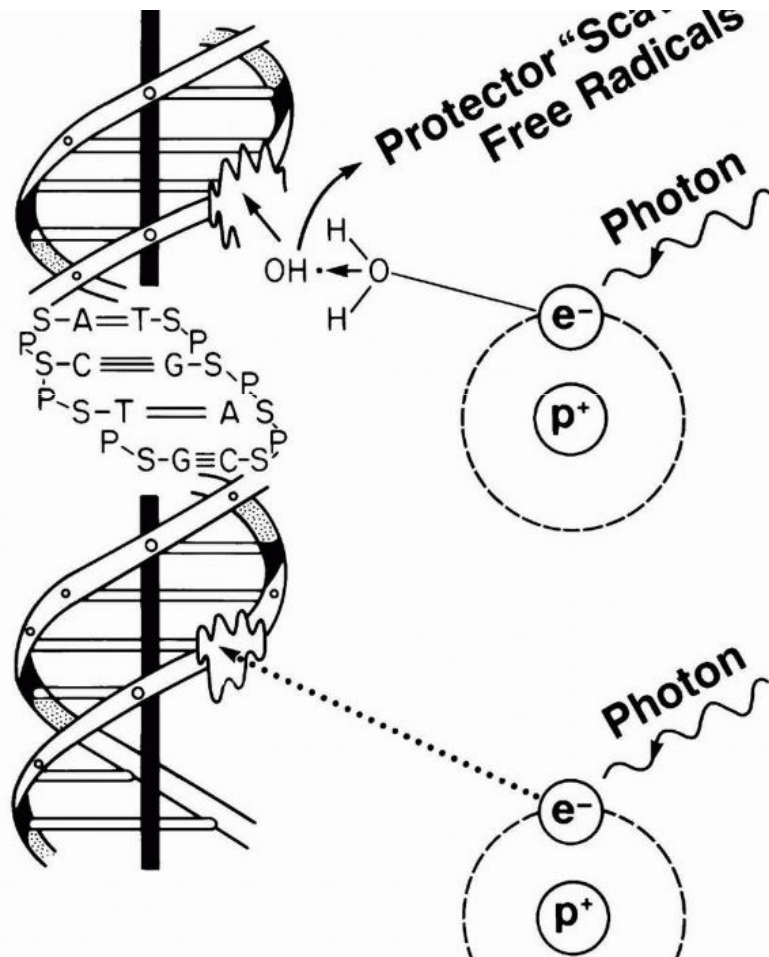


Αρχές ραδιοβιολογίας,  
προσομοίωση καρκινικών κυττάρων  
και όγκων

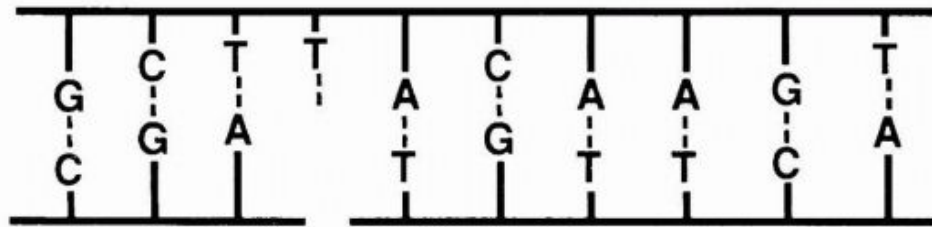
Κ. Δελήμπασης

# Εμμεση και άμεση δράση της ιονίζουσας ακτινοβολίας

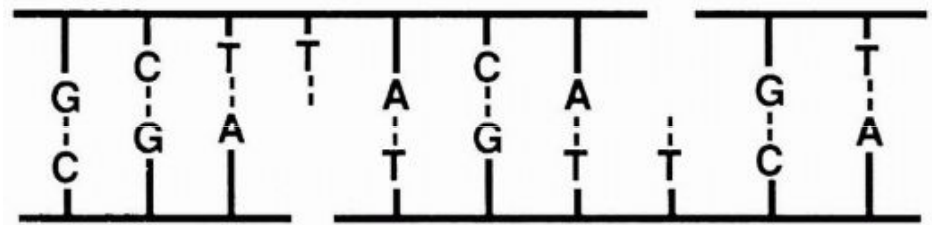


- Εμμεση δράση: ιονισμός ατόμου
  - $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}^+ + \text{e}^-$
  - $\text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O}^+ \rightarrow \text{H}_3\text{O}^+ + \text{OH}$
- Το παραγόμενο υδροξύλιο και το οξόνιο έχουν μη συμπληρωμένες τις εξωτερικές ηλεκτρονικές στοιβάδες, άρα είναι χημικά πολύ ενεργά (ελεύθερες ρίζες – free radicals).
- Αλληλεπιδρούν έτσι με το DNA του κυττάρου προκαλώντας αλλαγές.
- Άμεση δράση: απευθείας ιονισμός του μορίου DNA.
- Στην περίπτωση ακτίνων X και νετρονίων, η πλειοψηφία της δράσης είναι έμμεση.

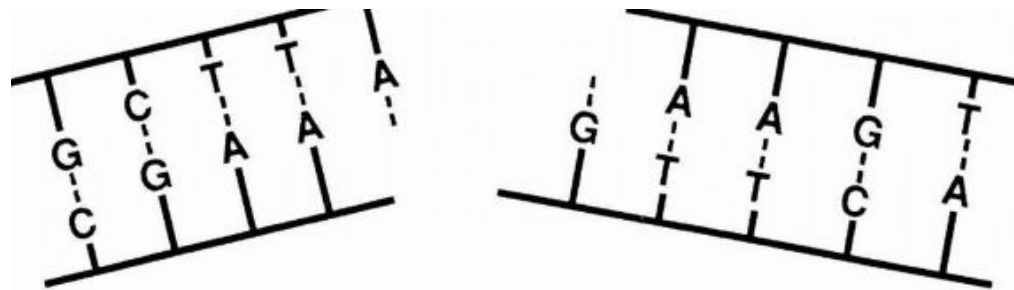
# Είδη βλαβών του DNA



- Μονό χτύπημα, (single strand) εύκολα επιδιορθώσιμο (1000 hits/cell for  $D=D_0$ ).



- 2 απομακρυσμένα μονά χτυπήματα, επιδιορθώσιμο



- Διπλό χτύπημα (double strand), μη επιδιορθώσιμο

Κάθε μία από τις παραπάνω βλάβες συμπεριλαμβάνει βλάβες στις βάσεις του DNA.

# Μονάδες Δόσης ραδιενέργειας

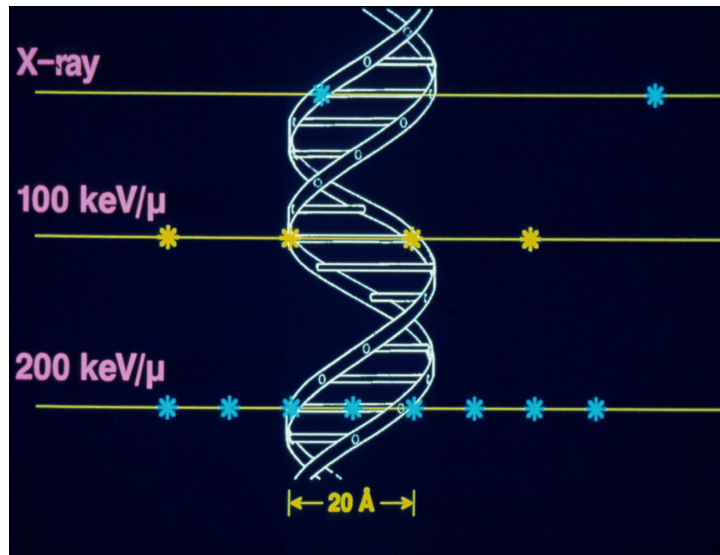
- Δόση = ενέργεια που αποτίθεται από ιοντίζουσα ακτινοβολία / μάζα. Μονάδα δόσης 1 Gray= 1 Gy = 1J/kg.
- 1 Gy= 100 rad.
- Ισοδύναμη δόση (Dose equivalent): μέγεθος ίσο με τη δόση πολλαπλασιασμένο με μία αδιάστατη σταθερά, ώστε να αντανakλά στο βιολογικό αποτέλεσμα της δόσης.
- Μονάδα Ισοδύναμης δόσης (SI): 1Sievert=1 Gy x const
- Εναλλακτική μονάδα ισοδύναμης δόσης: 1 rem=0.01 Sievert
- Η σταθερά const εξαρτάται από το είδος της ακτινοβολίας:

Σωματίο	Ένέργεια	const
γ, Χ, e-, e+		1
Νετρόνια	<10keV	5
	10keV – 100keV	10
	2MeV – 20MeV	20
Πρωτόνια	>2MeV	2
α, βαρύτερα ιόντα		20

# Linear Energy Transfer – LET

## (Γραμμική μεταφορά ενέργειας)

- $LET = dE/dl$  = ρυθμός απόδοσης της ενέργειας ενός σωματιδίου ιονίζουσας ακτινοβολίας ανά μήκος διαδρομής του στην ύλη. Μονάδες keV/μm.
- Το LET δείχνει πόσο «πυκνή» είναι η απόδοση της ενέργειας → μεγάλο LET προκαλεί μεγάλη βιολογική ζημιά.



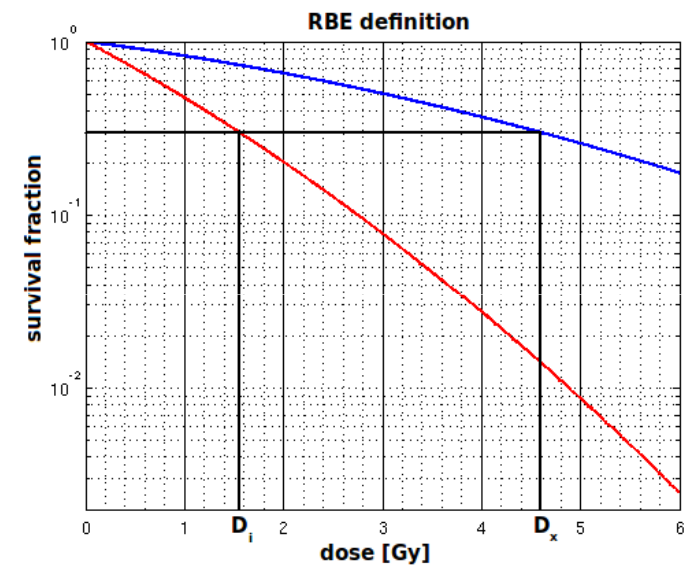
- Τυπικές τιμές LET για φωτόνια και φορτισμένα σωμάτια διαφορετικών ενεργειών.

Radiation	Linear Energy Transfer, KeV/μm	
Cobalt-60 γ-rays		0.2
250-kV x-rays		2.0
10-MeV protons		4.7
150-MeV protons		0.5
	Track Avg.	Energy Avg.
14-MeV neutrons	12	100
2.5-MeV α-particles		166
2-GeV Fe ions		1,000

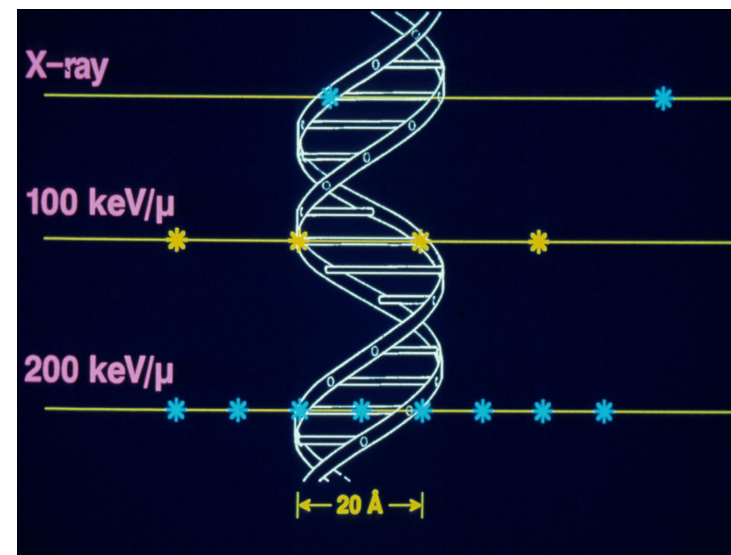
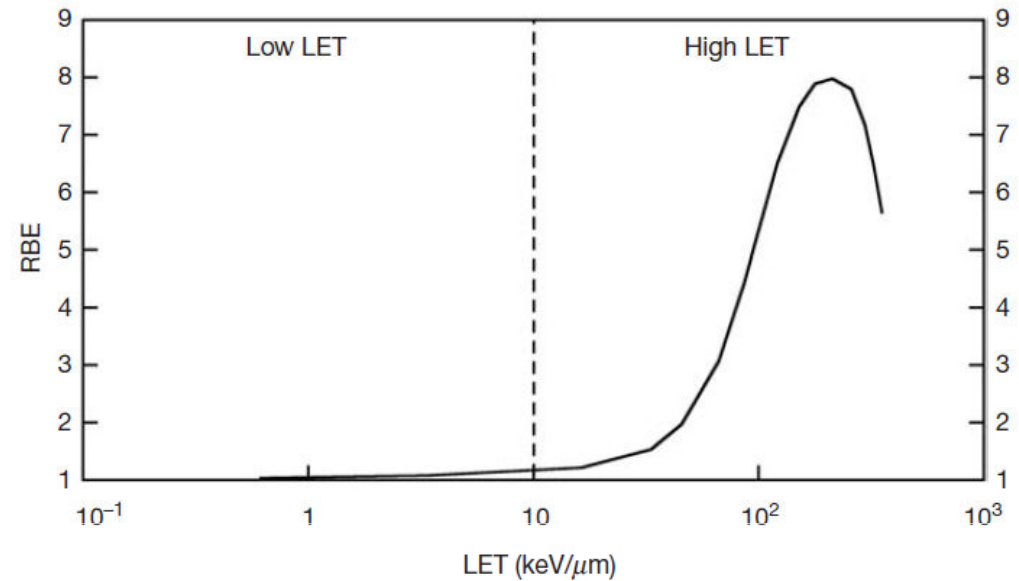
# Σχετική βιολογική αποτελεσματικότητα

## Relative Biological Effect - RBE

- Καθώς το LET αυξάνει, αυξάνει και η ικανότητα της ακτινοβολίας να προκαλεί βιολογική ζημιά.
- Η σχετική βιολογική αποτελεσματικότητα (RBE) ισούται με το πηλίκο της δόσης ενός είδους ακτινοβολίας που απαιτείται για να προκαλέσει ένα κλάσμα επιβίωσης με την δόση της τυπικής (standard) ακτινοβολίας που προκαλεί το ίδιο κλάσμα επιβίωσης.
- Για ιστορικούς λόγους, ως standard ακτινοβολία θεωρείτο το 250 kVp X rays, αν και συχνά πλέον χρησιμοποιείται η ακτινοβολία γ του  $^{60}\text{Co}$  (1.17 MeV):
  - $\text{RBE} = D_x / D_1 = (\text{dose of standard required for a given biologic effect}) / (\text{dose of test radiation for same biologic effect})$ .

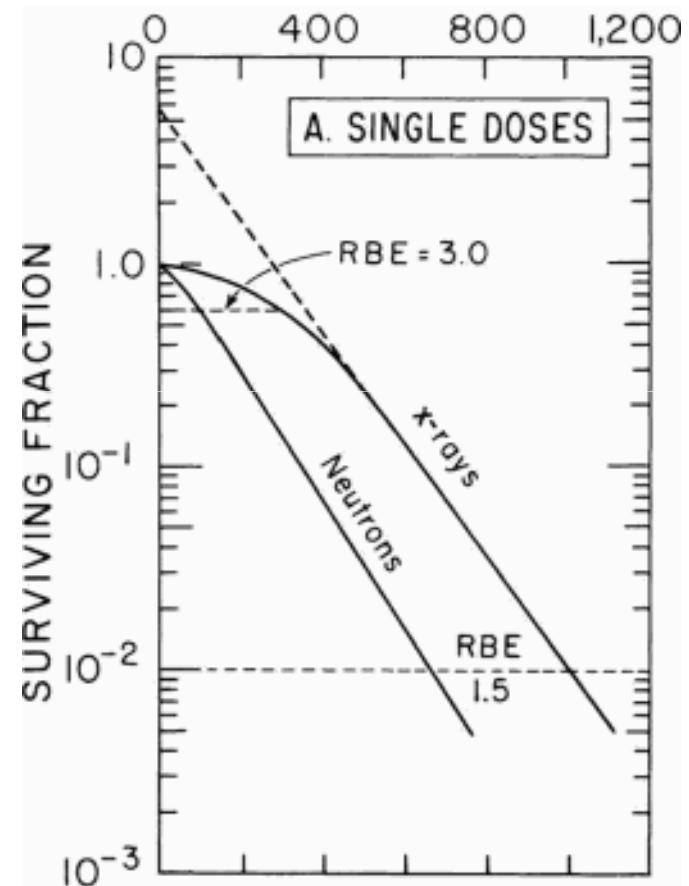


- Όσο το LET αυξάνει, το RBE παρουσιάζει μέγιστο και μετά ελαττώνεται. Αυτό εξηγείται με βάση το διπλανό σχήμα, όπου φαίνεται ότι για  $LET=100\text{keV}/\mu\text{m}$ , η μέση ελεύθερη διαδρομή του σωματιδίου συμπίπτει με την διάμετρο της έλικας του DNA.





- Υπολογισμός του RBE για διάφορες δόσεις νετρονίων, βάσει καμπυλών επιβίωσης. Είναι σαφές ότι το RBE μειώνεται όσο η δόση μεγαλώνει, με εξαίρεση την αρχική καμπή της καμπύλης επιβίωσης για x-rays.



# Επίδραση της ραδιενέργειας στους οργανισμούς

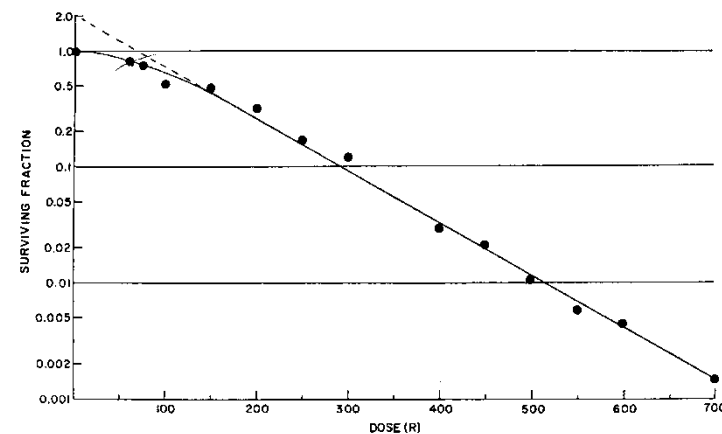
- Σε πολύ υψηλές δόσεις ( $> 100 \text{ Gy} = 10,000 \text{ rad}$ ), επέρχεται θάνατος σε 24 – 48 ώρες λόγω βλάβης του νευρικού και καρδιαγγειακού συστήματος (cerebrovascular syndrome)
- Σε ενδιάμεσες δόσεις (της τάξης 5 έως 12 Gy (500-1,200 rad), επέρχεται θάνατος σε λίγες ημέρες λόγω καταστροφής του γαστρεντερικού συστήματος που προκαλεί συνεχείς διάρροιας και απώλεια αίματος (gastrointestinal syndrome)
  - 4 -6 Gy: LD60/30 (Lethal dose 60/30: 60% πιθανότητα θανάτου σε 30 ημέρες)
  - 6 -10 Gy: LD100/14 (100% πιθανότητα θανάτου σε 14 ημέρες)
- Σε χαμηλότερες δόσεις (2.5 to 5 Gy, 250-500 rad), επέρχεται θάνατος εντός εβδομάδων – 2 μηνών λόγω καταστροφής του αιμοποιητικού συστήματος – μυελού των οστών (hematopoietic syndrome)
  - 1-2 Gy: LD35/30 (35% πιθανότητα θανάτου σε 30 ημέρες)
- Τα λεμφοκύτταρα που δεν έχουν ακόμη διαφοροποιηθεί αποτελούν από τα πιο ραδιοευαίσθητα κύτταρα. Η μέτρηση του αριθμού τους αποτελεί κατάλληλη μέθοδο για τον εργαστηριακό προσδιορισμό της προσληφθείσας δόσης.
- Τα παραπάνω σύνδρομα εμφανίζονται σε 4 φάσεις: πρόδρομη φάση (αρχικά συμπτώματα), latent phase (περίοδος εξαφάνισης των συμπτωμάτων), εκδηλωση της νόσου και ίαση ή θάνατος.

# Κυτταρικός θάνατος

- Μιτωτικός θάνατος: Μη διαφοροποιημένα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα: θανατηφόρα δόση  $1 \text{ Gray} = 100 \text{ rad} \rightarrow$  το κύτταρο χάνει τη δυνατότητα πολλαπλασιασμού (μπορεί να διαιρεθεί έως και 3 φορές, αλλά όχι επ'άπειρο). Η καμπύλη επιβίωσης ακολουθεί το LQ μοντέλο.
- Απόπτωση: Διαφοροποιημένα κύτταρα: θανατηφόρα δόση  $100 \text{ Gy} = 10000 \text{ rad} \rightarrow$  το κύτταρο χάνει τη δυνατότητα να λειτουργεί και αποσυντίθεται. Η καμπύλη επιβίωσης σε ημιλογαριθμικό διάγραμμα είναι ευθεία.

# Καμπύλες κυτταρικής επιβίωσης

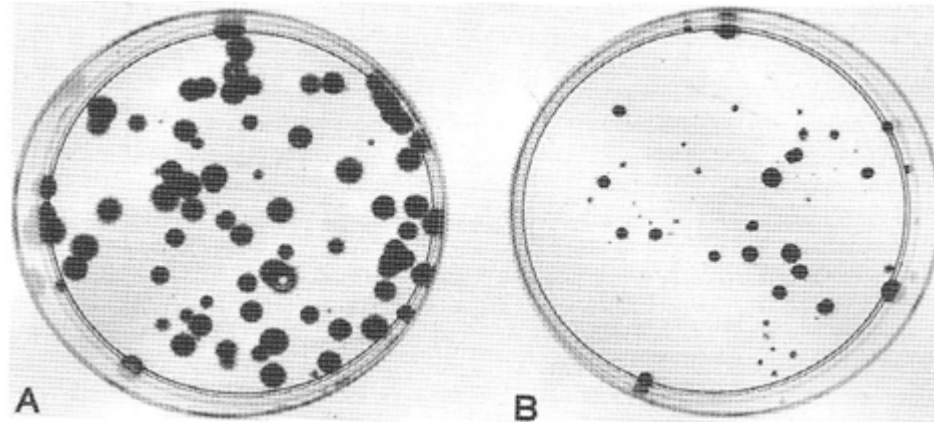
- Οι πρώτες καμπύλες επιβίωσης για κύτταρα θηλαστικών δημοσιεύθηκαν το 1955 (ο φυσικός λογάριθμος της πιθανότητας επιβίωσης συναρτήσει της δόσης).
- Σε αντίθεση με τα βακτήρια τα κύτταρα θηλαστικών παρουσιάζουν καμπή στην καμπύλη επιβίωσης για χαμηλές δόσεις



**Figure 3.7.** Survival curve for HeLa cells in culture exposed to x-rays. Characteristically, this cell line has a small initial shoulder. (From Puck TT, Markus PI: Action of x-rays on mammalian cells. J Exp Med 103:653–666, 1956, with permission.)

# In vitro μέτρηση κυτταρικής επιβίωσης

- Τοποθετείται αριθμός κυττάρων σε αντικειμενικές πλάκες και αφήνονται να δημιουργήσουν αποικίες χωρίς ακτινοβολία για 1 -2 εβδομάδες (δεδομένα ελέγχου).
- Μετράται ο αριθμός των αποικιών σε σχέση με το πλήθος των αρχικών κυττάρων. Έτσι υπολογίζεται το Plating Efficiency –PE.
- Επαναλαμβάνεται το πείραμα με ταυτόχρονη ακτινοβολία, μετράται ο αριθμός των αποικιών , αφού κανονικοποιηθεί με τα δεδομένα ελέγχου.
- Έχει αποδειχθεί ότι η In vitro κυτταρική επιβίωση δεν διαφέρει σημαντικά από την In vivo κυτταρική επιβίωση.



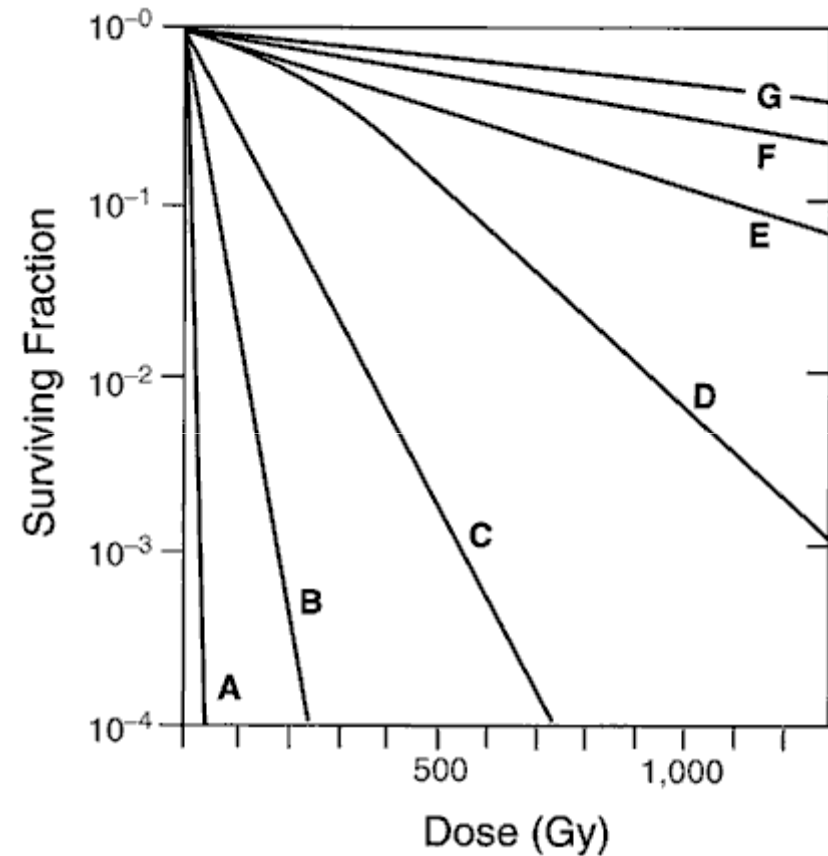
Αποικίες χωρίς  
ακτινοβολία

Αποικίες μετά την  
ακτινοβολία.

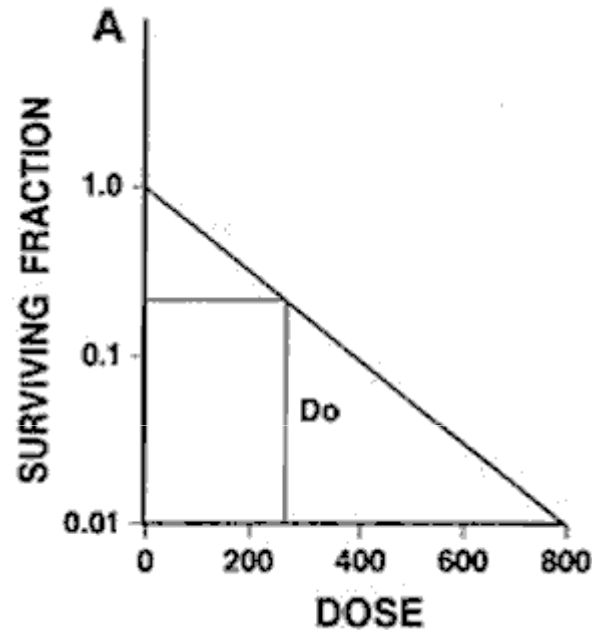
Κ. Δελημπασης

# Ραδιοευασθησία των κυττάρων θηλαστικών σε σχέση με μικροοργανισμούς

- Τα κύτταρα των θηλαστικών είναι ιδιαίτερα πιο ραδιοευαίσθητα, διότι περιέχουν μεγάλο αριθμό χρωμοσωμάτων, (βλ σχήμα, όπου:
  - A: θηλαστικά
  - B,C: E-coli
  - G: ιός πατάτας
- Δόσεις της τάξης 20.000 Gy απαιτούνται για την αποστείρωση υλικών.

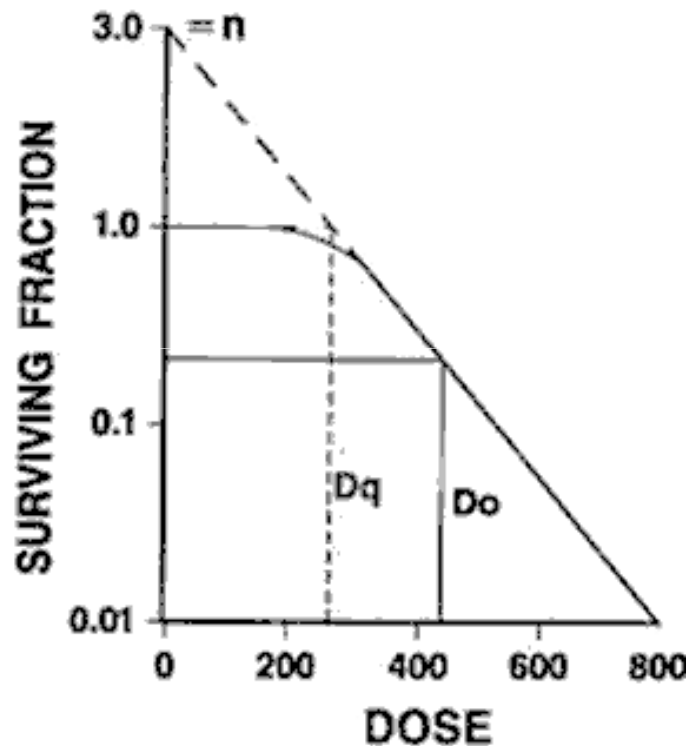


# Καμπύλες κυτταρικής επιβίωσης: ένας στόχος ανά κύτταρο



- Απλή εκθετική μείωση. Θεωρεί ότι υπάρχει ένα κέντρο στο κύτταρο, το οποίο όταν χτυπηθεί το κύτταρο πεθαίνει.
- $D_0$  είναι η δόση που κατά μέσο όρο επιφέρει ένα χτύπημα ανά κύτταρο.

# Καμπύλες κυτταρικής επιβίωσης: πολλοί στόχοι ανά κύτταρο



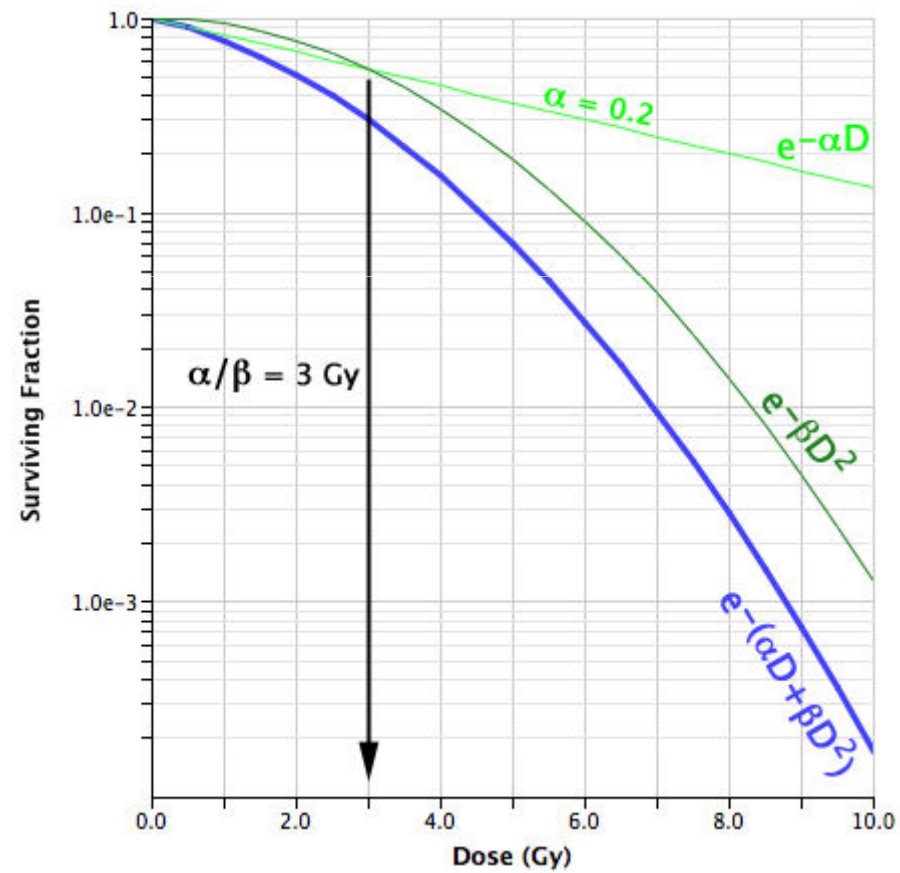
- Αν σε κάθε κύτταρο υπάρχουν  $n$  στόχοι, τότε η πιθανότητα να μην χτυπηθεί ένας στόχος είναι  $\exp(D/D_0) \rightarrow$  η πιθανότητα να χτυπηθεί είναι  $1 - \exp(D/D_0) \rightarrow$  πιθανότητα να χτυπηθούν όλοι  $(1 - \exp(D/D_0))^n \rightarrow$  πιθανότητα επιβίωσης  $s = 1 - (1 - \exp(D/D_0))^n$ .
- Παράμετροι του μοντέλου:  $n, D_0$ .
- Το μοντέλο παρουσιάζει οριζόντιο κομμάτι και γίνεται γραμμικό (εκθετικό) με κλίση που καθορίζεται από το  $D_0$ .
- Η παρεκβολή (προέκταση προς μικρές τιμές δόσης) του γραμμικού τμήματος προς  $D=0$  τέμνει τον  $Y$  στην τιμή του  $n$ .



# Το γραμμικό – τετραγωνικό μοντέλο -LQ

- Τα δεδομένα των καμπυλών επιβίωσης δεν είναι γραμμικά στο ημιλογαριθμικό σύστημα αξόνων, αλλά η κλίση τους μεταβάλλεται
- Το μοντέλο LQ αποτελείται από 2 εκθετικές συνιστώσες:
  1. Μία με εκθέτη ανάλογο της δόσης  $D$ .
  2. Μία με εκθέτη ανάλογο του τετραγώνου της δόσης  $D^2$ .
    - $S = \exp(-(\alpha D + \beta D^2))$
- Όπου  $\alpha, \beta$  σταθερές με μονάδες  $Gy^{-1}$ ,  $Gy^{-2}$  αντίστοιχα ώστε το κλάσμα επιβίωσης να είναι καθαρός αριθμός.
- Η καμπύλη επιβίωσης για το LQ για ακτινοβολία με χαμηλό LET παρουσιάζει αρχική κλίση, στη συνέχεια καμπή και μετά γίνεται ευθύγραμμη με μεγαλύτερη κλίση.
  - Αρχική κλίση: καθορίζεται από το  $\alpha$ .
  - Το  $\beta$  καθορίζει την τελική υψηλή κλίση
  - Ο λόγος  $\alpha/\beta$  καθορίζει τη δόση για την οποία η συνεισφορά του γραμμικού και του τετραγωνικού είναι ίσες.

- Επεξήγηση του ρόλου των  $\alpha$ ,  $\beta$  στο γραμμικό – τετραγωνικό μοντέλο επιβίωσης.



	$\alpha$ (Gy <sup>-1</sup> )	$\alpha/\beta$ (Gy)	
Mitototic cells HT29	0.95	2	
Human neuroblastoma	0.86	8.0	
A2780 Human Ovary	0.45	6.8	
OVCAR 10 Human ovary	0.16	2.5	
HT29 Human colon	0.05	0.9	
Human Glioblastoma	0.05	2	

Ενδεικτικές τιμές των παραμέτρων  $\alpha$ ,  $\beta$  (in vitro) για διάφορα είδη κυττάρων.  
Υψηλές τιμές των  $\alpha$ ,  $\beta$   $\rightarrow$  μεγάλη ραδιοευαισθησία.

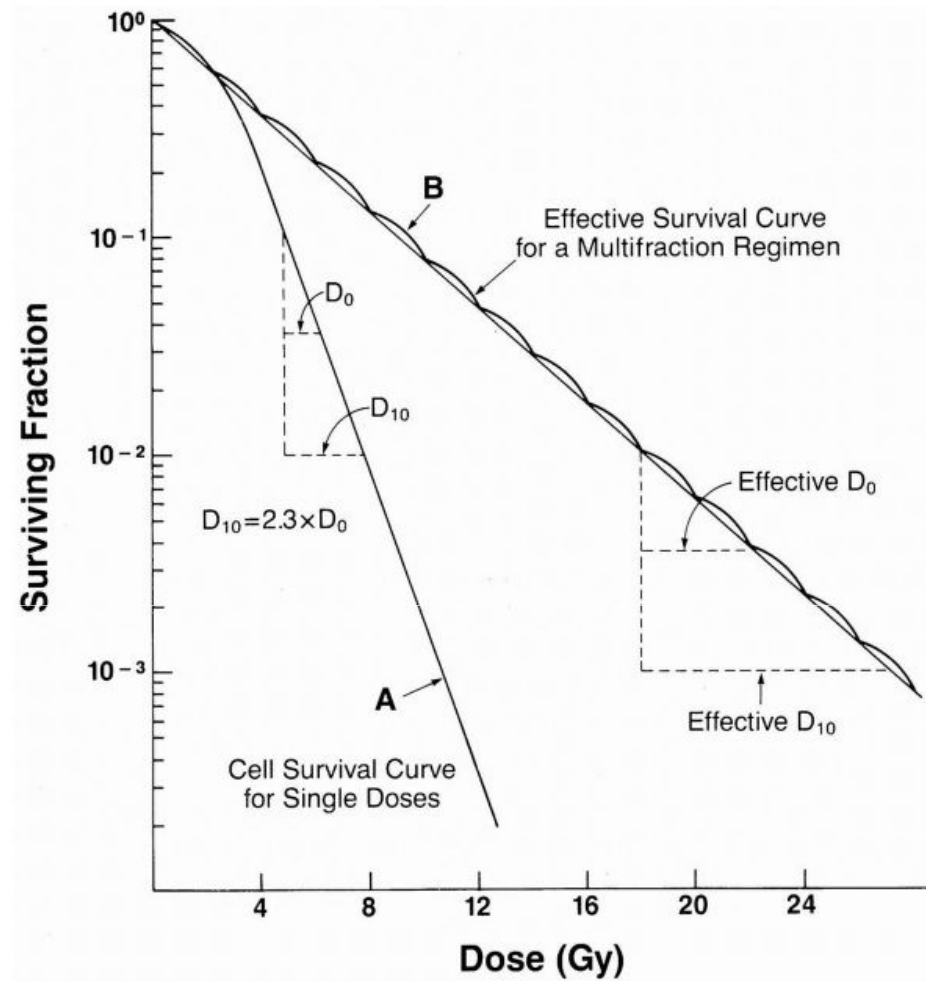
# Κατάτμηση δόσεων -Fractionation

- Η Κατάτμηση δόσεων έχει σκοπό να επιτρέψει την ενδιάμεση επιδιόρθωση της μη θανάσιμης ζημιάς των κυττάρων, με συνέπεια την αύξηση του κλάσματος επιβίωσης για ίδια δόση που δίνεται σε μία συνεδρία.
- Χρησιμοποιείται στην RT καθώς υπάρχουν ενδείξεις ότι τα υγιή κύτταρα έχουν μεγαλύτερη δυνατότητα επιδιόρθωσης της μη θανάσιμης ζημιάς σε σχέση με τα καρκινικά.
- Η κατάτμηση δεν έχει σημαντική επίδραση όταν χρησιμοποιείται ακτινοβολία με υψηλό LET, καθώς εκεί ο θάνατος των κυττάρων επέρχεται από μη επιδιορθώσιμη ζημιά του DNA (2 strand hit).

Κλάσμα επιβίωσης, συνολική δόση  $nD_0$  σε 1 συνεδρία:  $S_1 = e^{-anD_0 - bn^2D_0^2}$

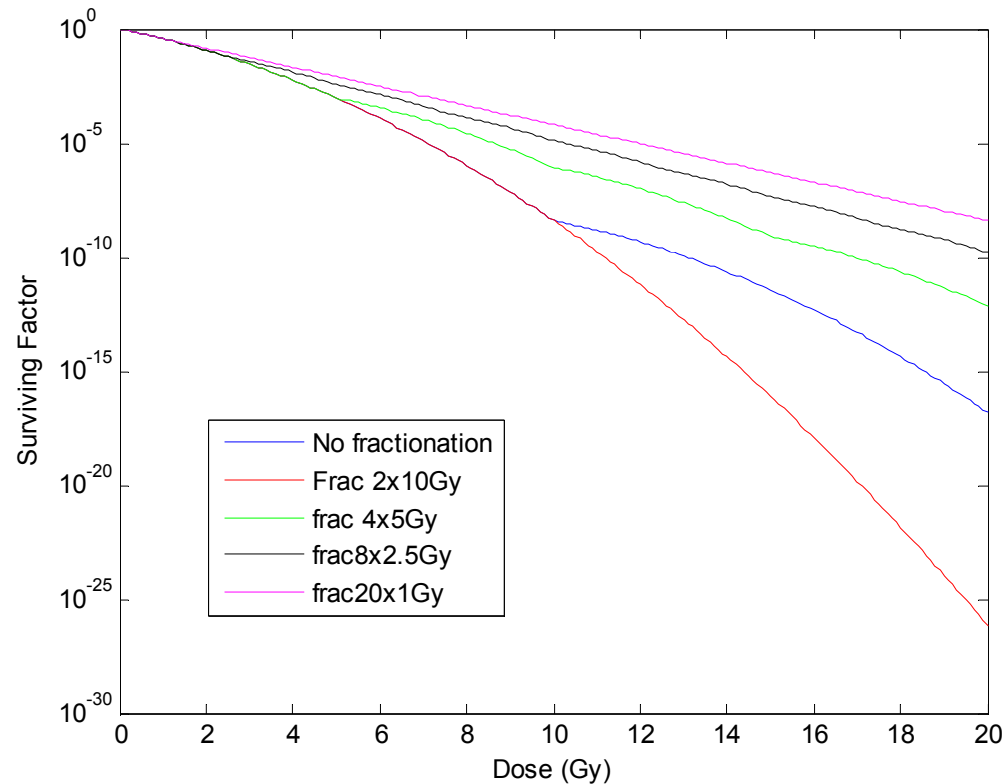
Κλάσμα επιβίωσης, συνολική δόση  $D=nD_0$  σε  $n$  συνεδρίες:  $S_n = e^{-anD_0 - bnD_0^2}$

$$\frac{S_1}{S_n} = e^{nbD_0^2(1-n)} < 1$$



- Ενδεικτική σύγκριση της κατάτμησης δόσεων, με ραδιοθεραπευτικό σχήμα χωρίς κατάτμηση.

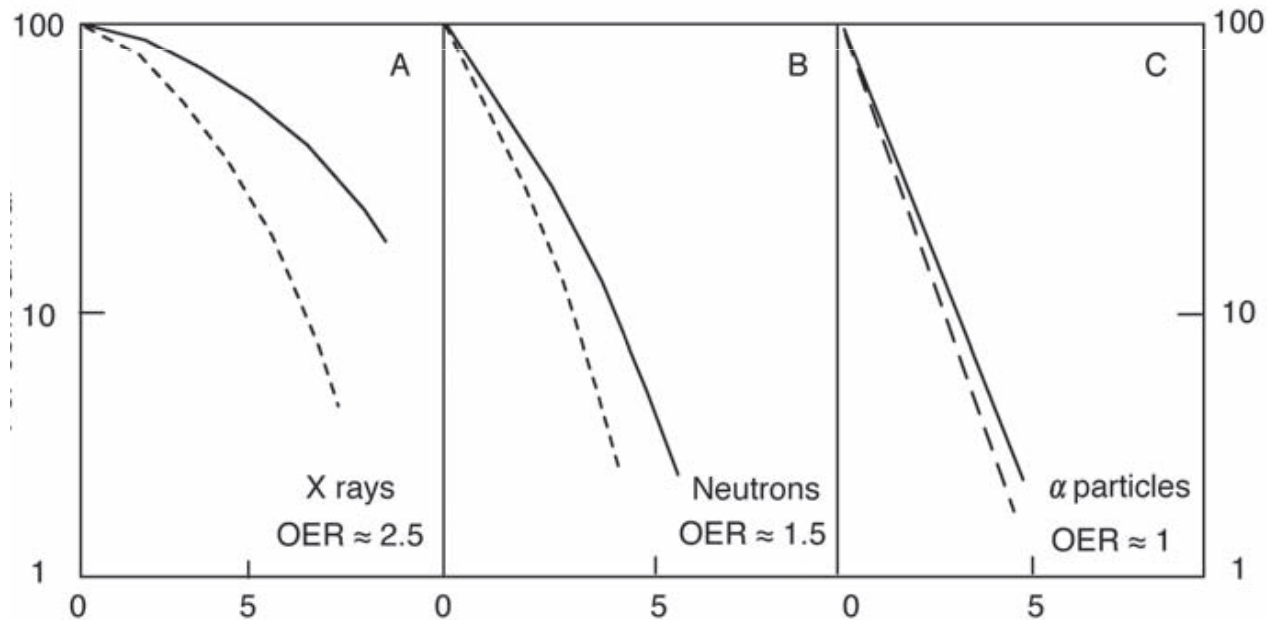
# Προσομοίωση επιβίωσης νευροβλαστώματος με κατάτμηση δόσεων



- ραδιοθεραπεία νευροβλαστώματος χωρίς κατάτμηση με ολική δόση: 20 Gy
- ραδιοθεραπεία νευροβλαστώματος με κατάτμηση έως 20 συνεδρίες με ολική δόση: 20 Gy

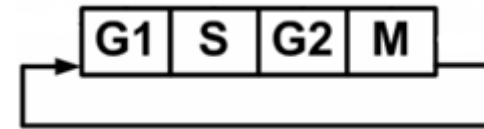
# Η επίδραση του Οξυγόνου στην ακτινοευαισθησία: Oxygen Enhancement Ratio: OER

- Οσο καλύτερα οξυγονωμένο ένα κύτταρο (υψηλότερη μερική πίεση O<sub>2</sub> γύρω του), τόσο περισσότερο ραδιοευαίσθητα.
- Ο παράγοντας OER για X rays και ηλεκτρόνια είναι περίπου 3 για υψηλές δόσεις και μειώνεται σε 2 για χαμηλές δόσεις 1–2 Gy. Το OER μειώνεται όσο το LET αυξάνει και για LET = 150 keV/mm, OER = 1.

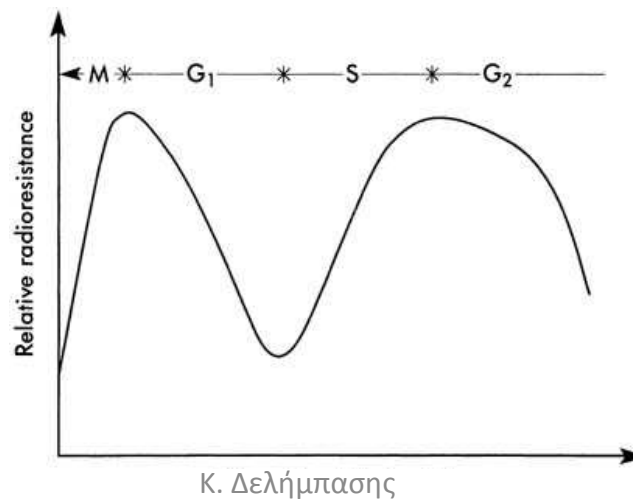


# Ακτινοευαισθησία κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου

- Ας θεωρήσουμε κυτταρικό κύκλο με 4 φάσεις



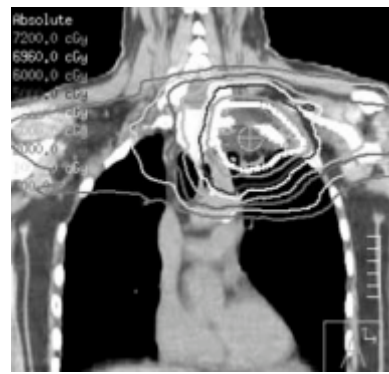
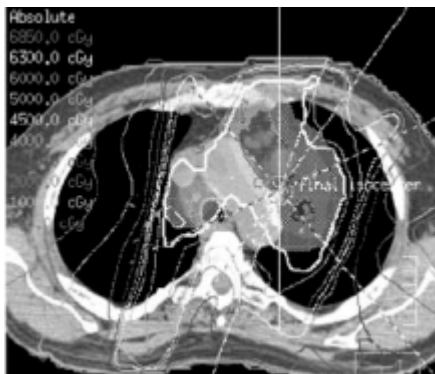
- Η πλέον ραδιοευαίσθητα φάση είναι η Μίτωση (M), κατά την οποία το DNA έχει συμπυκνωθεί οπτικοποιώντας τα χρωμοσώματα. Η σχετική ραδιοευαισθησία των φάσεων του κυτταρικού κύκλου παρουσιάζεται προσεγγιστικά στο ακόλουθο σχήμα.
- Η ραδιοευαισθησία της M είναι περίπου η ίδια για κύτταρα τα οποία έχουν διαφορετική ραδιοευαισθησία στις άλλες φάσεις.



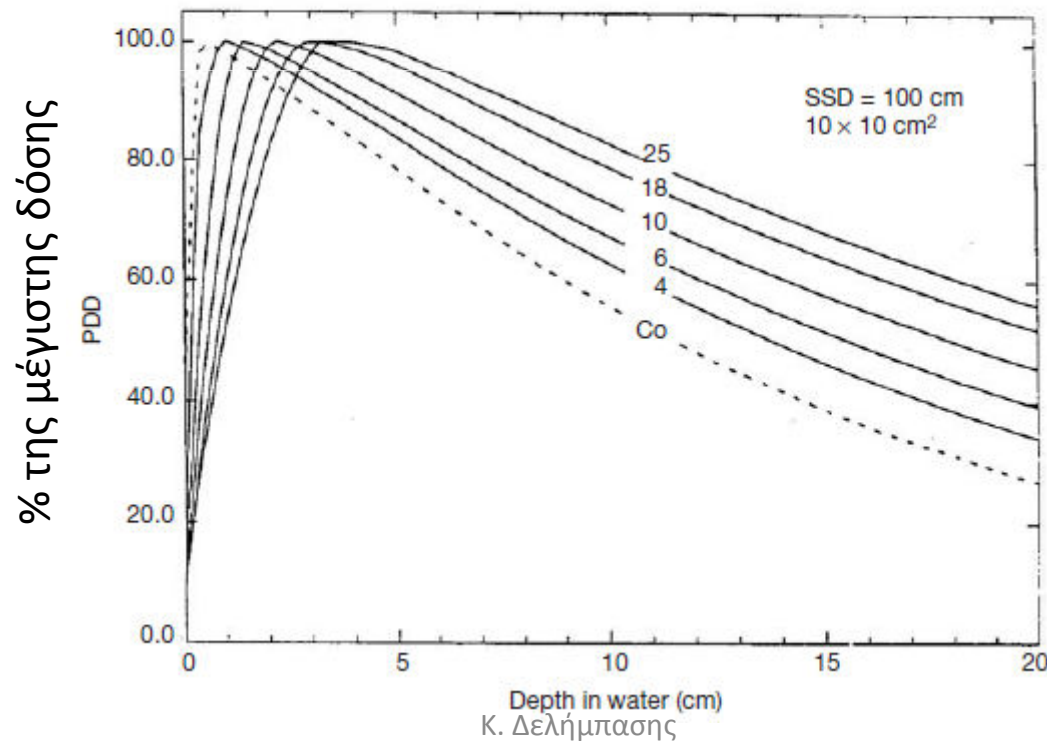


# Ραδιοβιολογία και ραδιοθεραπεία RT

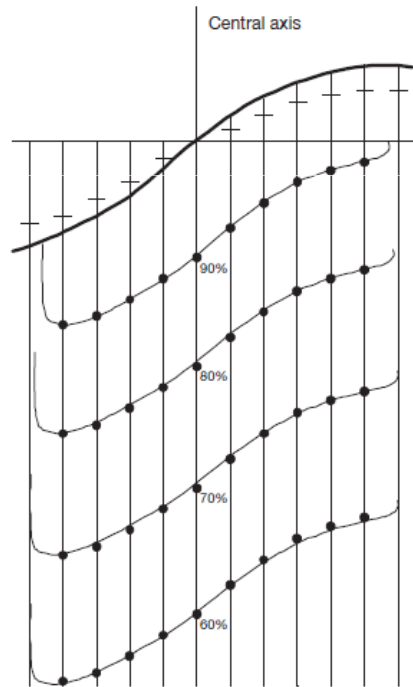
- Η RT επιχειρεί να σκοτώσει τα καρκινικά κύτταρα, ελαχιστοποιώντας την ζημιά των υγιών κυττάρων. Για να συμβεί αυτό πρέπει:
  - Τα καρκινικά κύτταρα να είναι σημαντικά πιο ραδιοευαίσθητα από τα υγιή
  - Η κατανομή της δόσης στα καρκινικά κύτταρα να είναι σημαντικά υψηλότερη αυτής των υγιών



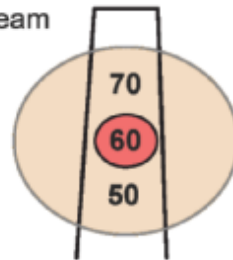
- Κατανομή της δόσης συναρτήσει του βάθους στον ιστό για παράλληλη δέσμη ακτίνων  $\gamma$ , διαφορετικών ενεργειών. Με διακεκομμένη φαίνεται η καμπύλη για  $^{60}\text{Co}$ .
- Αν ίσχυε απλά ο νόμος απορόφησης του Beer, τότε το μέγιστο θα παρατηρείτο στην επιφάνεια του δέρματος. Φαινόμενο Build up: τα προσπίπτοντα φωτόνια ionίζουν την ύλη δημιουργώντας ηλεκτρόνια που κινούνται σχεδόν παράλληλα με την δέσμη. Τα ηλεκτρόνια αυτά αποθέτουν ενέργεια δημιουργώντας την δόση ραδιενέργειας.
- Η μέση ελεύθερη διαδρομή των ηλεκτρονίων είναι περίπου  $1 \text{ cm} / \text{MeV}$ .



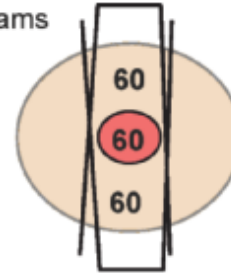
- Ισοδοσικές καμπύλες συναρτήσει του βάθους σε μη επίπεδη επιφάνεια ασθενούς.
- Κατανομή της δόσης σε 2 αντίθετες δέσμες.



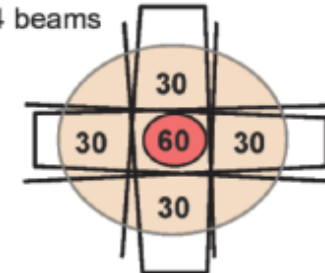
1 beam



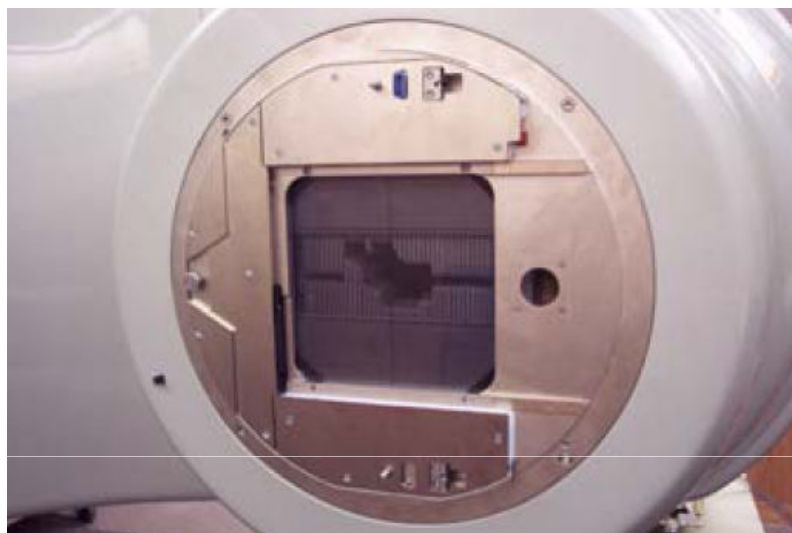
2 beams



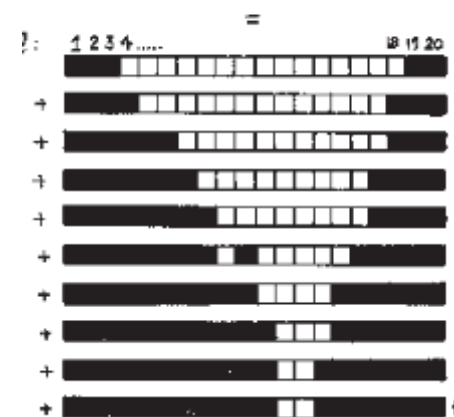
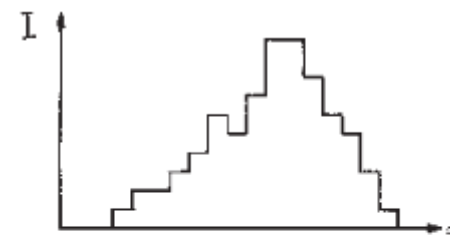
4 beams



# Εξοπλισμός RT: γραμμικός επιταχυντής -LINAC



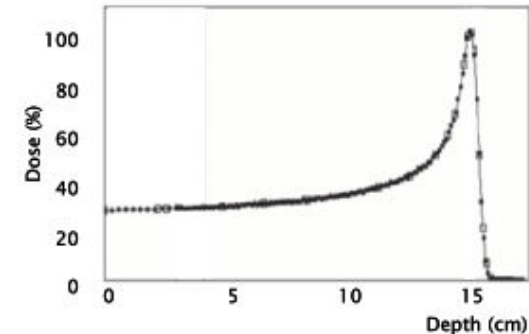
Διαμόρφωση πεδίου δέσμης



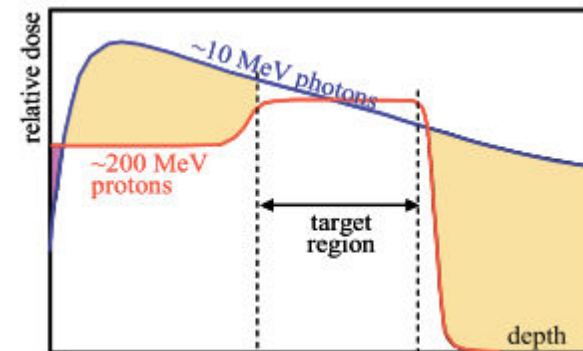
Διαμόρφωση έντασης δέσμης - IMRT

# Ακτινοθεραπεία με ιόντα

- Το μεγάλο συγκριτικό πλεονέκτημα της RT με ιόντα είναι η κατανομή της δόσης σε σχέση με το μήκος που διανύεται στον ιστό (συγκρίνετε το διπλανό σχήμα με το αντίστοιχο για ακτινοβολία Χ και γ).
- Αυτό διότι το LET (ρυθμός απώλειας ενέργειας ανά μήκος τροχιάς) είναι ανάλογο του  $v^{-2}$ ,  $v$ : ταχύτητα.
- Η κορυφή έχει πολύ μικρό πλάτος. Έτσι όταν ο όγκος προς ακτινοβολήση έχει μεγάλο εύρος, η ενέργεια της δέσμης πρέπει να μεταβάλλεται κατάλληλα ώστε η θέση της κορυφής καλύψει όλο το πλάτος.



$$\frac{dE}{dx} \propto \frac{1}{v^2} \left( \frac{Z}{A} \right) z^2$$



# Πηγές λαμβανόμενης ραδιενεργούς δόσης πληθυσμού

- Κοσμική ακτινοβολία (Cosmic rays): φορτισμένα σωματίδια εκπεμπόμενα από τον ήλιο, που συγκεντρώνονται σε μεγάλο υψόμετρο στην ατμόσφαιρα, στους μαγνητικούς πόλους της γης. Μέση δόση 0.26 mSv (26 mrem) σε υψόμετρο 0, 0.50 mSv (50 mrem) σε υψόμετρο 2000 μέτρα.
- 40Κάλιο το οποίο υπάρχει σαν ιχνοστοιχείο στον οργανισμό (~μSv)
- $^{224}\text{Rn} \rightarrow ^{222}\text{Ra} + \alpha$ , κυρίως σε πετρώματα γρανίτη, κλειστούς χώρους, υπόγεια, 1 – 5 mSv/y, ενεργότητα 20 Bq/m<sup>3</sup> αέρα.
- Ιατρικές εξετάσεις
  - Ακτινογραφίες: Chest (PA) 0.18 mGy, Chest (lateral) 0.57 mGy, Skull (AP) 2.90 mGy, Abdomen (AP) 5.3 mGy.
  - CT: Chest 10 mGy, Skull 2.5 mGy, Abdomen 15 mGy.

# Αλγόριθμος προσομοίωσης πληθυσμού κυττάρων (χρονική εξέλιξη χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η χωρική κατανομή)

- Παραδοχές αλγορίθμου:
  - Εστω κυτταρικός κύκλος με 4 φάσεις ( $M \rightarrow G1 \rightarrow S \rightarrow G2$ )
  - Θεωρούμε 4 υποπληθυσμούς κυττάρων, έναν για κάθε κυτταρική φάση.
  - Θεωρούμε ότι τα κύτταρα των υποπληθυσμών που βρίσκονται στην ίδια φάση είναι συγχρονισμένα (σε αντίθετη περίπτωση πρέπει να τηρούνται στοιχεία για κάθε κύτταρο με πολύ μεγάλες απαιτήσεις σε μνήμη και CPU).
  - Ορίζουμε την χρονική μονάδα  $\Delta t$  (τυπική τιμή 1 ώρα)
- Κύριες δομές δεδομένων:
  - Πίνακας A με 4 στήλες (μία για κάθε υποπληθυσμό), στον οποίο τηρούμε, για κάθε χρονική στιγμή την φάση στην οποία βρίσκεται αυτός.
  - Πίνακας N με το πλήθος των κυττάρων κάθε υποπληθυσμού
  - Πίνακας T με τις διάρκειες κάθε κυτταρικής φάσης
  - Πίνακας με τη ραδιοευαισθησία κάθε φάσης Rad\_sens

- Ορίζουμε  $kill\_ratio\_M$  για Μίτωση και υπολογίζουμε το  $kill\_ratio$  για τις υπόλοιπες φάσεις βάσει του πίνακα  $Rad\_sens$ .
- Υπολόγισε το πλήθος των κυττάρων σε κάθε φάση.
- $\Delta t = 1$  ώρα
- While  $t < t_{max}$ 
  - $t = t + \Delta t$
  - Για κάθε υποπληθυσμό  $u$ 
    - Βρες την τρέχουσα κυτταρική φάση  $\Phi = A(t, u)$
    - Αν  $\Phi = \text{Μίτωση} \rightarrow N(u) = 2 * N(u)$
    - Υπολόγισε τον χρόνο  $x_y$  που βρίσκεται στην τρέχουσα φάση.
    - Αν ο χρόνος  $x_y \geq T(\Phi)$  διάρκειας της τρέχουσας φάση  $\rightarrow A(t+1, u) = \text{επόμενη φάση}$
    - Αν  $\text{mod}(t, RT\_\Delta T) == 0$  // Αν είναι ώρα για συνεδρία ραδιοθεραπείας
      - $N(u) = (1 - kill\_ratio(\Phi)) * N(u)$

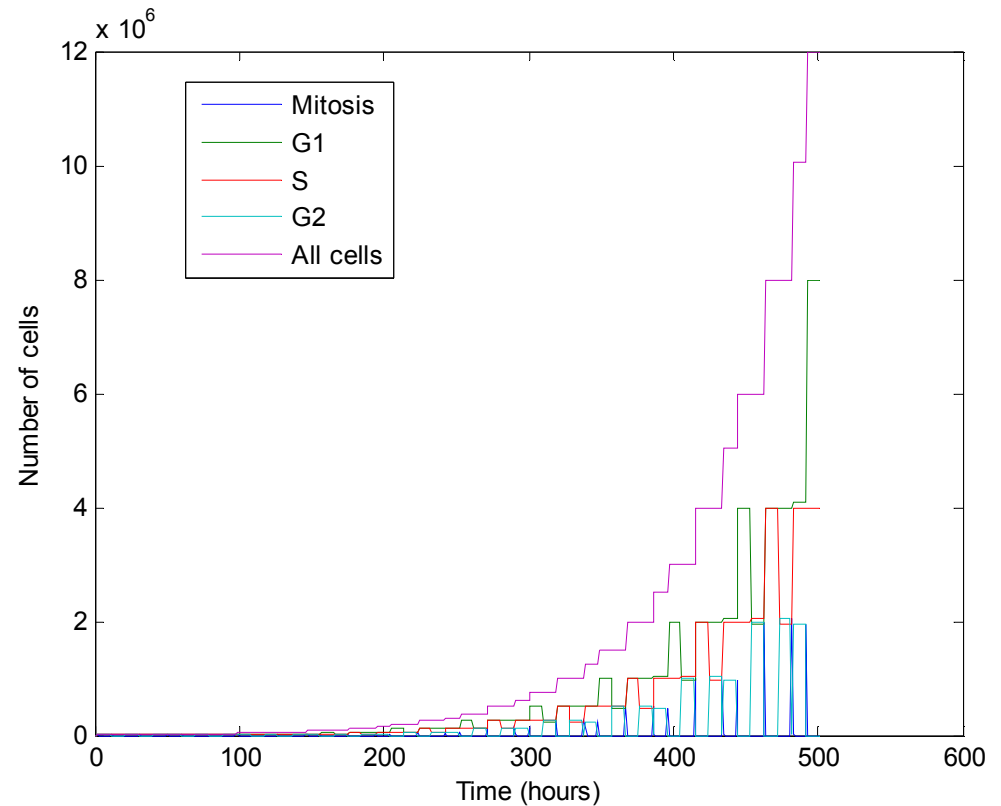


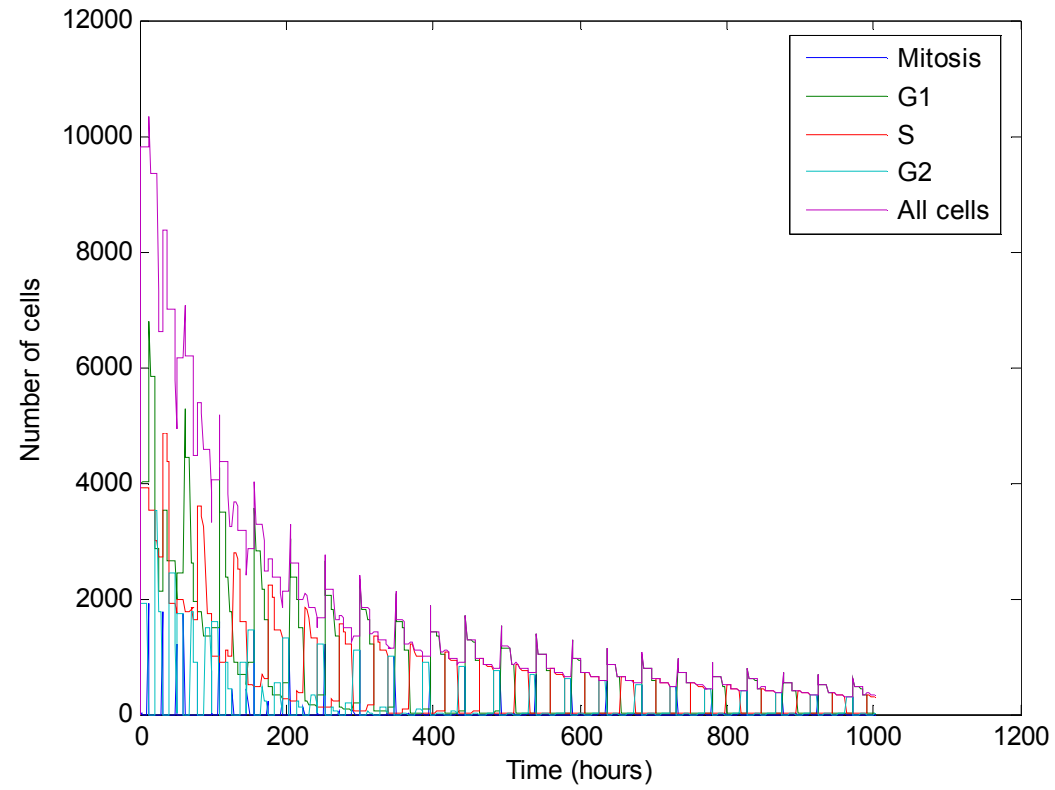
# Εφαρμογή: Προσομοίωση του κυτταρικού κύκλου, με και χωρίς RT

- Προσομοίωση με βάση τα ακόλουθα δεδομένα:
- Χρόνος μεταξύ 2 δόσεων:  $dt_{rt}=12$
- Δόση: τέτοια ώστε να σκοτώσει τα μισά κύτταρα της Μίτωσης:  $SF_M=0.5$
- Περίοδος κυτταρικού κύκλου  $T_c=48$
- Διάρκεια φάσης G1:  $T_{G1}=0.4 \cdot T_c$
- Διάρκεια φάσης M:  $T_M=0.02 \cdot T_c$
- Διάρκεια φάσης S:  $T_S=0.39 \cdot T_c$
- Διάρκεια φάσης G2:  $T_{G2}=0.19 \cdot T_c$ ;
- Ραδιοανθεκτικότητα M: 1
- Ραδιοανθεκτικότητα G1: 2
- Ραδιοανθεκτικότητα S: 5
- Ραδιοανθεκτικότητα G2: 1
- Πλήθος κυττάρων ανά φάση: ανάλογο της διάρκειας
- Όλα τα κύτταρα στην ίδια φάση θεωρούνται συγχρονισμένα

# Προσομοίωση κυτταρικού κύκλου

- Χωρίς RT
- Χωρίς να λαμβάνεται υπόψη παράγοντας εξάντλησης τροφής / αιμάτωσης → ο αριθμός των κυττάρων αυξάνει απεριόριστα
- Δεν παρατηρείται συγχρονισμός των κυτταρικών φάσεων.

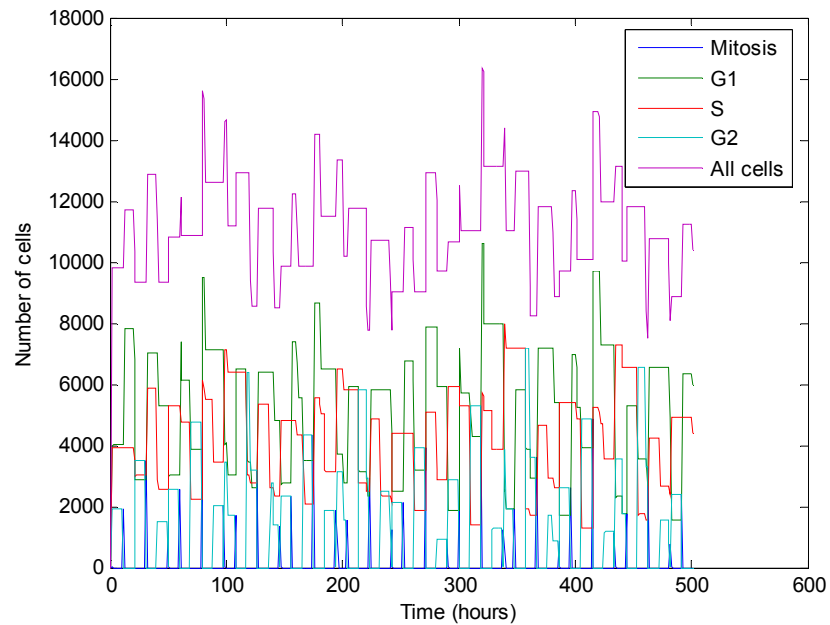




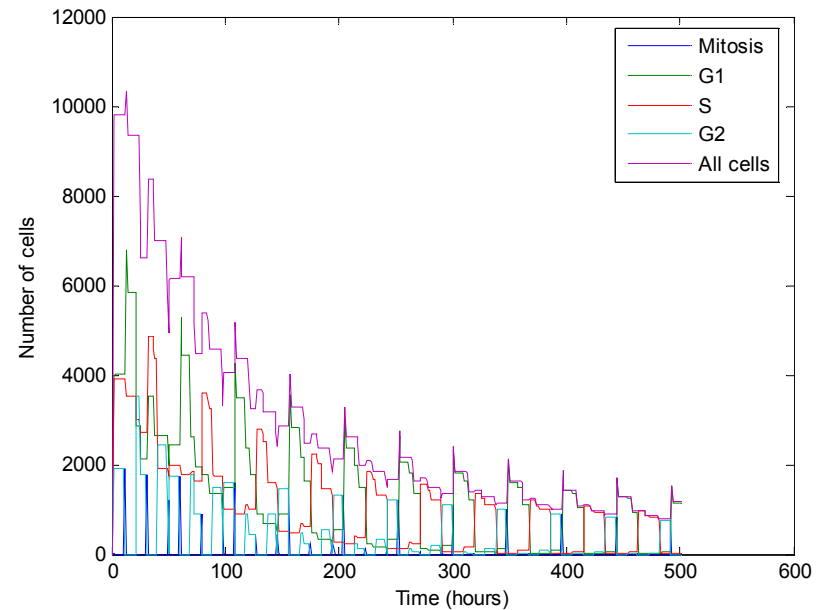
$T_c=48$  h

Μιτωση kill ratio 0.5

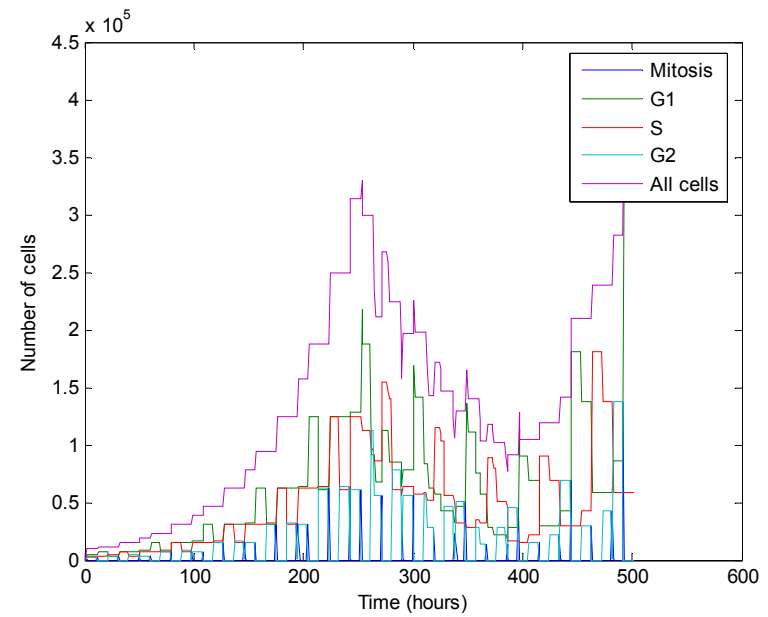
Συνεδρίες 125, κάθε 4 ώρες



$T_c=48$  h  
 Μιτωση kill ratio 0.5  
 Συνεδρίες 25, κάθε 20 ώρες



$T_c=48$  h  
 Μιτωση kill ratio 0.5  
 Συνεδρίες 40, κάθε 12 ώρες

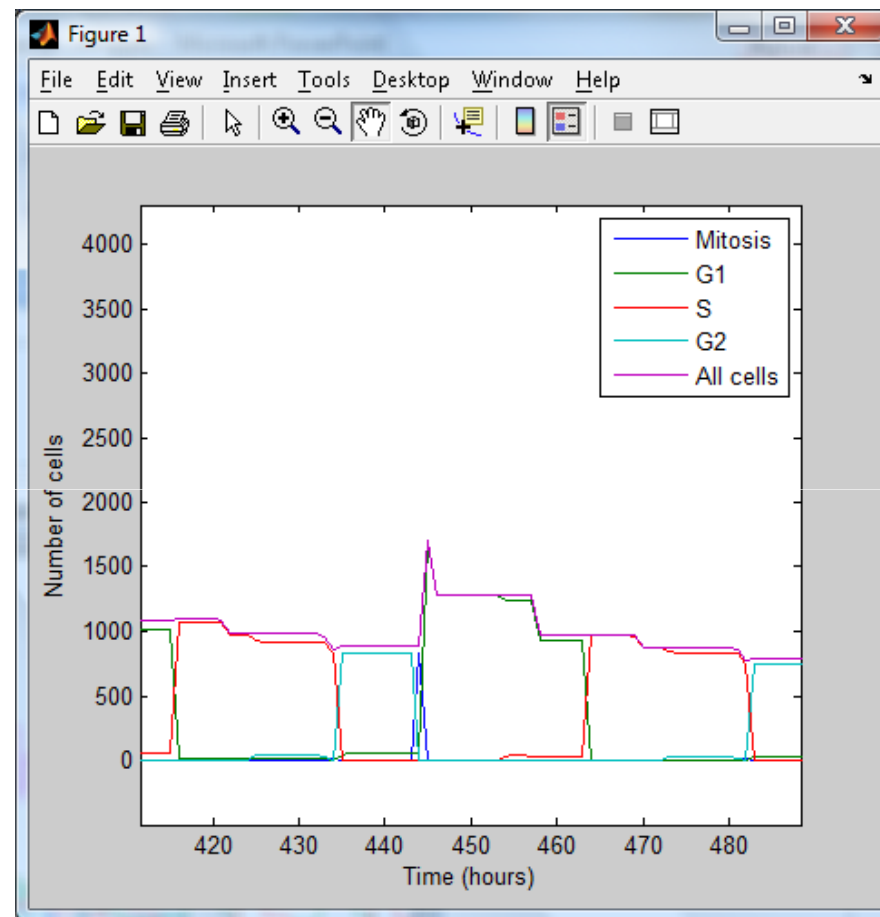
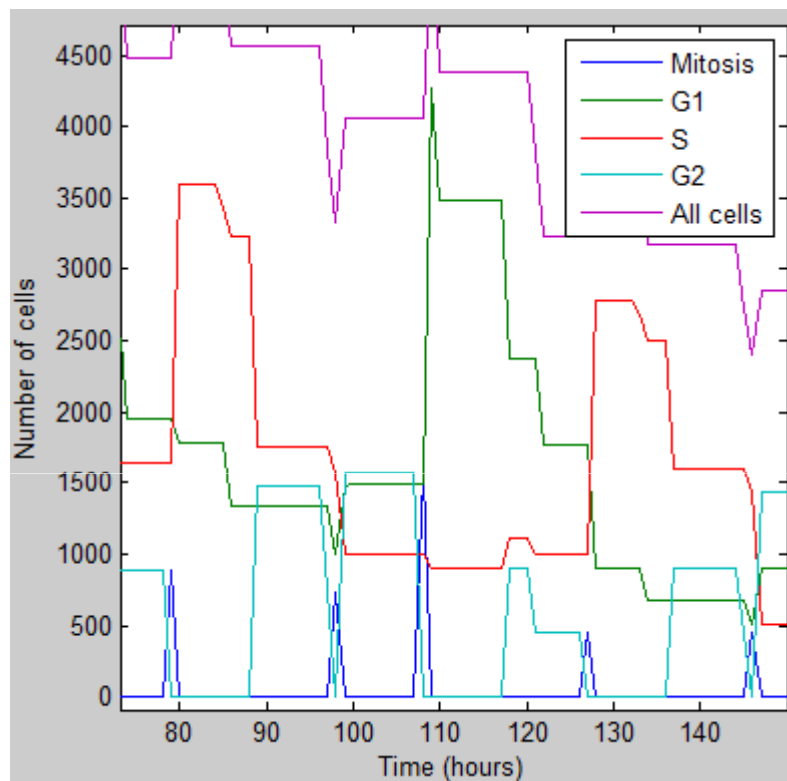


$T_c=48$  h

Μιτωση kill ratio 0.5

Συνεδρίες 250 έως 400 ώρες, κάθε 12 ώρες

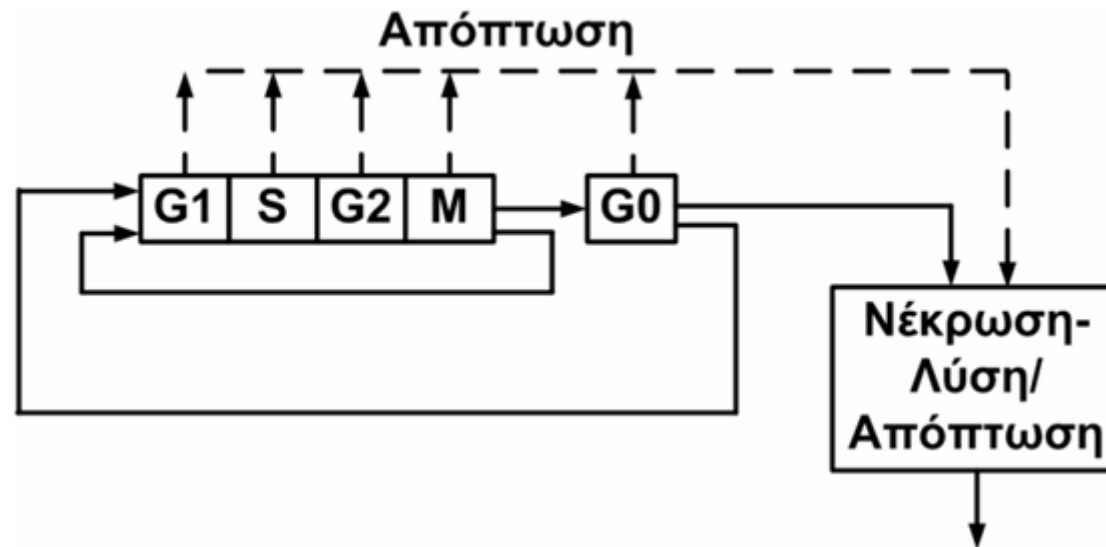
# Συγχρονισμός στον κυτταρικό κύκλο



- Παρατηρείστε τον κυτταρικό συγχρονισμό στις διαφορετικές φάσεις του κυτταρικού κύκλου, ο οποίος οφείλεται στην διαφορετική ραδιοευαισθησία των κυτταρικών φάσεων.

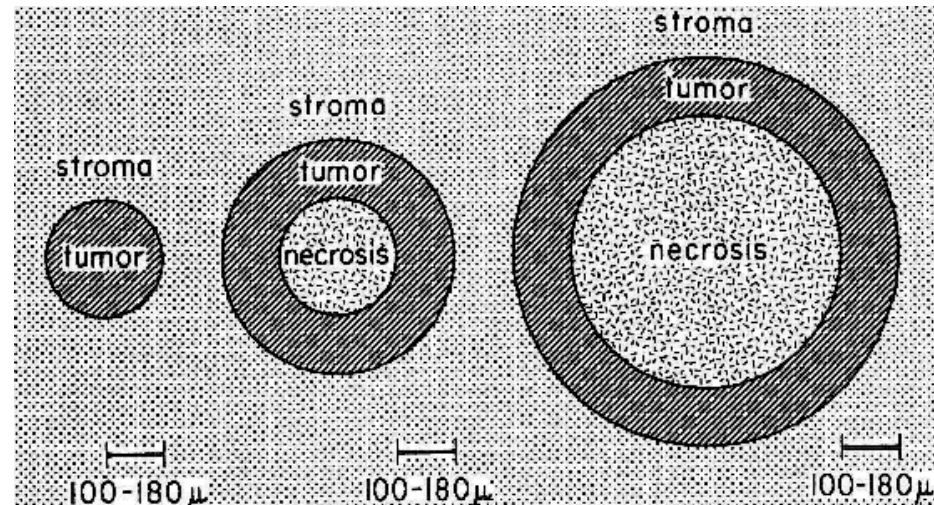
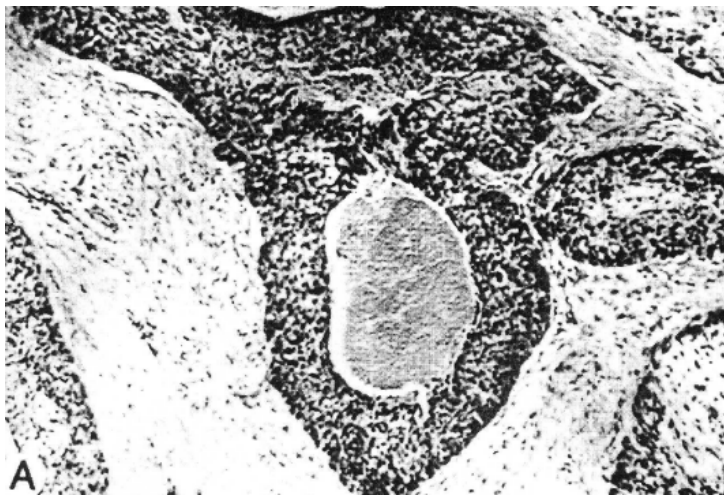
# Μοντέλο κυτταρικού κύκλου για εφαρμογή στην προσομοίωση της εξέλιξης του όγκου

- Το μοντέλο του κυτταρικού κύκλου περιλαμβάνει:
  - Τις 4 φάσεις , όπως προηγουμένως
  - Την φάση G0 κατά την οποία το κύτταρο βρίσκεται σε φάση αναστολής του κυτταρικού κύκλου, λόγω υποξίας
  - Την κατάσταση της νέκρωσης / λύσης / απόπτωσης, λόγω υποξίας ή λόγω θεραπευτικού σχήματος.



# Δομή του καρκινικού όγκου

- Ιστολογικά και απεικονιστικά δεδομένα έχουν δείξει ότι ο πυρήνας των καρκινικών όγκων περιέχει νεκρωμένα κύτταρα, λόγω υποξίας.
- Γύρω από τον νεκρωτικό πυρήνα υπάρχουν υποξικά κύτταρα σε φάση G0.
- Ένα στρώμα εξωτερικών κυττάρων είναι τα αναπαραγόμενα κύτταρα.
- Ο αλγόριθμος προσομοίωση ανάπτυξης καρκινικών όγκων που ακολουθεί θα αναπαράγει την δομή αυτή, προσομοιώνοντας την διάχυση του οξυγόνου εντός του όγκου καθώς και την επίδραση του Οξυγόνου στην κυτταρική ακτινοευαισθησία.





# Προσομοίωση ανάπτυξης καρκινικών όγκων

- Η ανάπτυξη των καρκινικών όγκων διαφέρει από την προηγούμενη προσομοίωση, καθώς λαμβάνει υπόψη την χωρική κατανομή των κυττάρων
- Προυποθέσεις
  - Για αύξηση του ρεαλισμού, εργαζόμαστε με κυψελίδες διακριτού πλέγματος, μεγέθους περίπου 1 mm, ώστε να ταυτίζεται με την διακριτική ικανότητα των απεικονιστικών συστημάτων.
  - Κάθε κυψελίδα του πλέγματος διακριτοποίησης περιέχει αριθμό βιολογικών κυττάρων NBC (Number of Biological Cells).
  - Όλα τα κύτταρα της κυψελίδας θεωρείται ότι είναι συγχρονισμένα στην ίδια κυτταρική φάση
  - Καθορίζεται ένας αριθμός excess ως κλάσμα του NBC.
  - Η αιμάτωση της κυψελίδας θεωρείται αντιστρόφως ανάλογη της απόστασης της από τα όρια του όγκου

- Τα κύτταρα μίας κυψελίδας θεωρούμε ότι έχουν 3 δυνατές καταστάσεις:
  - Κυτταρικό κύκλο (M, G1, S, G2)
  - Υπνωσης G0, όταν είναι υποξικά
  - Νέκρωσης / λύσης όταν είναι ανοξικά.
- Μια κυψελίδα προσπαθεί να αδειάσει τα περιεχόμενά της στις γειτονικές της κυψελίδες, εφόσον περιέχει λιγότερα από  $(50/100) * NBC$  των καρκινικών κυττάρων. Η κυψελίδα υποδοχής είναι αυτή με τα λιγότερα κύτταρα.
- Όταν μία κυψελίδα αδειάσει, ο χώρος της καταλαμβάνεται από γειτονικές κυψελίδες με κατάλληλη ολίσθηση. Η κατεύθυνση καθορίζεται τυχαία.
- Μια κυψελίδα του πλέγματος προσπαθεί να αδειάσει το περιεχόμενό της που υπερβαίνει το NBC (εφόσον ήδη περιέχει περισσότερα από  $NBC + excess$ ) στις γειτονικές της κυψελίδες. Η κυψελίδα υποδοχής είναι αυτή με τα λιγότερα κύτταρα.

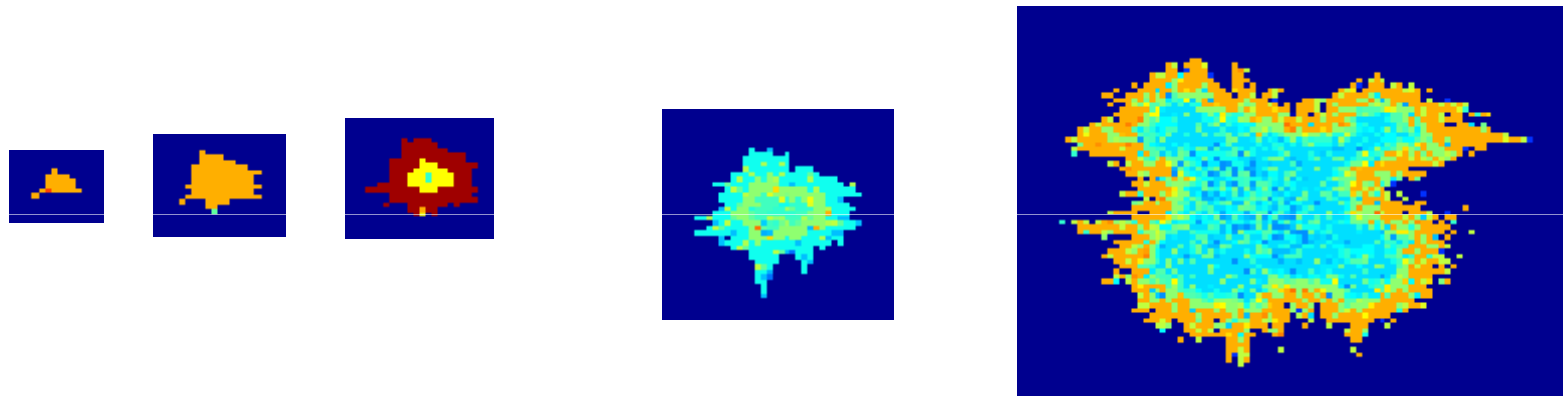
# Κύριες παράμετροι και δομές δεδομένων του αλγόριθμου

- Παράμετροι:
  - Kill\_ratio\_oxic: 1-κλάσμα επιβίωσης για καλά οξυγονομένα κύτταρα
  - Kill\_ratio\_hypoxic: 1-κλάσμα επιβίωσης για υποξικά κύτταρα
  - Kill\_ratio\_anoxic: 1-κλάσμα επιβίωσης για ανοξικά κύτταρα
  - NBC: κανονικό αριθμός κυττάρων κυψελίδας
  - excess: επιτρεπόμενη διαφορά αριθμού κυττάρων κυψελίδας από NBC
  - D1,D2: όριο απόστασης από περίγραμμα όγκου που καθορίζει υποξία και ανοξία αντίστοιχα
  - Tc: περίοδος κυτταρικού κύκλου οξυγονομένων κυττάρων
  - T<sub>rt</sub>: περίοδος συνεδριών ακτινοθεραπείας
  - Apoptosis\_ratio: κλάσμα των ανοξικών κυττάρων που καταστρέφονται ανά 1 ώρα.
- Κύριες δομές δεδομένων:
  - BC: 2D πίνακας που τηρεί το πλήθος των κυττάρων ανά κυψελίδα
  - D : 2D πίνακας που τηρεί την απόσταση της κάθε κυψελίδας από το όριο του όγκου

# Αλγόριθμος προσομοίωσης ανάπτυξης καρκινικών όγκων

- Αρχικοποίηση BC, D.
- $\Delta t = 1$  ώρα
- While  $t < t_{max}$ 
  - $t = t + \Delta t$
  - Για κάθε κυψελίδα  $k$ 
    - Βρες την τρέχουσα κατάσταση  $\Phi$  (μία εν των O, Y, A) βάσει της τιμής του  $D(k)$
    - Αν  $\Phi = \langle\langle O \rangle\rangle \rightarrow$  Αν  $\text{mod}(t, T_c) == 0 \rightarrow BC(k) = 2 * BC(k)$
    - Αν  $\text{mod}(t, T_{rt}) == 0 \rightarrow BC(k) = (1 - \text{kill\_ratio}(\Phi)) * BC(k)$
    - Αν  $\Phi = \langle\langle A \rangle\rangle \rightarrow BC(k) = \text{apoptosis\_ratio} * BC(k)$
    - Αν  $BC(k) < excess$ 
      - Για κάθε γειτονική κυψελίδα  $kn$  της  $k$ 
        - » IF  $BC(kn) < NBC \rightarrow BC(kn) = BC(kn) + \min(NBC, NBC - BC(k))$
        - »  $BC(k) = BC(k) - \min(NBC, NBC - BC(k))$
        - » IF  $BC(k) == 0$ 
          - Remove  $BC(k)$  ;
          - break ;

- Αν  $BC(k) > NBC + excess$ 
  - Για κάθε γειτονική κυψελίδα  $kn$  της  $k$ 
    - » IF  $BC(kn) < NBC \rightarrow BC(kn) = BC(kn) + \min(NBC, NBC - BC(k))$
    - »  $BC(k) = BC(k) - \min(NBC, NBC - BC(k))$
    - » IF  $BC(k) \leq NBC$  break;



Προσομοίωση της εξέλιξης καρκινικού όγκου βάσει του προηγούμενου αλγόριθμου.

# Η εξίσωση της διάχυσης

- Εστω ποσότητα  $T(x,t)$ . Επιθυμούμε να προσομοιώσουμε την διάχυση της  $T$ . Η σχετική εξίσωση είναι μία μη γραμμική μερική διαφορική εξ.:

$$\frac{\partial T}{\partial t} = D \frac{\partial^2 T}{\partial x^2}$$

- όπου  $D$  η σταθερά της διάχυσης. Αν η  $D$  δεν είναι συνάρτηση του  $x$  ή του χρόνου, τότε πρόκειται για ομογενή διάχυση.
- Η εξίσωση λύνεται αριθμητικά με διακριτοποίηση

$$T^{t+1}(n) = T^t(n) + \delta t D (T(n+1) - 2T(n) + T(n-1))$$

- Σε περίπτωση που ο συντελεστής  $D$  δεν είναι σταθερά  $\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left( D \frac{\partial T}{\partial x} \right)$
- Η τελευταία εξίσωση γενικεύεται σε 2 ή 3 διαστάσεις:  $\frac{\partial T}{\partial t} = \nabla (D \nabla T)$

# Μαθηματικό μοντέλο προσομοίωσης εξέλιξης όγκων

- Εστω  $p(x,t)$  proliferating cells,  $q(x,t)$  κύτταρα σε ύπνωση και  $n(x,t)$  νεκρωτικά κύτταρα.
- Εστω  $c(x,t)$  η συγκέντρωση ενός συστατικού απαραίτητου για την διατήρηση των κυττάρων (πχ οξυγόνο).

$$\frac{\partial p}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left( \frac{p}{p+q} \frac{\partial (p+q)}{\partial x} \right) + g(c) p (1 - p - q - n) - pf(c)$$

$$\frac{\partial q}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left( \frac{q}{p+q} \frac{\partial (p+q)}{\partial x} \right) + pf(c) - qh(c)$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = qh(c)$$