y-1,1)=D_T(ni+n_y-1,1)+1;
    if H(ni+n_y-1,1)+D_H(ni+n_y-1,1)>0
        D_H(ni+n_y-1,1)=D_H(ni+n_y-1,1)-1;
    else
        D_NM(ni+n_y-1,1)=D_NM(ni+n_y-1,1)-1;
    end
end

else % H=NM=0
    Tl=[]; Tb=[]; Tr=[]; Tt=[];
    TNW=[]; TSW=[]; TNE=[]; TSE=[];
    if ni>n_y
        Tl=T(ni-n_y); %left
    end
    if ni>1
        Tb=T(ni-1); %bottom
    end
    if ni<=n-n_y
        Tr=T(ni+n_y); %right
    end
    if ni<=n-1
        Tt=T(ni+1); %top
    end
    if ni>n_y-1
        TNW=T(ni-n_y+1); % NW
    end
    if ni>n_y+1
        TSW=T(ni-n_y-1); % SW
    end
    if ni<n-n_y-1
        TNE=T(ni+n_y+1); % NE
    end
end

```

```

end
if ni<n-n_y+1
    TSE=T(ni+n_y-1); % SE
end

nodes=zeros(1,8);
if Tl==min([Tb Tl Tr Tt TNW TSW TNE TSE]) %left
    nodes(1,1)=1;
elseif Tb==min([Tb Tl Tr Tt TNW TSW TNE TSE]) %bottom
    nodes(1,2)=2;
elseif Tr==min([Tb Tl Tr Tt TNW TSW TNE TSE]) %right
    nodes(1,3)=3;
elseif Tt==min([Tb Tl Tr Tt TNW TSW TNE TSE]) %top
    nodes(1,4)=4;
elseif TNW==min([Tb Tl Tr Tt TNW TSW TNE TSE]) %NW
    nodes(1,5)=5;
elseif TSW==min([Tb Tl Tr Tt TNW TSW TNE TSE]) %SW
    nodes(1,6)=6;
elseif TNE==min([Tb Tl Tr Tt TNW TSW TNE TSE]) %NE
    nodes(1,7)=7;
elseif TSE==min([Tb Tl Tr Tt TNW TSW TNE TSE]) %SE
    nodes(1,8)=8;
end

nodes(nodes==0)=[];
k=nodes(randi(length(nodes))); %where the offspring
if k==1 %left
    D_T(ni-n_y,1)=D_T(ni-n_y)+1;
elseif k==2 %bottom
    D_T(ni-1,1)=D_T(ni-1,1)+1;
elseif k==3 %right
    D_T(ni+n_y,1)=D_T(ni+n_y,1)+1;
elseif k==4 %top
    D_T(ni+1,1)=D_T(ni+1,1)+1;
elseif k==5 %NW
    D_T(ni-n_y+1,1)=D_T(ni-n_y+1,1)+1;
elseif k==6 %SW
    D_T(ni-n_y-1,1)=D_T(ni-n_y-1,1)+1;
elseif k==7 %NE
    D_T(ni+n_y+1,1)=D_T(ni+n_y+1,1)+1;
elseif k==8 %SE
    D_T(ni+n_y-1,1)=D_T(ni+n_y-1,1)+1;
end
end
end
end
end

T=T+D_T;
NM=NM+D_NM;
H=H+D_H;

%% migration

for ni=1:n
    for nj=1:mT
        if (P(ni,nj)>P_nec(ni)+P_div(ni))
            nodes=zeros(1,8);
            if ni>n_y && NM(ni-n_y)+H(ni-n_y)>0
                nodes(1,1)=1; %left
            end
            if ni>1 && mod(ni,n_y+1)~=0
                if NM(ni-1)+H(ni-1)>0
                    nodes(1,2)=2; %bottom
                end
            end
        end
    end
end

```

```

if ni<=n-n_y
    if NM(ni+n_y)+H(ni+n_y)>0
        nodes(1,3)=3; %right
    end
end
if ni<=n-1
    if NM(ni+1)+H(ni+1)>0
        nodes(1,4)=4; %top
    end
end
if ni>n_y-1
    if NM(ni-n_y+1)+H(ni-n_y+1)>0
        nodes(1,5)=5; % NW
    end
end
if ni>n_y+1
    if NM(ni-n_y-1)+H(ni-n_y-1)>0
        nodes(1,6)=6; % SW
    end
end
if ni<n-n_y-1
    if NM(ni+n_y+1)+H(ni+n_y+1)>0
        nodes(1,7)=7; % NE
    end
end
if ni<n-n_y+1
    if NM(ni+n_y-1)+H(ni+n_y-1)>0
        nodes(1,8)=8; % SE
    end
end

if sum(nodes~=zeros(1,8))~=0 % are there neighbor host cells
nodes(nodes==0)=[];
k=nodes(randi(length(nodes))); %where the offspring
if k==1 %left
    T(ni-n_y,1)=T(ni-n_y)+1;
    T(ni,1)=T(ni,1)-1;
    if H(ni-n_y,1)>0
        H(ni-n_y,1)=H(ni-n_y,1)-1;
    else
        NM(ni-n_y,1)=NM(ni-n_y,1)-1;
    end
elseif k==2 %bottom
    T(ni-1,1)=T(ni-1,1)+1;
    T(ni,1)=T(ni,1)-1;
    if H(ni-1,1)>0
        H(ni-1,1)=H(ni-1,1)-1;
    else
        NM(ni-1,1)=NM(ni-1,1)-1;
    end
elseif k==3 %right
    T(ni+n_y,1)=T(ni+n_y,1)+1;
    T(ni,1)=T(ni,1)-1;
    if H(ni+n_y,1)>0
        H(ni+n_y,1)=H(ni+n_y,1)-1;
    else
        NM(ni+n_y,1)=NM(ni+n_y,1)-1;
    end
elseif k==4 %top
    T(ni+1,1)=T(ni+1,1)+1;
    T(ni,1)=T(ni,1)-1;
    if H(ni+1,1)>0
        H(ni+1,1)=H(ni+1,1)-1;
    else
        NM(ni+1,1)=NM(ni+1,1)-1;
    end
elseif k==5 % NW

```



```

T(ni-n_y+1,1)=T(ni-n_y+1,1)+1;
T(ni,1)=T(ni,1)-1;
if H(ni-n_y+1,1)>0
H(ni-n_y+1,1)=H(ni-n_y+1,1)-1;
else
NM(ni-n_y+1,1)=NM(ni-n_y+1,1)-1;
end
elseif k==6 % SW
T(ni-n_y-1,1)=T(ni-n_y-1,1)+1;
T(ni,1)=T(ni,1)-1;
if H(ni-n_y-1,1)>0
H(ni-n_y-1,1)=H(ni-n_y-1,1)-1;
else
NM(ni-n_y-1,1)=NM(ni-n_y-1,1)-1;
end
elseif k==7 % NE
T(ni+n_y+1,1)=T(ni+n_y+1,1)+1;
T(ni,1)=T(ni,1)-1;
if H(ni+n_y+1,1)>0
H(ni+n_y+1,1)=H(ni+n_y+1,1)-1;
else
NM(ni+n_y+1,1)=NM(ni+n_y+1,1)-1;
end
elseif k==8 % SE
T(ni+n_y-1,1)=T(ni+n_y-1,1)+1;
T(ni,1)=T(ni,1)-1;
if H(ni+n_y-1,1)>0
H(ni+n_y-1,1)=H(ni+n_y-1,1)-1;
else
NM(ni+n_y-1,1)=NM(ni+n_y-1,1)-1;
end
end

else % H=NM=0
Tl=[]; Tb=[]; Tr=[]; Tt=[];
TNW=[]; TSW=[]; TNE=[]; TSE=[];
T(ni,1)=T(ni,1)-1;
if ni>n_y
Tl=T(ni-n_y); %left
end
if ni>1
Tb=T(ni-1); %bottom
end
if ni<=n-n_y
Tr=T(ni+n_y); %right
end
if ni<=n-1
Tt=T(ni+1); %top
end
if ni>n_y-1
TNW=T(ni-n_y+1); % NW
end
if ni>n_y+1
TSW=T(ni-n_y-1); % SW
end
if ni<n-n_y-1
TNE=T(ni+n_y+1); % NE
end
if ni<n-n_y+1
TSE=T(ni+n_y-1); % SE
end

nodes=zeros(1,8);
if Tl==min([Tb Tl Tr Tt TNW TSW TNE TSE]) %left
nodes(1,1)=1;
elseif Tb==min([Tb Tl Tr Tt TNW TSW TNE TSE]) %bottom
nodes(1,2)=2;

```

```

elseif Tr==min([Tb Tl Tr Tt TNW TSW TNE TSE]) %right
    nodes(1,3)=3;
elseif Tt==min([Tb Tl Tr Tt TNW TSW TNE TSE]) %top
    nodes(1,4)=4;
elseif TNW==min([Tb Tl Tr Tt TNW TSW TNE TSE]) %NW
    nodes(1,5)=5;
elseif TSW==min([Tb Tl Tr Tt TNW TSW TNE TSE]) %SW
    nodes(1,6)=6;
elseif TNE==min([Tb Tl Tr Tt TNW TSW TNE TSE]) %NE
    nodes(1,7)=7;
elseif TSE==min([Tb Tl Tr Tt TNW TSW TNE TSE]) %SE
    nodes(1,8)=8;
end

nodes(nodes==0)=[];
k=nodes(randi(length(nodes))); %where the offspring
if k==1 %left
    T(ni-n_y,1)=T(ni-n_y)+1;
elseif k==2 %bottom
    T(ni-1,1)=T(ni-1,1)+1;
elseif k==3 %right
    T(ni+n_y,1)=T(ni+n_y,1)+1;
elseif k==4 %top
    T(ni+1,1)=T(ni+1,1)+1;
elseif k==5 %NW
    T(ni-n_y+1,1)=T(ni-n_y+1,1)+1;
elseif k==6 %SW
    T(ni-n_y-1,1)=T(ni-n_y-1,1)+1;
elseif k==7 %NE
    T(ni+n_y+1,1)=T(ni+n_y+1,1)+1;
elseif k==8 %SE
    T(ni+n_y-1,1)=T(ni+n_y-1,1)+1;
end
end
end
end
end

if ismember(i,si)
    fsi=find(si==i);
    Ts(:,fsi)=T;
    NMs(:,fsi)=NM;
    Ns(:,fsi)=N;
    if i>=101 && i<=159
        Drugs(:,fsi)=Drug;
    end
end

end

save('c_1_r_5.mat','Ns','NMs','Drugs','Ts')

t=toc

```

## Κώδικας για διαγράμματα κατανομής

```
clear
clc
load('chemo_40_weekly_10_repeats.mat')
load('si_chemo_weekly.mat')

L_x=1001;
L_y=1001;
th_nec=0.05;
th_div=0.2;
th_mig=1000;
a=1/L_x;
l_N=5;

n_x=1002;
n_y=1002;
n=n_x*n_y;
dx=L_x/(n_x-1);
dy=L_y/(n_y-1);
x=linspace(0,L_x,n_x);
y=linspace(0,L_y,n_y);

figure (1)
Tplot=reshape(T(:,78),n_y,n_x);
surf(x,y,Tplot); colorbar; shading interp
view(2)
axis equal
title('T για i=300')
xlim([0 1000])
ylim([0 1000])
xlabel('x')
ylabel('y')

figure (2)
hold on
plot(si,sum(T))
```

## Κώδικας για μέση ακτινική κατανομή

```
clear; clc;

L_x=1001;
L_y=1001;
th_nec=0.05;
th_div=0.2;
th_mig=1000;
a=1/L_x;
l_N=5;

n_x=1002;
n_y=1002;
n=n_x*n_y;
dx=L_x/(n_x-1);
dy=L_y/(n_y-1);
x=linspace(0,L_x,n_x);
y=linspace(0,L_y,n_y);

load('chemo_40_weekly_10_repeats.mat','T')
load('si_chemo_weekly.mat')
s=[11 12 18 47 56 73];

for j=1:6
    k=s(j);
    % k=j;
    m=k;
    T1=T(:,k);
    hold on
    x1=repmat(x,n_y,1);
    y1=repmat(y',1,n_x);
    x2=reshape(x1,n,1);
    y2=reshape(y1,n,1);
    x2=x2-x(n_x/2);
    y2=y2-y(n_y/2);

    [~,r]=cart2pol(x2,y2);
    rmax=max(r);

    imax=100;

    for i=1:imax
        j=find(r>=(i-1)*rmax/imax);
        k=j(find(r(j)<i*rmax/imax));
        l=k(find(T1(k)));
        Tav(i)=mean(T1(l));
        rs(i)=(2*i-1)*rmax/imax/2;
    end

    plot(rs,Tav)
    xlabel('ακτίνα r')
    ylabel('καρκινικά')
end
```