



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

Modelado biofísico de la evolución de la aparición
de melanomas

A biophysically-based model of the evolution of the
appearance of melanomas

Autor

Juan Asensio Ayesa

Director

Adrián Jarabo Torrijos

ESCUELA DE INGENIERÍA Y ARQUITECTURA
2022



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

(Este documento debe acompañar al Trabajo Fin de Grado (TFG)/Trabajo Fin de Máster (TFM) cuando sea depositado para su evaluación).

D./D^a. Juan Asensio Ayesa

con nº de DNI 76972333G en aplicación de lo dispuesto en el art.

14 (Derechos de autor) del Acuerdo de 11 de septiembre de 2014, del Consejo de Gobierno, por el que se aprueba el Reglamento de los TFG y TFM de la Universidad de Zaragoza,

Declaro que el presente Trabajo de Fin de (Grado/Máster)
Master _____, (Título del Trabajo)
Modelado biofísico de la evolución de la apariencia de melanomas

es de mi autoría y es original, no habiéndose utilizado fuente sin ser citada debidamente.

Zaragoza, a 25 de Noviembre de 2022

Fdo: Juan Asensio Ayesa

Título del resumen

RESUMEN

Los melanomas son un tipo de cáncer de piel propiciado por la división descontrolada de melanocitos, un tipo de células encargadas de la producción de la melanina. La melanina es un cromóforo que juega un papel fundamental en la apariencia de la piel. Además, durante su desarrollo el melanoma afecta notablemente a la vasculatura de la misma y por lo tanto a la concentración de hemoglobina, otro cromóforo clave para la apariencia de la piel. Sin embargo, pese a la prevalencia de los melanomas, su modelado preciso ha sido generalmente ignorado en informática gráfica, centrada fundamentalmente en modelar piel sana. Este TFM presenta un modelado biofísico de este tipo de afección, modelando la concentración de melanina y hemoglobina en función del estado de desarrollo del melanoma. Para ello se ha implementado un modelo biofísico de simulación de melanomas, que modela la evolución del mismo desde estadios tempranos, a partir del cual se han podido extraer las concentraciones de melanina y hemoglobina en distintas fases de su crecimiento. A partir de estas concentraciones, se ha podido obtener las propiedades ópticas de la piel alrededor de dicho melanoma, e introducir en un simulador de transporte de luz basado en física. Finalmente, hemos demostrado que dichas simulaciones son capaces de aproximar la apariencia de dichos melanomas en simulación, lo cual tiene múltiples aplicaciones especialmente en el entrenamiento de nuevas técnicas de diagnóstico basadas en aprendizaje automático.

ABSTRACT

Melanomas are a type of skin cancer caused by the uncontrolled division of melanocytes, a type of cell responsible for the production of melanin. Melanin is a chromophore that plays a fundamental role in the appearance of human skin. In addition, during

its development melanoma significantly affects skin vasculature and therefore the concentration of hemoglobin, another key chromophore for the appearance of skin. However, despite the prevalence of melanomas, their precise modeling has been generally ignored in computer graphics, which is primarily focused on modeling healthy skin. This Final Master's Thesis presents a biophysical modeling of this type of disease, modeling the concentration of melanin and hemoglobin based on the state of development of the melanoma. To this end, a biophysical melanoma simulation model has been implemented, which models its evolution from its early stages, from which it has been possible to extract the concentrations of melanin and hemoglobin in different phases of its growth. From these concentrations, it has been possible to obtain the optical properties of the skin around said melanoma, and introduce it into a physics-based light transport simulator. Finally, we have shown that these simulations are capable of approximating the appearance of these melanomas in simulation, which has multiple applications, especially in the training of new diagnostic techniques based on machine learning.

Índice

1. Introducción y objetivos	1
2. Conocimientos y trabajos previos	3
2.1. Estructura y composición de la piel	3
2.2. Transporte de luz en la piel	4
2.3. Trabajo relacionado	5
3. Descripción del modelo	9
3.1. Descripción biológica del modelo	9
3.2. Descripción matemática del modelo	10
3.2.1. Evolución de las células tumorales	10
3.2.2. Oxigenación y angiogénesis	11
3.3. Modelo óptico	16
4. Implementación del modelo	19
4.1. Características generales del modelo	19
4.2. Tecnologías utilizadas	19
4.2.1. Modelado del melanoma	19
4.2.2. Paralelización del código en GPU	19
4.3. Detalles de implementación	20
4.3.1. Vecindad a células endoteliales	20
4.3.2. Angiogénesis	20
4.3.3. Ramificación de los capilares sanguíneos	21
4.3.4. Solvers ecuaciones de poisson (normalización)	21
4.3.5. Crecimiento del melanoma	22
4.3.6. Condiciones iniciales	22
5. Resultados	25
5.1. Evolución del melanoma	26
5.2. Resultados visuales	29

6. Conclusiones y trabajo futuro	33
6.1. Limitaciones y posibles mejoras del modelo	33
6.2. Análisis del proyecto realizado	34
7. Bibliografía	37
Anexos	42
A. Vecindad a células endoteliales	45
B. Detalles de implementación angiogénesis	47
C. Corrección del crecimiento del tumor	51
D. Normalización de los resultados de la ecuación de Poisson	53

Capítulo 1

Introducción y objetivos

Los melanomas consisten en una forma maligna de los melanocitos, las células encargadas de la producción de melanina, responsable de la pigmentación de nuestra piel, ojos y pelo. El principal factor de riesgo para la proliferación de este tipo de tumores es la exposición a radiación ultravioleta (UV), especialmente en aquellos grupos poblaciones con pieles más claras, ya que la melanina actúa como protector de este tipo de radiación [1]. Es por esto que la incidencia de esta enfermedad es desigual según la zona geográfica, siendo especialmente prevalente en Nueva Zelanda y Australia, así como en el norte de Europa y América del Norte. Estas zonas geográficas están habitadas especialmente por personas de etnia caucásica, con un menor índice de protección frente a la radiación UV. Además en algunos casos, como en el caso de Australia y Nueva Zelanda, su latitud provoca que los índices de radiación UV en verano sean especialmente altos [2]. Dicha incidencia ha ido en aumento a lo largo de los años, como referencia, el aumento ha sido del 300 % en EEUU desde 1975 [3], además, el melanoma es el responsable del 80 % de las muertes relacionados con el cáncer de piel [4].

Sin embargo, pese a la prevalencia del melanoma en la piel humana, la representación precisa de la apariencia del mismo ha sido generalmente ignorado por parte de la comunidad de los Gráficos por Computador. Esto es debido a que la mayoría de trabajos en el campo se ha centrado en representar de forma precisa, basada en parámetros biofísicos, la apariencia de piel sana [5, 6] (con cierto sesgo hacia piel caucásica), incluyendo efectos dinámicos como el envejecimiento [7] o cambios de concentración de hemoglobina debido a p.ej. reacciones emocionales [8].

Este Trabajo Fin de Máster tiene como objetivo reproducir la evolución temporal de la apariencia de un melanoma, basado en parámetros biofísicos que definen tanto dinámica como apariencia de los mismos: Esto implica modelar la evolución de los principales cromóforos en la piel (melanina y hemoglobina), incluyendo procesos de proliferación de melanocitos, angiogénesis (desarrollo de la vascularización en el tejido),

y de muerte celular debido a hipoxia.

Para ello, se parte de un modelo biofísico de evolución de melanomas [9], implementado de forma eficiente en GPU usando CUDA. Este modelo da una descripción precisa de la vascularización y concentración de melanocitos en una sección de piel, que después utilizamos como entrada de un modelo biofísico de apariencia de piel, renderizable en cualquier motor de render moderno. Eso nos permite obtener resultados realistas en la apariencia en las distintas fases del melanoma.

Objetivos El objetivo fundamental de este trabajo es un modelo de apariencia de piel que sea capaz de mostrar la apariencia del melanoma en sus distintas fases de evolución. Para ello, el trabajo se divide en tres objetivos parciales:

1. Implementar un modelo biofísico de evolución del melanoma, así como del resto de cambios en el tejido, incluyendo angiogénesis y muerte celular.
2. Traducir el output de este modelo biofísico (concentración de melanina, vascularización, etc.) a parámetros ópticos que modelen cómo interactúa la luz con el tejido en cada punto del volumen de tejido.
3. Usar este modelo óptico para generar imágenes sintéticas del melanoma en un renderizador moderno, basado en modelos estocásticos de Monte Carlo.

Motivación La motivación de realizar este trabajo nace de buscar una posible solución a un problema existente en la investigación y detección del melanoma: la falta de datos médicos. Por motivos propios de la naturaleza de las enfermedades, los datos de estas, como imágenes, son escasos, especialmente en estadios tempranos de la enfermedad. Además algunos pacientes pueden ver comprometida su intimidad, lo que dificulta aún más obtener este tipo de datos.

Con este trabajo se quería estudiar la viabilidad de aplicar técnicas de generación de imágenes sintéticas en el campo de la biomedicina. Además, el generar imágenes de forma artificial permitiría controlar otros aspectos, como sería el color de piel, ya que usualmente la mayoría de datos médicos dermatológicos se centran en pieles claras.

Contribución del autor Pese a que por motivos de cortesía científica se utiliza el plural a lo largo del texto, las contribuciones recogidas en este trabajo son todas obra del autor del mismo, incluyendo implementación del modelo biofísico de evolución del melanoma, configuración del renderizador, generación de resultados y escritura, todo ello guiado por el director del trabajo.

Capítulo 2

Conocimientos y trabajos previos

2.1. Estructura y composición de la piel

La estructura tanto física como química de la piel ha sido estudiada en multitud de campos de aplicación. Se sabe que la piel tiene una estructura conformada por capas, con algunas estructuras de menor escala, como pueden ser el caso de los folículos capilares, pecas o capilares sanguíneos. Todos estos componentes tienen algún tipo de efecto en la apariencia [5, 10]. El color de la piel es, no obstante, el factor más característico de esta desde un punto de vista óptico. Dicho factor está estrechamente relacionado a los cromóforos, los cuales están distribuidos por las distintas capas de la piel y actúan como medios de absorción de luz. Los cromóforos predominantes en la piel, y los que han sido tratados en este modelo, son la melanina y la hemoglobina. La hemoglobina y la melanina se distribuyen mayormente en la dermis y epidermis, capas de la piel delimitadas por la membrana basal. En la epidermis se encuentran las mayores concentraciones de melanina, mientras que en la dermis están los capilares sanguíneos encargados del transporte de nutrientes y oxígeno a las células y, por lo tanto, es donde se encuentran las mayores concentraciones de hemoglobina, como se muestra en la Figura 2.1.

Además, la piel también segrega en su capa más superficial una sustancia grasa conocida como sebo. Esa sustancia contribuye a la reflexión de la luz. La luz que no es reflejada en la capa superficial denominada *stratum corneum* es absorbida o dispersada por el resto de capas de la piel.

En este trabajo, se ha omitido la capa más superficial de la piel, de forma que se ha modelado la absorción y *scattering* de luz omitiendo el componente especular de su interacción con la piel. Esto es similar a las imágenes obtenidas por dermatoscopia, una técnica ampliamente utilizada para el diagnóstico de melanomas que permite observar detalles subsuperficiales de la piel [11] (ver Figura 2.2).

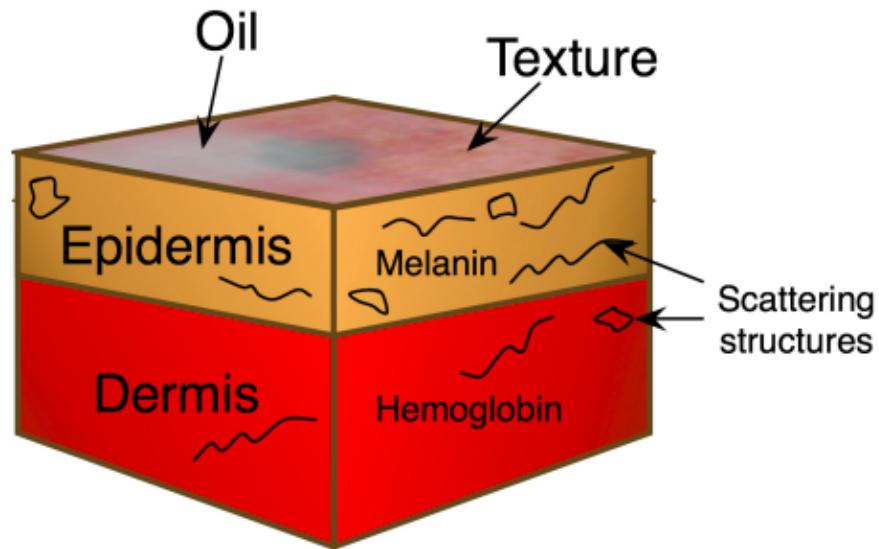


Figura 2.1: Esquema de la distribución de las distintas sustancias y elementos involucrados en la apariencia de la piel. . En el modelo implementado se ha incluido el comportamiento únicamente de la melanina y hemoglobina. (Fuente: [5])

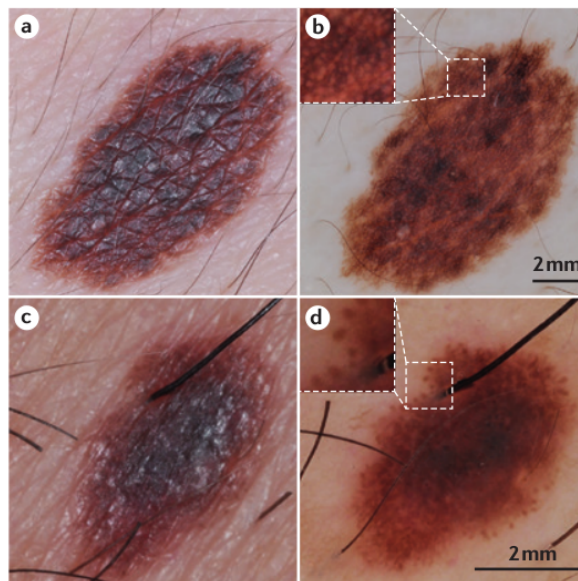


Figura 2.2: (a y c) Imágenes a simple vista de un melanoma, dermatoscopias de los mismos (b,c) respectivamente . Al realizar la dermatoscopia se pueden estudiar los detalles subsuperficiales de la piel, eliminando así la componente especular. Esto resulta evidente al comparar las imágenes, ya que b y d no presentan ningún tipo de textura ni reflejos propiciados por el sebo. Esto permite, especialmente a personal cualificado, a observar en más detalle las características de la piel no visibles a simple vista. (Fuente: [1])

2.2. Transporte de luz en la piel

La apariencia de la piel es el resultado de las complejas interacciones de la luz con la estructura heterogénea descrita anteriormente. Al incidir la luz sobre el tejido, parte es

directamente reflejada por el sebum y stratum corneum, y el resto penetra dentro de la piel, interactuando con las estructuras y componentes internos hasta que es absorbida o sale fuera del mismo (fenómeno conocido como translucencia). La ecuación que modela dicho transporte es la *ecuación de transferencia radiativa* (RTE por sus siglas en inglés) [12]:

$$(\omega \hat{\Delta})L(x, \omega) = -\mu_a(x)L(x, \omega) - \mu_s(x)L(x, \omega) + \mu_s(x)L_s(x, \omega) + \mu_a(x)L_e(x, \omega), \quad (2.1)$$

Los dos primeros términos en cambio corresponden a las pérdidas por los términos análogos de *out-scattering* y absorción, definidos por los coeficientes de dispersión μ_s y absorción μ_a , este último determinado por la distribución de los cromóforos, principalmente melanina y hemoglobina. Los dos últimos términos corresponden a las ganancias en radiancia por este término y por la emisión volumétrica, donde $L_s(x, \omega)$ el in-scattering, que modela la radiancia dispersada en x en la dirección ω , definido como

$$L_s(x, \omega) = \int_{S^2} f_p(\omega, \hat{\omega})L_i(x, \hat{\omega}) d\hat{\omega} \quad (2.2)$$

la integral en todas las direcciones en la esfera unitaria S^2 de la luz incidente L_i , dispersada utilizando el operador ${}_s$ comúnmente llamado “función de fase”.

2.3. Trabajo relacionado

Inicialmente, se realizaron algunas simulaciones de piel humana utilizando BRDFs [13], dichos modelos consistían básicamente en una única capa. Esto contaba con limitaciones para simular de forma correcta la piel, debido a la naturaleza multicapa de esta. Más tarde Stam [14] modeló la piel como dos BRDFs, añadiendo entonces *subsurface scattering* (*SSS*), este modelo, en cambio, contaba con la limitación de no representar la naturaleza translúcida de la piel ya que, los BRDF (siglas en inglés de *bidirectional reflectance distribution function* asumen que los rayos de luz que interaccionan con un material lo abandonan en esa misma posición, tal y como se muestra en la Figura 2.3. Un modelo que permitía la simulación de materiales translúcidos, entre los que se encuentra la piel, fue introducido por Jensen y colegas [15]. Más tarde Donner and Jensen [16] presentaron un BSSRDF (siglas en inglés de *bidirectional surface scattering distribution*) que podía simular materiales multicapa. Los modelos de *quantized diffusion* [17] y el subsecuente *photon beam diffusion* [18] propiciaron soluciones más realistas a la par que eficientes para el *subsurface scattering*. No obstante estos modelos, al contrario que aquellos basados en *path tracing* no se comportan bien con volúmenes heterogéneos, siendo el caso de estudio de este trabajo. Además, trabajos recientes en algoritmos de *path tracing* han alcanzado excelentes

resultados simulando la piel [19].

Todos los modelos mencionados anteriormente se tratan de modelos de transporte

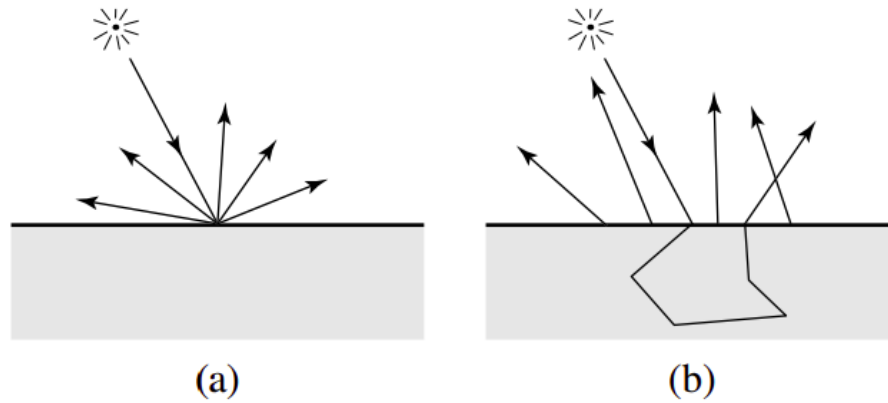


Figura 2.3: a: *Scattering* de un BRDF, b: BSSRDF [15]. En los BRDF el transporte de luz se modela de forma que la luz que incide en un material abandona el mismo en ese punto. Esto no permite modelar correctamente los materiales translúcidos, los cuales presentan un comportamiento similar al b, ya que la luz puede abandonar el material en un punto distinto al punto de incidencia.

de luz, es decir, modelan características físicas de la misma. Esos modelos pueden ser utilizados también para simular la piel, pero para este trabajo interesa centrarse en modelos basados en biofísica.

En este contexto, son numerosos los trabajos que han creado modelos de simulación de la piel basándose en sus características biofísicas. Donner y Jensen [5] presentaron un modelo de piel con dos capas el cual era parametrizado según la cantidad de hemoglobina y melanina de la piel. Otro modelo multicapa pero el cual permitía además modelar estos parámetros de melanina y hemoglobina de forma heterogénea en el espacio fue presentado [20]. Además, han surgido trabajos los cuales se centran en obtener las propiedades de reflectancia de la piel humana a partir de imágenes reales y de esta forma replicarla en distintas condiciones. Tsumura y colegas [21, 22] consiguieron desarrollar un método para obtener la distribución de melanina y hemoglobina en la piel a partir del análisis de imágenes a color de la misma. Recientemente Carlos Aliaga y colegas presentaron un nuevo modelo para reconstruir y manipular las propiedades espectrales biofísicas de la piel humana a partir de albedo RGB [6].

Todos los modelos que se han presentado hasta ahora son estáticos, lo cual presenta otro punto de discordancia con el trabajo aquí presentado, ya que este se trata de un modelo que representa una evolución temporal del estado de la piel. También existe trabajo previo en este ámbito. José A. Iglesias y colegas. presentaron un modelo que

simulaba el envejecimiento de la piel con el paso del tiempo [7]. Otro modelo que planteaba cambios en la piel en función del tiempo fue el presentado por Jiménez y colegas. [8], dicho modelo estudiaba distintas apariencias de la piel debido a cambios en la concentración de hemoglobina causado por distintas emociones.

Una vez más, todos los trabajos planteados hasta ahora se centran en piel sana, es decir, no tratan de modelar ningún tipo de enfermedad referida a la piel. Existen trabajos que han estudiado la reflectancia de la piel a partir de imágenes reales de afecciones de la misma tales como *nevus* o melanomas [23, 24]. Estos trabajos no obstante, se centran en el diagnóstico de este tipo de afecciones a partir de imágenes. En este trabajo en cambio, se ha implementado un modelo de simulación de melanomas orientado al *render* de imágenes. Para ello en primer lugar se ha tenido que modelar como punto de partida la piel sana.

Capítulo 3

Descripción del modelo

3.1. Descripción biológica del modelo

El melanoma es un tipo de cáncer de piel que comienza con el desarrollo descontrolado de melanocitos¹. Los melanocitos son un tipo de células presentes en diferentes tejidos de seres vivos vertebrados [25]. Se pueden encontrar de forma natural y benigna agrupados en *clusters* (*nevus*) o bien de forma independiente. En ambos casos su función principal es la producción de melanina. Este compuesto es uno de los principales elementos protectores frente a la radiación ultravioleta, causante de la fotocarcinosis y por ende de la proliferación de melanomas [25]. Una mayor presencia de melanocitos provoca una mayor presencia de melanina y por lo tanto mayor protección frente a la radiación ultravioleta, es por ello por lo que la incidencia de melanomas es mayor en grupos poblacionales con menor pigmentación de piel [25].

Los melanocitos se encuentran en su mayoría sobre la membrana basal, en mayor o menor densidad en función del individuo. Cuando uno de estos melanocitos se convierte en una célula cancerígena dividiéndose descontroladamente es cuando se inicia el desarrollo de un melanoma. La primera fase del crecimiento de un melanoma se determina “*fase de crecimiento radial*”, es la fase inicial del crecimiento. Una vez que el tumor es capaz de traspasar la membrana basal y acceder a la dermis el melanoma inicia una fase conocida como “*fase de crecimiento vertical*”. Esta última fase resulta especialmente peligrosa para el individuo porque puede dar lugar a metástasis, al contrario que la fase anterior [26].

El objetivo es simular la correcta evolución del melanoma, para ello se ha creado un modelo simplificado de la piel humana, modelando las siguientes capas: epidermis (distinguiendo entre *stratum corneum*, *stratum spinosum* y membrana basal), dermis e hipodermis.

¹<https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/about/what-is-melanoma.html>

Además, la proliferación de nuevas células producidas por el desarrollo de un melanoma produce cambios en la vasculatura, derivados tanto de la mayor demanda de oxígeno en determinadas zonas como por la degradación de los capilares existentes debido a la proliferación del tumor [27, 28]. Este proceso de revascularización debido al desarrollo de un tumor es denominado angiogénesis, y es uno de los factores clave para el desarrollo de un melanoma [27]. Es por ello que en el modelo se ha simulado de forma simplificada la vasculatura sanguínea de la piel. Este proceso de simulación tiene en cuenta tanto la generación de nuevos capilares, como su migración y degradación.

3.2. Descripción matemática del modelo

Los diferentes procesos biológicos responsables del desarrollo del melanoma serán modelados mediante una serie de variables de distinta naturaleza que conformarán el estado de una región del tejido en un momento determinado del tiempo. A continuación se explican tanto el papel de cada una de esas variables, como su interrelación y evolución temporal. Además, en la Tabla 3.2 se presentan las distintas constantes que intervienen en las ecuaciones del modelo.

3.2.1. Evolución de las células tumorales

Un melanoma nace de la división descontrolada de melanocitos [29]. La concentración de dichos melanocitos b , así como su evolución en el tiempo será modelado por

$$\frac{\partial b}{\partial t} = -\nabla \cdot J + b^+ + b^-, \quad (3.1)$$

con J el flujo de dispersión del melanoma, b^+ el factor indicativo de la proliferación nuevas células tumorales y b^- el factor análogo relacionado con la muerte de estas mismas células, tomando valores no positivos.

El flujo de dispersión del melanoma J también responde a distintos factores mecánicos, ya que las células tumorales reaccionan a una serie de fuerzas que determinan su posición, así como su evolución a lo largo del tiempo, determinado por

$$J = -D_{exp} b \nabla P, \quad (3.2)$$

D_{exp} corresponderá a una constante que determinará el factor de difusión del melanoma, dicho factor será distinto para cada una de las capas de la piel modeladas. De esta forma se modela la facilidad que tiene el melanoma de esparcirse por cada una de estas capas. Por otro lado P representa la presión ejercida por las propias células tumorales, nótese

el factor $-$ de la ecuación, ya que como es de esperar, las células se desplazarán en dirección contraria al gradiente de la presión.

La proliferación descontrolada de nuevas células, así como el desarrollo y consecuente aumento de tamaño de las existentes acaba generando una presión mecánica en el tejido, el cual afecta al desplazamiento de las mismas. La presión P se calcula como

$$P = \begin{cases} \frac{b-b^{norm}}{b^{max}-b^{norm}}, & \text{si } b^{norm} \leq b \leq b^{max} \\ 0, & b < b^{norm} \end{cases}, \quad (3.3)$$

con b^{max} y b^{norm} valores constantes que determinan el valor máximo de la densidad de células tumorales y el límite a partir del cual esta concentración produce una determinada presión, mientras que b^+ describe la proliferación de células tumorales y b^- la muerte de células tumorales, definidos como

$$b^+ = \begin{cases} \frac{1}{t_{TC}^{prol}} b(1 - \frac{b}{b^{max}}), & \text{si } o \geq o_{TC}^{prol} \\ 0, & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (3.4)$$

$$b^- = \begin{cases} \frac{-1}{t_{TC}^{death}} b, & \text{si } o < o_{TC}^{death} \\ 0, & \text{en otro caso} \end{cases}. \quad (3.5)$$

donde o es la concentración de oxígeno, relacionada con la angiogénesis que describiremos en la siguiente subsección. Nótese que b^- toma valores no positivos,

3.2.2. Oxigenación y angiogénesis

En los organismos vivos las células necesitan un aporte constante de nutrientes y oxígeno, el cual es aportado mediante la vasculatura, conformado por células endoteliales. En un tejido tumoral la rápida proliferación de células provoca que los tumores no puedan crecer más de 1 o 2 mm^3 sin una modificación de la vasculatura que permita un aporte extra de oxígeno y nutrientes [27, 30]. A esta modificación de la vasculatura se le denomina angiogénesis, y corresponde a uno de los factores claves para el desarrollo de un tumor [31].

El oxígeno o llega a las células a partir de los capilares sanguíneos, y se calcula tras resolver la siguiente ecuación de Poisson:

$$\Delta o = \alpha_o o^b n_i, \quad (3.6)$$

con o^b y α_o constantes, y n_i una variable que indica la vecindad a una célula endotelial.

Resulta de gran importancia una simulación correcta de este proceso, para ello se modela la evolución de la densidad de concentración de células endoteliales, claves en los procesos de migración de la vasculatura. Esta densidad se modela como

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D\nabla^2 n - \nabla \cdot (\chi(c)n\nabla c) - \rho\nabla \cdot (n\nabla f), \quad (3.7)$$

de la que podemos distinguir tres factores [27]:

1. $D\nabla^2 n$ Corresponde a un desplazamiento aleatorio, mediante el operador laplaciano se modela una dispersión de las células endoteliales hacia todas las direcciones, parametrizado por el factor de difusión D .
2. $\nabla \cdot (X(c)n\nabla c)$ Corresponde al factor de quimiotaxis. Dicho fenómeno consiste en la migración de las células en función de químicos solubles, en este caso se agrupan diversas sustancias como factores angiogénicos tumorales (TAF por sus siglas en inglés). La concentración de TAF se representa con la variable (c) , que será explicada más adelante.

Este factor consiste en la divergencia del gradiente de la variable c , multiplicado por la propia variable n y por $X(c) = \frac{\chi_n}{1+\delta_n c}$, que representa la saturación de los receptores de las células para los TAF. Siendo χ_n y δ_n valores constantes.

De esta forma al aplicar el operador de divergencia sobre el gradiente y aplicarle el operador negativo se consigue modelar la migración de las células endoteliales a las regiones con mayor TAF, ya que la divergencia toma valores negativos en regiones donde confluye el gradiente.

3. $\rho\nabla \cdot (n\nabla f)$ Representa el factor de migración celular producida por haptotaxis, propiciada por un gradiente de moléculas quimioatrayentes, en este caso la fibronectina (f).
- Este factor se comporta de la misma manera que el anterior, esta vez parametrizado por la constante ρ .

Tal y como se ha mencionado anteriormente, sin la angiogénesis un tumor es incapaz de crecer más allá de los $2mm^3$ aproximadamente. Esto se debe a que las células necesitan un mayor aporte de nutrientes, una vez que las células comienzan a sufrir hipoxia estas empiezan a segregar diversas sustancias que, al ser absorbidas por las células endoteliales activan los mecanismos angiogénicos para la generación de nuevos capilares y por lo tanto la irrigación de nuevas zonas del organismo [27]. Estas sustancias son agrupadas en el modelo como factores angiogénicos tumorales (TAF por las siglas en inglés). En el modelo se busca modelar tanto la generación y absorción de TAF, la generación se modela mediante la siguiente ecuación de Poisson:

$$\Delta c = \alpha_c c^B \quad (3.8)$$

Siendo c^B las células necróticas, tal y como se indica en [9]. Por otro lado, la absorción de TAF se produce a partir de la siguiente ecuación:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\eta_c n_i c \quad (3.9)$$

Siendo η_c una constante, n_i una variable que indica la vecindad a una célula endotelial y c el valor previo de concentración de TAF.

Según el instituto nacional del cáncer estadounidense, la matriz extracelular juega un papel fundamental en el movimiento y desarrollo de las células, siendo de especial importancia en el desarrollo del cáncer ya que determina cómo y cuánto se desarrolla este². Por otro lado, las células endoteliales han de segregar una serie de sustancias que degraden dicha matriz para poder avanzar a través del tejido. Dichas sustancias son las enzimas degradadoras de la matriz (MDE por las siglas en inglés) [32]. La evolución de la concentración de estas sustancias m se modela como

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \alpha_m n_i + \epsilon_m \Delta m - v_m m. \quad (3.10)$$

Esta ecuación consiste en tres factores:

1. $\alpha_m n_i$ Corresponde a la producción de ECM por las células endoteliales.
2. $\epsilon_m \Delta m$ Se trata de una difusión de las ECM mediante un operador laplaciano.
3. $-v_m m$ Corresponde a la degradación de las enzimas, suponiendo una relación lineal entre la concentración de las mismas y su degradación.

Estos factores están parametrizados por las constantes α_m , ϵ_m y v_m .

Además de la degradación de la matriz extracelular, los TAF activan cierta maquinaria de las células que propicia su migración, uno de estos mecanismos es el comentado anteriormente, la producción de MDE. Estas enzimas además mejoran la adhesión de las células a la fibronectina. La fibronectina es una macromolécula que juega un papel fundamental en la migración celular [33]. La concentración de fibronectina f se modela siguiendo

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \beta_f n_i - \gamma_m f \quad (3.11)$$

La variable n_d es utilizada en el modelo para representar la estructura de la vasculatura, tomando valores no nulos en aquellas regiones donde exista un capilar sanguíneo. La evolución de esta variable dependerá de las variables n y tip , las cuales será explicada posteriormente.

Mediante esta variable, y su interacción con las anteriormente mencionadas, se simularán diferentes procesos biológicos, como lo es la angiogénesis o la creación y ramificación de nuevos capilares sanguíneos.

²<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/extracellular-matrix>

Además, la vasculatura se ve degradada por las propias células tumorales, mediante la siguiente ecuación:

$$n_d = n_d - Deg_b b \quad (3.12)$$

Siendo Deg_b una constante que indica el factor de degradación de los capilares. Esta ecuación se ejecuta cada $t_{Poisson}$ pasos en la simulación.

Finalmente, los extremos de capilares sanguíneos toman valores no nulos en aquellas regiones que representen un extremo de un capilar sanguíneo, será a partir de estas regiones desde donde los capilares sanguíneos seguirán su desarrollo. Este desarrollo se hará en base a los valores de la variable n en las inmediaciones de cada uno de los extremos representados por la variable tip . Además, la creación de nuevos capilares (creación de nuevo tip) y la ramificación de los existentes, se hará en función de la concentración de TAF [27], tal y como se detalla en la Tabla 3.1.

Para mantener la consistencia con la degradación de la variable n_d debido a la expansión de las células tumorales, los extremos de los capilares se cierran si $b \geq th_{close}$, de forma que $tip = 0$.

Valor c	[0,0.3)	[0.3,0.5)	[0.5,0.7)	[0.7,0.8)	[0.8,1]
p <i>branching</i>	-	0.04	0.06	0.08	0.2
p nuevo capilar	-	-	-	0.04	0.08

Tabla 3.1: Probabilidades de *branching* de un capilar existente, así como de generación de un nuevo capilar en función de la densidad de TAF.

Tabla 3.2: Parámetros y símbolos utilizados para modelar la evolución del melanoma.

Variable	Descripción	Valor (sin dimensión)
D_n	Difusión células endoteliales	0.0003
ρ	Coefficiente de haptotaxis	0.28
α_c	Coefficiente de difusión TAF	1
c^B	Coefficiente de producción TAF células necrosas	1
η_c	Coefficiente de consumo TAF	0.025
α_m	Coefficiente de producción MDE	0.0000015
ϵ_m	Coefficiente de difusión MDE	0.0025
v_m	Coefficiente de degradación MDE	0.75
β_f	Coefficiente de producción Fibronectina	0.0125
γ	Coefficiente de degradación de fibronectina	0.1
Deg_b	Coefficiente de degradación vasculatura	0.4
th_{close}	<i>Threshold</i> de cierre de los capilares sanguíneos	0.9
α_o	Coefficiente de difusión oxígeno	1
o^b	Concentración oxígeno en sangre	1
D	Difusión células tumorales	<i>stratum corneum</i> 0.0361446, <i>stratum spinosum</i> 0.1, membrana basal 0.01, dermis 0.05, hipodermis 0.0240964

Variable	Descripción	Valor (sin dimensión)
b^{norm}	Densidad máxima de células tumorales sin estrés mecánico	1
b^{max}	Densidad máxima células tumorales	2
t_{TC}^{prol}	Tiempo medio proliferación células	50
t_{TC}^{death}	Tiempo medio para la muerte de células con hipoxia	100
$t_{Poisson}$	Número de pasos de simulación para resolver las ecuaciones de Poisson	40
Δt	Incremento del tiempo por paso de simulación	6
χ_n	Migración quimiotáctica	0.38
δ_n	Constante quimiotaxis	0.6

3.3. Modelo óptico

En cuanto al modelado óptico de la piel, como se ha adelantado en el Capítulo 2, se ha modelado la piel como un volumen heterogéneo. El transporte de luz en dicho volumen está definido por la ecuación 2.1. Queda entonces definir los valores de los coeficientes de *scattering* μ_s y de absorción μ_a .

El coeficiente μ_s se ha obtenido a partir de los valores de σ_a y σ_s obtenidos a partir del paper [15], concretamente los valores de *Skin1*. Obteniendo el valor de $1,104mm^{-1}$.

El coeficiente μ_a , será heterogéneo a lo largo del volumen ya que representa el coeficiente de absorción, el cual está determinado por la concentración de los distintos cromóforos por la siguiente fórmula:

$$\mu_a = K_b * (1 - C_m - C_h) + c_m * K_m + c_h * K_h \quad (3.13)$$

K_b corresponde al color base de la piel, siendo $(1, 0,57, 0,74)$ en el caso de la piel de tipo II, para las pieles de tipo IV y V se multiplica por los factores 0,8 y 0,6 respectivamente. K_m es el color de la melanina, el cual es $(0,3125, 0,16, 0,08)$, K_h el color de la hemoglobina $(0,703, 0,039, 0,039)$. C_m y C_h son las concentraciones de melanina y hemoglobina.

Dichas concentraciones vienen directamente definidas por los valores de las variables b y o respectivamente, siendo las variables que modelan la densidad de las células tumorales y de concentración de oxígeno.

Capítulo 4

Implementación del modelo

En esta sección se va a detallar el modelo de simulación de melanomas que se ha implementado en este trabajo fin de máster, así como las distintas decisiones de implementación y diseño que se han realizado.

4.1. Características generales del modelo

El modelo consiste en una simulación de elementos finitos, cada uno de estos elementos (vóxeles) representan el estado de una región del espacio. El modelo implementado cuenta con 250x250x150 vóxeles, representando una región del espacio de de 2x2x1.2 mm.

En el modelo se representan distintas capas de la piel, como se observa en la figura 4.1.

4.2. Tecnologías utilizadas

4.2.1. Modelado del melanoma

Para el modelado del melanoma se ha utilizado la API de C++ de OpenVDB . OpenVDB constituye una herramienta estándar para la simulación de volúmenes. La implementación de OpenVDB otorga un acceso eficiente a todos los elementos del grid. OpenVDB incluye una API con funciones matemáticas ampliamente utilizadas en este ámbito, como el cálculo de la función laplaciana, del gradiente o un *solver* de ecuaciones de Poisson.

4.2.2. Paralelización del código en GPU

Se ha utilizado la API NanoVDB, una adaptación de OpenVDB a GPU desarrollada por Nvidia para poder paralelizar el código de las funciones a ejecutar en la simulación.

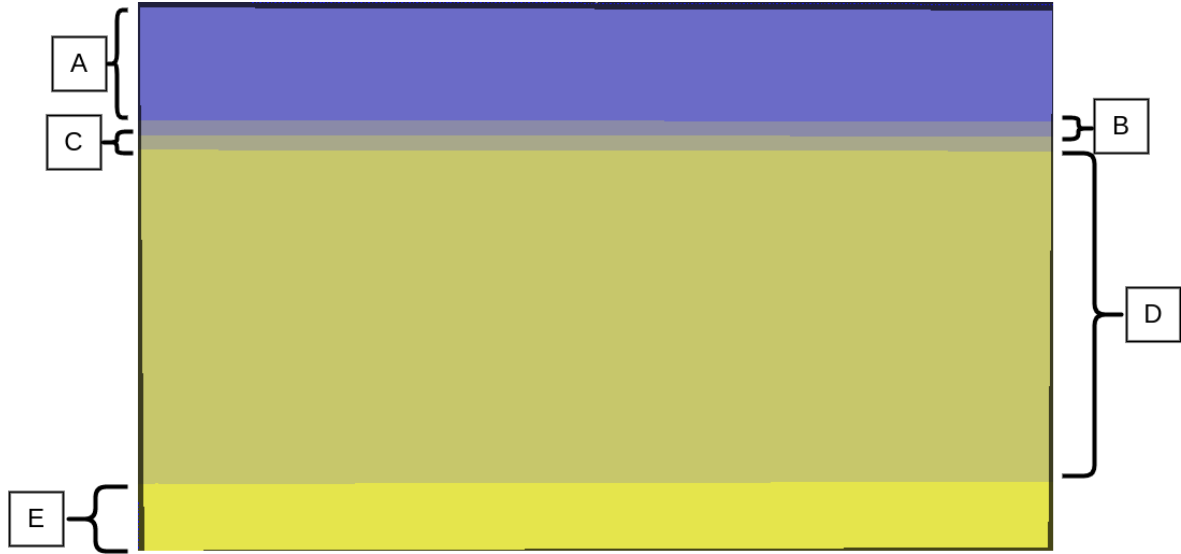


Figura 4.1: Esquema de las distintas capas de la piel modeladas y su relación de tamaños. A: *stratum corneum*, B: *stratum spinosum*, C: membrana basal, D:dermis, E:hipodermis. A, B y C en conjunto representan la epidermis, E en la realidad tiene un mayor tamaño pero no tiene relevancia en este modelo. Como se ha introducido en la ecuación 3.2, cada capa tiene un valor de coeficiente de expansión del melanoma D_{exp} . Esto provoca que el melanoma se expanda de forma distinta según la capa en la que se sitúe.

Adicionalmente se ha utilizado la biblioteca thrust [34] para generar de forma sencilla funciones ejecutables en GPU, denominados kernels.

4.3. Detalles de implementación

4.3.1. Vecindad a células endoteliales

Como se ha adelantado en el capítulo 2, la variable n_i indica la vecindad a una célula endotelial. No obstante existían varias opciones que podían definir el criterio de “vecindad”. Finalmente se decidió que $n_i = 1$ en todos los vóxeles vecinos a otro tal que $n_d = 1$.

Los detalles de por qué se tomó esta decisión están explicados en el Anexo A.

4.3.2. Angiogénesis

Ni en el paper utilizado como referencia [9], ni en aquel que sirve como base de este [27], hace una explicación detallada de la implementación de la migración de los capilares, por lo que la implementación que se ha realizado puede no ser la misma.

Tal y como se explica en el capítulo 2, la variable n se utiliza para determinar hacia que lugar del espacio migran las nuevas células endoteliales para proseguir con el crecimiento de un capilar.

La implementación de la angiogénesis presentará el comportamiento del algoritmo 1. El movimiento de desplazamiento del capilar será limitado a 6 direcciones tridimensionales (arriba,abajo,derecha,izquierda,adelante y atrás), nunca en diagonal. El lugar de desplazamiento n^{desp} será aquel donde el valor de n sea mayor entre las posibles direcciones. Además se aplica la restricción como que la migración no puede realizarse hacia un lugar donde $n_d = 1$, es decir, donde ya existe un capilar, lo cual será comprobado en la función $findMax()$.

Algorithm 1 Algoritmo angiogénesis.

```

for voxel in grid do                                ▷ Iteramos sobre cada región del espacio
  i, j, k ← coords(voxel)  ▷ Obtenemos las coordenadas del voxel en el grid 3D
  if nextToTip(i, j, k) then  ▷ Comprobamos que el vóxel se encuentre adyacente
    a un tip
      relativePosition ← getRelativePosition(i, j, k)    ▷ Obtenemos la
    posición relativa respecto al tip
      AmImax ← findMax(i, j, k, relativePosition)  ▷ Comprobamos según
    nuestra posición relativa si somos el valor máximo
      if AmImax then
         $n_i(i, j, k) = 1$                                 ▷ Migramos el capilar
         $tip(i, j, k) = 2$                                 ▷ Migramos el tip
      end if
    end if
  end for

```

Aunque el esquema del algoritmo 1 pueda parecer contraituitivo, se ha tenido que llevar a cabo de esa forma debido a limitaciones técnicas explicadas en el Anexo B.

4.3.3. Ramificación de los capilares sanguíneos

La implementación que se ha seguido para modelar la ramificación de los capilares sanguíneos se encuentra esquematizada en la Figura 4.2. Básicamente consiste en decidir tras cada paso de la evolución de la angiogénesis si se ha creado un nuevo capilar o si se ha migrado uno existente. Esto se modela mediante la variable tip , la cual representa el extremo de cada uno de los capilares sanguíneos.

4.3.4. Solvers ecuaciones de poisson (normalización)

Tal y como se explica en [9], no es necesario resolver las ecuaciones de Poisson del modelo en cada unas de las iteraciones de la simulación, lo que reduce la carga computacional. En este caso se ha decidido resolver las ecuaciones cada $t_{Poisson} = 40$ pasos de simulación. Además, es necesario aplicar una normalización a los resultados obtenidos, explicada en más detalle en el Anexo D

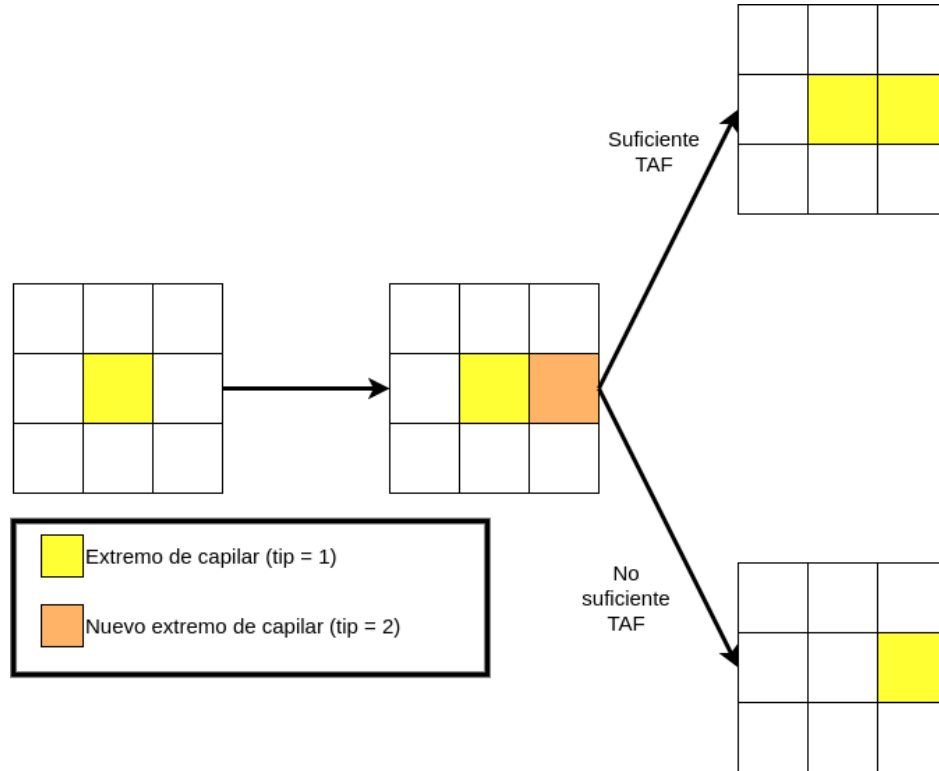


Figura 4.2: Esquematación del algoritmo de branching. Una vez que se migra un capilar sanguíneo se modela el nuevo extremo con $tip = 2$, de esta forma el anterior extremo queda con $tip = 1$. De esta forma si existe suficiente TAF en el entorno se mantendrá el extremo antiguo y el nuevo pasará a tener el valor $tip = 1$, por lo que se pasa de tener un capilar en expansión a dos. Esto ocurrirá con una probabilidad determinada en la tabla 3.1. En caso contrario se mantiene únicamente el nuevo extremo.

4.3.5. Crecimiento del melanoma

Debido a aspectos técnicos de la gestión de las variables vectoriales en OpenVDB y NanoVDB, explicados en el Anexo C se ha tenido que realizar un postprocesado de la variable b en cada paso de la simulación. Dicho postprocesado consiste en un promediado de todos los vóxeles con sus vecinos adyacentes.

4.3.6. Condiciones iniciales

Las condiciones iniciales son similares a aquellas descritas en [9], siendo especialmente importante lo referente en la vasculatura inicial. Dicha vasculatura inicial (variable n_d) consiste en dos “placas” situadas justo después de la membrana basal y justo antes de la dermis, ambas “placas” son conectadas con capilares verticales, tal y como se puede apreciar en la imagen 4.3 Este modelo representa una versión simplificada de la red vascular de la piel real, la cual cuenta con un plexo superior e inferior que son conectados mediante capilares sanguíneos, tal y como muestra la Figura 4.4 ¹. El crecimiento del tumor (variable b) se inicia justo encima de la membrana

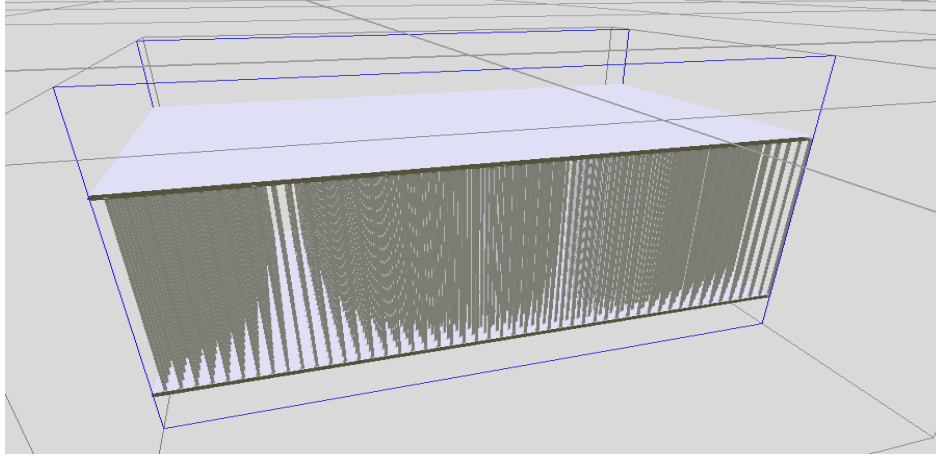


Figura 4.3: Visualización de la vasculatura inicial mediante view_vdb. Se pueden apreciar las dos placas de vasculatura en la membrana basal (superior) y en el límite de la dermis con la hipodermis (inferior). Además ambas placas están conectadas como se puede apreciar por capilares verticales.

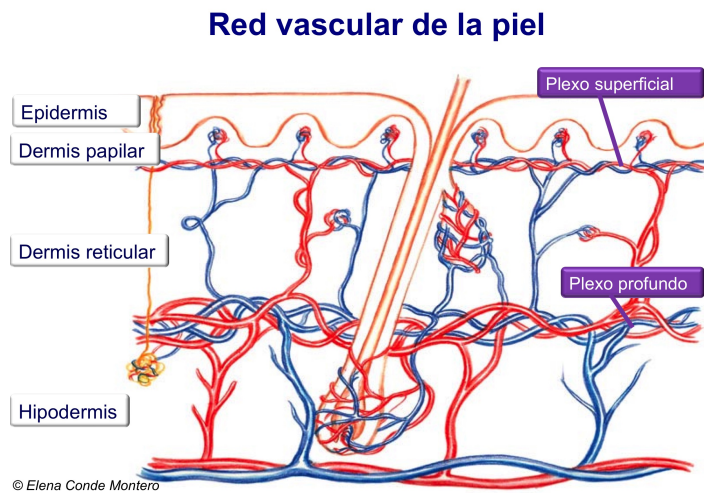


Figura 4.4: Representación de la vasculatura de la piel¹. Como se puede observar, justo entre la epidermis y dermis existe una capa de vasculatura, unida por capilares a otra capa situada entre la dermis y la hipodermis.

basal, en la zona central del grid, tal y como se hace en [9]. El resto de variables de la simulación evolucionarán a partir de las variables inicializadas n_d y b .

¹<https://www.elenaconde.com/diferencias-los-injertos-epidermicos-dermo-epidermicos-sello/6-red-vascular-de-la-piel/>

Capítulo 5

Resultados

En esta sección se van a presentar los resultados obtenidos tras ejecutar el modelo de simulación implementado durante 400 timesteps, además, cada 40 timesteps se han guardado los resultados intermedios para observar la evolución tanto de las distintas variables claras del modelo como de la imagen del melanoma. Para poder mostrar dichos datos se ha utilizado la herramienta `vdb_view`¹.

EL tiempo de ejecución del modelo, incluyendo el tiempo de guardado de datos ha sido de 7m0,093s.

Tanto el desarrollo como la ejecución de las simulaciones se han llevado a cabo en un equipo con las siguientes características:

1. SO:Ubuntu 20.04.4 LTS
2. CPU:Intel® Core™ i7-7700HQ CPU,2.80GHz,8 núcleos
3. RAM: 8GB
4. GPU: GeForce GTX 1050 Mobile, 2GB

Las imágenes del melanoma han sido generadas mediante el *renderer* Mitsuba 2, utilizando el algoritmo de path tracing [35]². La escena para obtener las imágenes mostradas en esta sección consiste únicamente en un volumen iluminado por una luz puntual, tal y como se muestra en la Figura 5.1.

¹https://manpages.ubuntu.com/manpages/trusty/man1/vdb_view.1.html

²Path tracing es un algoritmo que modela el transporte de luz de forma estocástica basado en Monte Carlo, simulando el camino seguido por la luz mediante un *random walk* en el que se muestrean los eventos que puede sufrir un fotón en su trayectoria desde la fuente de luz hasta la cámara.

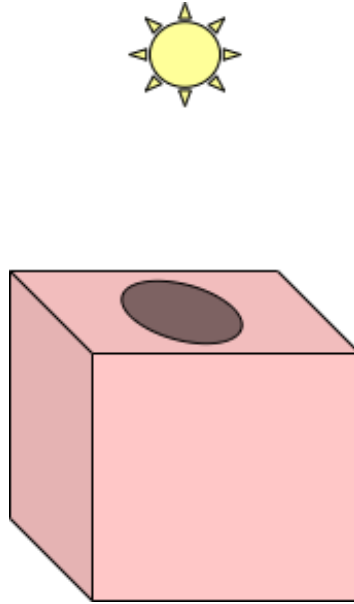


Figura 5.1: Esquema simplificado de la escena. Dicha escena está compuesta por un volumen heterogéneo que contiene los valores de absorción determinados por la distribución de los cromóforos en cada una de las fases del desarrollo del melanoma. El volumen será iluminado por una luz puntual.

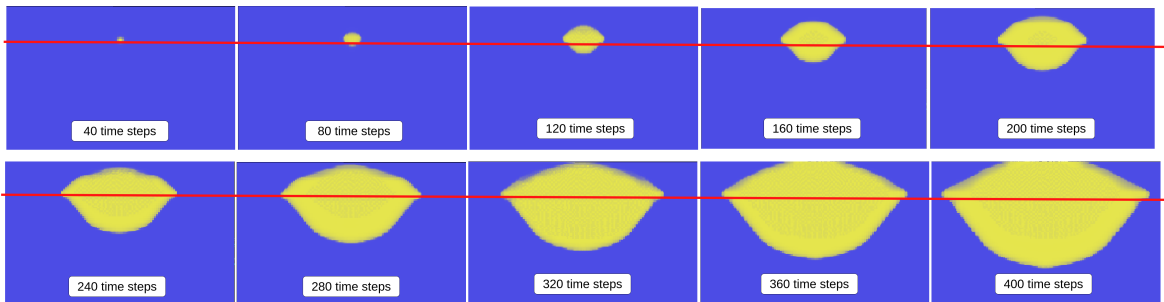


Figura 5.2: Evolución temporal del melanoma. La línea roja señala la frontera entre la epidermis y la dermis: la membrana basal. El melanoma inicia su crecimiento justo encima de la membrana basal. Nótese como inicialmente el melanoma presenta un crecimiento más radial sobre la membrana basal, mientras que la expansión en la dermis es más lenta.

5.1. Evolución del melanoma

A continuación se va a presentar y comentar la evolución de distintas variables de simulación a lo largo de los distintos pasos de la misma. En la Figura 5.2 se muestra la evolución temporal de la variable de simulación b , la cual como se ha comentado anteriormente representa la densidad de células tumorales. La línea roja representa la posición relativa de la membrana basal, la cual actúa como frontera entre la dermis y epidermis. Se puede observar que el tumor empieza a desarrollarse justo encima de esa membrana, también se puede comprobar como el tumor, especialmente en las fases iniciales, presenta un crecimiento radial, precedido por una fase de crecimiento más

vertical. Estas imágenes muestran una sección bidimensional del tumor, mientras que en la Figura 5.3 se muestra la evolución tridimensional del mismo melanoma que en la Figura 5.2.

Tanto a partir de la Figura 5.2 como en la Figura 5.3 se puede comprobar cierta

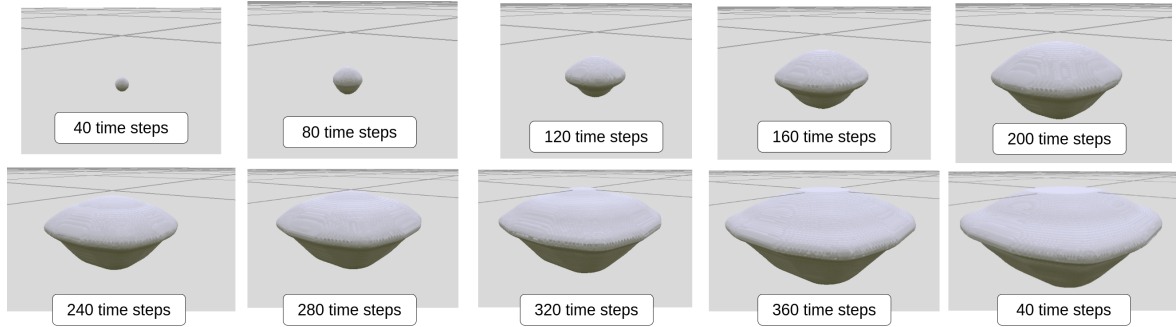


Figura 5.3: Evolución 3D del melanoma. Se puede apreciar un crecimiento radial mayor respecto al crecimiento vertical.

heterogeneidad en el crecimiento del melanoma, especialmente en función de la profundidad. Un factor fundamental en este comportamiento es la concentración de oxígeno, como se observa en la ecuación 3.4. Esta concentración está estrechamente relacionada con la evolución de la vasculatura, modelada con la variable n_d . En la Figura 5.4 se muestra la evolución 3D de la vasculatura. Comparando con la Figura 5.2 se puede apreciar como la evolución de la vasculatura se perfila alrededor del tumor. Este comportamiento se debe a que la vasculatura avanza según el gradiente de la variable n , modelada por la ecuación 3.7. Esta evolución a su vez se ve limitada por el propio crecimiento del melanoma, el cual acaba degradando los capilares existentes, como se observa de forma más evidente en la Figura 5.5.

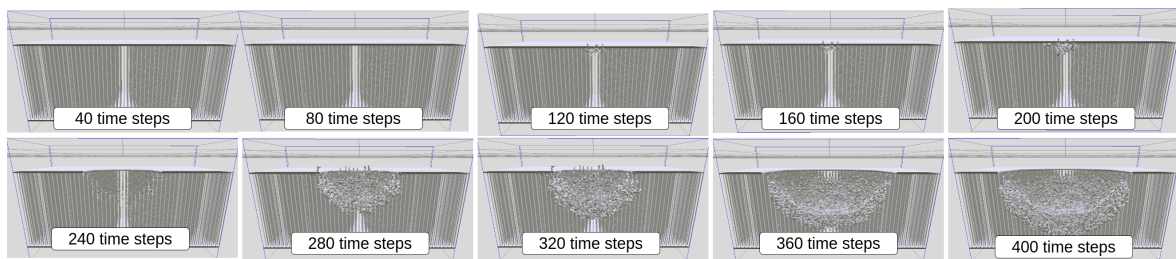


Figura 5.4: Evolución 3D de la vasculatura. Se puede observar como la vasculatura se va acumulando alrededor del tumor conforme el tamaño del mismo aumenta. Esto se debe a la mayor demanda de oxígeno. La vasculatura en cambio no puede penetrar el tumor debido a la degradación de los capilares que ejerce el mismo.

Este comportamiento de la vasculatura afecta de forma directa a la distribución del oxígeno, como se observa en la Figura 5.6 concentrándose la mayor cantidad de

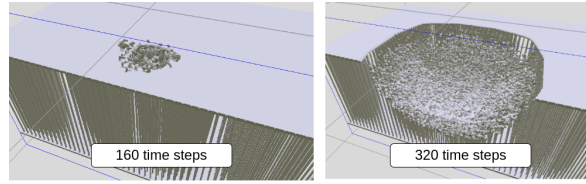


Figura 5.5: Imagen de la vasculatura en la fase inicial del desarrollo del melanoma y en la fase final. En la fase inicial los capilares aún son capaces de penetrar ligeramente sobre el melanoma, no obstante, en las fases finales la vasculatura se limita a la periferia del mismo.

oxígeno en los alrededores del tumor, especialmente en las fases finales del desarrollo. Naturalmente, la distribución del oxígeno mostrada en la Figura 5.6 acaba provocando

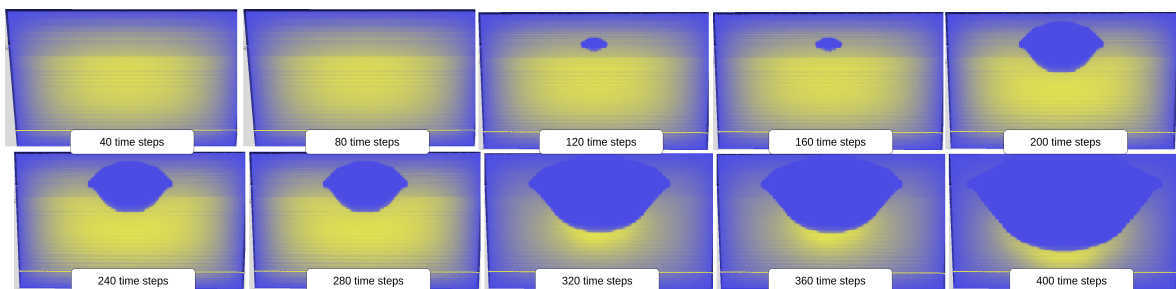


Figura 5.6: Evolución de la distribución del oxígeno. De forma análoga a la vasculatura el oxígeno acaba concentrándose en la periferia del tumor.

que existan células con hipoxia y terminen muriendo, lo que acaba produciendo necrosis, especialmente en las zonas más interiores del melanoma, como muestra la Figura 5.7.

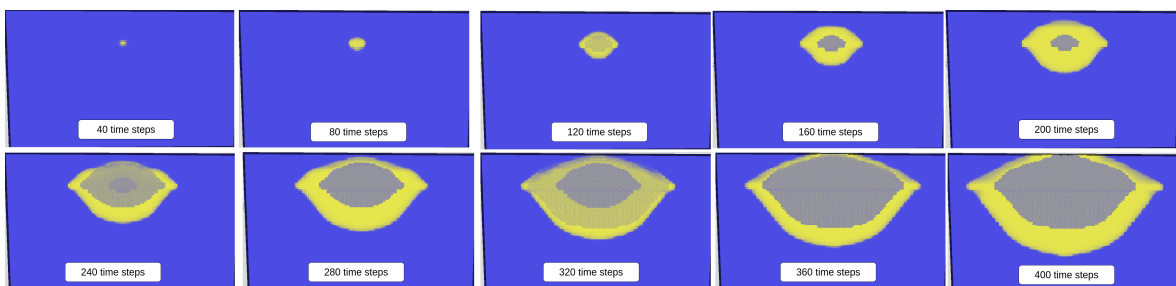


Figura 5.7: Evolución de la necrosis del melanoma. La necrosis se inicia en el centro del melanoma, ya que es la parte más alejada al riego sanguíneo. Conforme el tumor aumenta de tamaño, aumenta de forma similar la necrosis.

La Figura 5.2 muestra *renders* de la evolución temporal del melanoma a partir del modelo de la Figura 5.2. Si se comparan los resultados observados con unas imágenes reales de un melanoma, como el presentado en la Figura 5.8 se pueden observar parecidos en la forma de desarrollo del melanoma, si bien en el real, la fase de crecimiento vertical es más aguda. Además, la principal diferencia entre el modelo

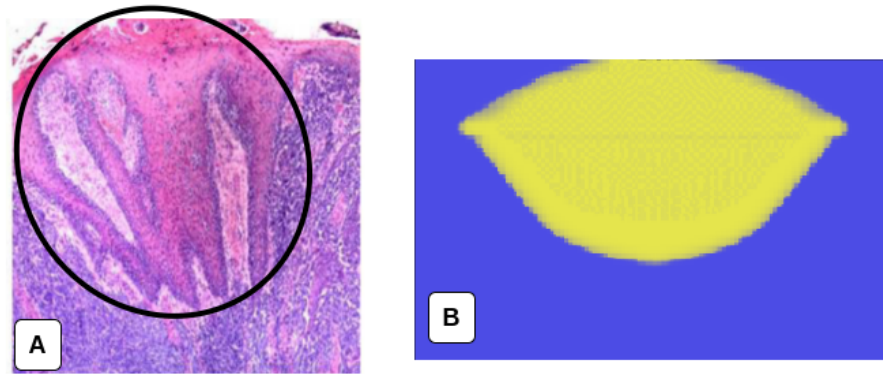


Figura 5.8: A: Imagen real de un melanoma lentiginoso acral (rodeado en negro) [9] B: Snapshot del crecimiento del melanoma a los 300 time steps de simulación. En ambos casos existe cierto crecimiento radial, pero el crecimiento vertical en el caso del melanoma real es más acrecentado que en la simulación.

simulado y un melanoma real es la homogeneidad de los resultados obtenidos frente a la heterogeneidad y complejidad que presenta un melanoma real.

5.2. Resultados visuales

A partir de estos resultados de simulación se han podido obtener a partir del *renderer* Mitsuba 2 imágenes artificiales de un melanoma en distintos tipos de piel. Como se comentó en capítulos anteriores, el modelo de transporte de luz implementado no representa la capa más superficial de la piel, la cual es la que aporta el componente especular de la piel, así como sus irregularidades. Es por ello que los resultados van a ser comparados con imágenes de dermatoscopias que permiten observar los detalles no visibles a simple vista, como se puede comprobar en la Figura 2.2. En las Figuras 5.9, 5.10 y 5.11 se muestran los *render* resultantes de los resultados de la simulación en distintos tipos de piel. El hardware utilizado ha sido el mismo mencionado anteriormente, cada imagen ha sido renderizada a 1920 x 1080 píxeles (han sido recortadas y ajustadas posteriormente), 64 *samples per pixel* y una profundidad máxima en de caminos de luz de 24 rebotes. Los tiempos de renderizado han sido de 21m 11,137s para la Figura 5.9, 12m 33,631s para la Figura 5.10 y 10m 25,315s para la Figura 5.11. Las imágenes de una misma figura presentan un tiempo de renderizado muy similar. Además, como aclaración frente al tiempo de ejecución del modelo, en este caso no se ha hecho uso de la GPU.

Una vez más, de forma similar a los resultados previamente comentados, la principal diferencia con imágenes reales, como las observadas en las Figuras 2.2 y 5.12 es la

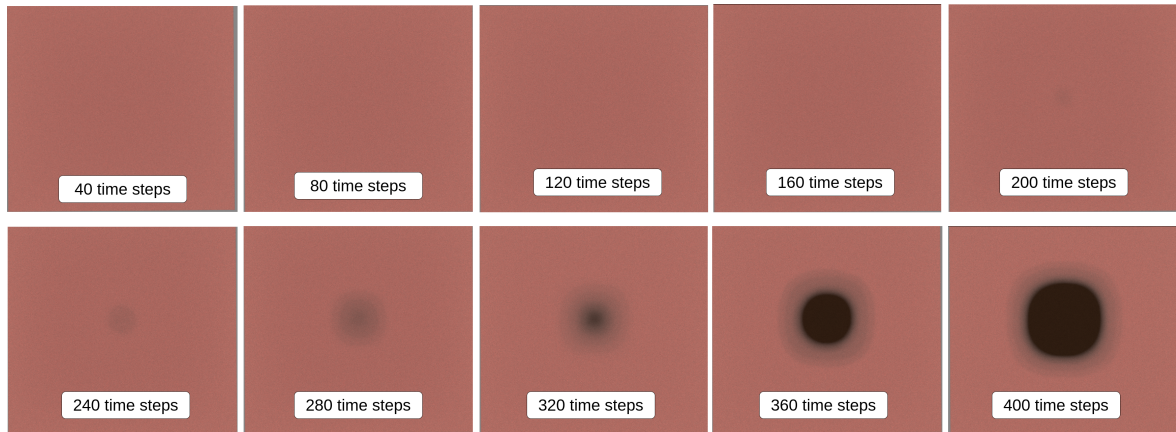


Figura 5.9: Imágenes de la evolución del melanoma en un sujeto con tipo de piel II, el melanoma empieza a ser visible sobre los 240 time steps, momento en el que el melanoma empieza a acercarse a la superficie. Además, se puede observar tanto el centro de mayor densidad del tumor como los alrededores de menor densidad. Es importante destacar la falta de heterogeneidades debido a la homogeneidad del modelo simulado.

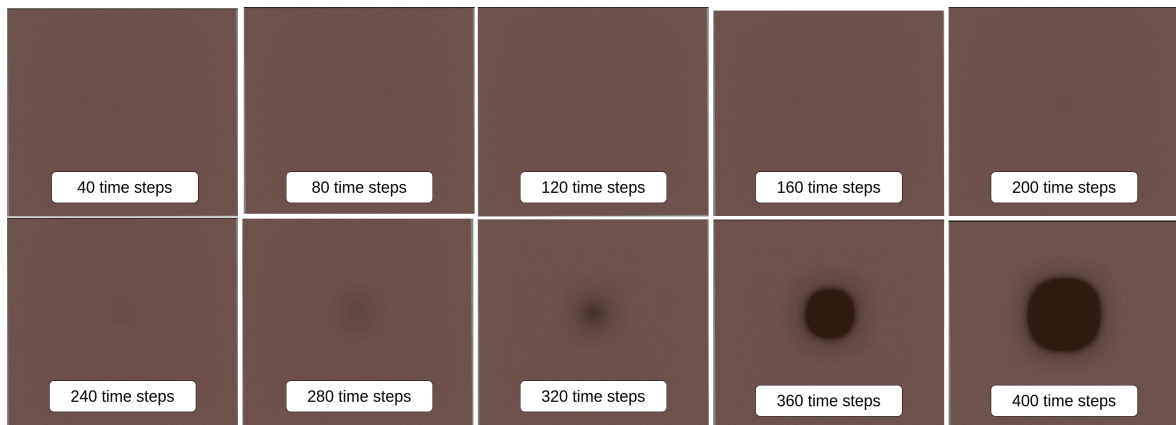


Figura 5.10: Imágenes de la evolución del melanoma en un sujeto con tipo de piel IV. El melanoma resulta difícilmente distinguible a los 280 time steps, siendo más evidente en los posteriores. Los alrededores al centro de menor densidad son difícilmente distinguibles.

homogeneidad de los resultados obtenidos frente a las distintas heterogeneidades que presentan los casos reales.

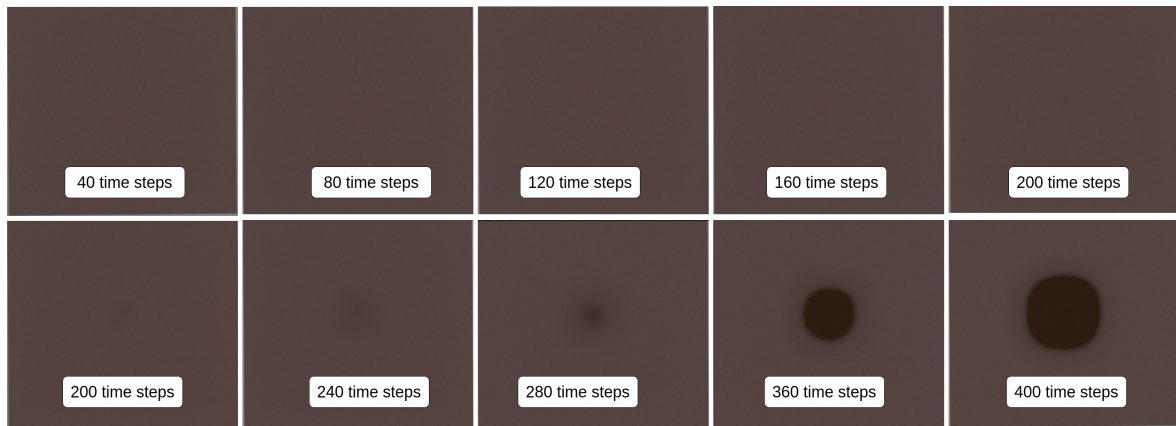


Figura 5.11: Imágenes de la evolución del melanoma en un sujeto con tipo de piel V. El melanoma es indistinguible hasta los 280 time steps de simulación. Únicamente se aprecia el centro de mayor densidad del melanoma.

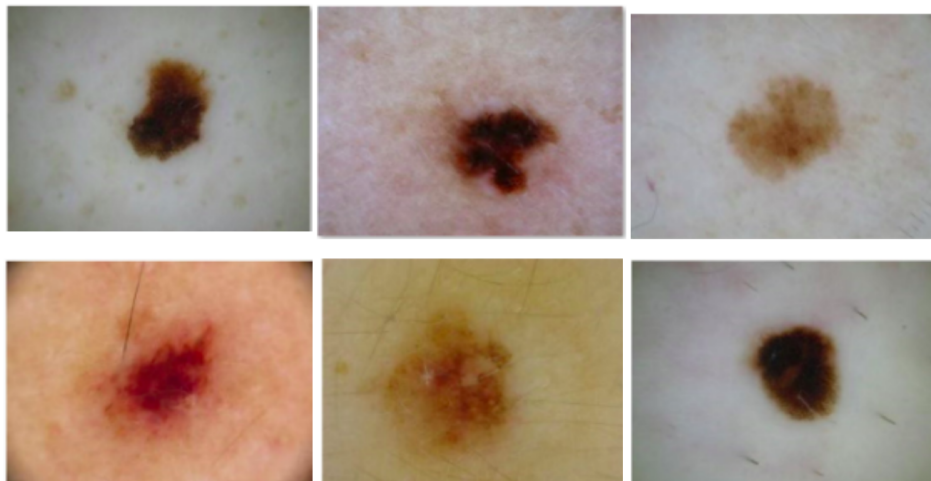


Figura 5.12: Dermatoscopias de distintos melanomas [36]. Existe heterogeneidad en la forma del desarrollo, además en algunos casos se puede distinguir entre una zona central de mayor densidad y una zona periférica de menor densidad.

Capítulo 6

Conclusiones y trabajo futuro

6.1. Limitaciones y posibles mejoras del modelo

El modelo implementado presenta ciertas limitaciones, especialmente a la hora de tratar con las distintas heterogeneidades que presenta la piel y que afectan tanto al desarrollo de los melanomas como a su aspecto final. Dichas limitaciones son fruto de determinadas simplificaciones y asunciones que presenta el modelo de simulación. Un claro ejemplo podría ser la homogeneidad del factor D_{exp} de la Ecuación 3.2, el cual modela el factor de difusión del melanoma, es decir, la “facilidad” que tiene el melanoma para expandirse. Si bien dicho valor toma distintos valores entre las distintas capas de la epidermis, así como con la dermis e hipodermis, este valor no varía a lo largo de una misma capa. Esto provoca que el melanoma acabe presentando una evolución homogénea. Dicho factor D_{exp} agrupa distintos factores que afectan al crecimiento del melanoma los cuales no han sido incluidos en el modelo. Uno de los más evidentes es la heterogeneidad intrínseca de las distintas capas de la piel, la cual contrasta con la homogeneidad de las capas en el modelo implementado, las cuales han sido modeladas como capas completamente planas superpuestas como presenta la Figura 4.1, frente a las irregularidades que presentan en la realidad, tal y como se aprecia en la Figura 6.1. Otros factores que no han sido modelados, estrechamente relacionados con el que acaba de ser comentado son los distintos factores mecánicos que condicionan el crecimiento del melanoma. Existen trabajos [37] que han modelado las fuerzas de tensión y compresión que presentan los distintos tejidos conforme se desarrolla un melanoma. Finalmente, otra simplificación notable es el modelado de la vasculatura, existen trabajos mucho más complejos que representan también la cantidad de flujo sanguíneo por cada uno de los capilares, así como la diferencia entre capilares arteriales y venosos [28]. Respecto al modelo de transporte de luz, la simplificación más evidente es la de modelar únicamente el componente difuso de la imagen, eliminando así las irregularidades de la capa más externa de la piel. Esta simplificación no obstante, podría ser útil según el caso de

aplicación de las imágenes, teniendo una naturaleza similar a las dermatoscopias [11]. Todas estas mejoras al modelo habría que realizarlas no obstante, con la supervisión de expertos tanto en oncología como en dermatología.

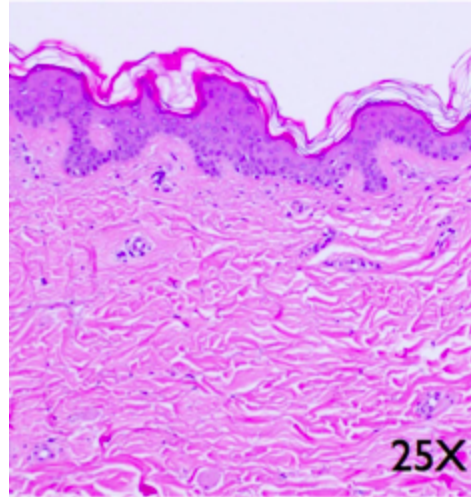


Figura 6.1: Imagen real de las distintas capas de la piel a 25 aumentos.[37]. Las células blancas corresponden al *stratum corneum*, la capa inferior morada corresponde al resto de la epidermis, mientras que la última capa inferior rosa es la dermis. Nótese la heterogeneidad de las distintas capas así como de su distribución.

6.2. Análisis del proyecto realizado

A continuación se va a presentar una reflexión sobre la metodología de trabajo que se ha seguido así como cambios que se harían a la hora de volver a afrontarlo. Este proyecto se ha llevado a cabo como trabajo fin de máster (TFM) del Máster Universitario de Ingeniería Informática de la Universidad de Zaragoza. Las primeras fases del TFM, naturalmente, fueron de investigación, especialmente del ámbito de la dermatología y oncología. Esta investigación, especialmente en las fases iniciales alcanzó un nivel de detalle excesivo, llegando a abarcar el crecimiento de un melanoma a nivel de detalle celular, siendo un nivel de detalle inabarcable con las capacidades computacionales con las que se cuenta. Por esta razón, considero que habría sido más efectivo para el desarrollo del proyecto iniciar la investigación sobre el estado del arte de la simulación computacional en una fase más temprana del mismo.

En cuanto a la fase de implementación del modelo, se siguió una metodología muy modular, de forma que había que asegurar que cada una de las partes funcionaba en su totalidad antes de integrarla a un modelo global. Si bien esta metodología considero que es la adecuada para un proyecto de estas características, tal vez habría sido más conveniente hacer una integración más continua de las distintas partes del modelo y

así comprobar que repercusión tenía en el resultado final: las imágenes. De esta forma tal vez se podría haber evitado invertir tiempo de desarrollo en algunos aspectos no tan relevantes para el correcto funcionamiento del modelo.

Capítulo 7

Bibliografía

- [1] Dirk Schadendorf, David E. Fisher, Claus Garbe, Jeffrey E. Gershenwald, Jean-Jacques Grob, Allan Halpern, Meenhard Herlyn, Michael A. Marchetti, Grant McArthur, Antoni Ribas, Alexander Roesch, and Axel Hauschild. Melanoma. Nature Reviews Disease Primers, 1(1):15003, 2015.
- [2] P H Gies, C R Roy, S Toomey, and A McLennan. Protection against solar ultraviolet radiation. Mutat. Res., 422(1):15–22, 1998.
- [3] Kalyan Saginala, Adam Barsouk, John Sukumar Aluru, Prashanth Rawla, and Alexander Barsouk. Epidemiology of melanoma. Med. Sci. (Basel), 9(4):63, 2021.
- [4] Álvaro Enrique Acosta, Eduardo Fierro, Victoria Eugenia Velásquez, and Xavier Rueda. Melanoma: patogénesis, clínica e histopatología. Rev Asoc Colom Dermatol, 17(2), 2009.
- [5] Craig Donner and Henrik Jensen. A spectral bssrdf for shading human skin. pages 409–417, 2006.
- [6] Carlos Aliaga, Christophe Hery, and Mengqi Xia. Estimation of spectral biophysical skin properties from captured rgb albedo. 2022.
- [7] Jose A. Iglesias-Guitian, Carlos Aliaga, Adrian Jarabo, and Diego Gutierrez. A biophysically-based model of the optical properties of skin aging. Computer Graphics Forum (EUROGRAPHICS 2015), 34(2), 2015.
- [8] Jorge Jimenez, Timothy Scully, Nuno Barbosa, Craig Donner, Xenxo Alvarez, Teresa Vieira, Paul Matts, Veronica Orvalho, Diego Gutiérrez, and Tim Weyrich. A practical appearance model for dynamic facial color. ACM Trans. Graph., 29:141, 12 2010.

- [9] W. Dzwiniel, A. Klusek, and O.V. Vasilyev. Supermodeling in simulation of melanoma progression. Procedia Computer Science, 80:999–1010, 2016.
- [10] Takanori Igarashi, Ko Nishino, and Shree Nayar. The appearance of human skin. Foundations and Trends in Computer Graphics and Vision, 3:1–95, 2007.
- [11] José Francisco Gallegos-Hernández, Alma Lilia Ortiz-Maldonado, Gerardo Gabriel Minauro-Muñoz, Héctor Arias-Ceballos, and Martín Hernández-Sanjuan. Dermatoscopia en melanoma cutáneo. Cirugía y Cirujanos, 83(2):107–111, 2015.
- [12] Adrian Jarabo, Carlos Aliaga, and Diego Gutierrez. A radiative transfer framework for spatially-correlated materials. ACM Transactions on Graphics (TOG), 37(4):1–13, 2018.
- [13] Stephen R. Marschner, Stephen H. Westin, Eric P. F. Lafortune, Kenneth E. Torrance, and Donald P. Greenberg. Image-based brdf measurement including human skin. pages 131–144, 1999.
- [14] Jos Stam. An illumination model for a skin layer bounded by rough surfaces. 08 2001.
- [15] Henrik Wann, Jensen Stephen, R. Marschner, Marc Levoy, and Pat Hanrahan. A practical model for subsurface light transport. 35, 09 2002.
- [16] Craig Donner and Henrik Jensen. Light diffusion in multi-layered translucent materials. ACM Trans. Graph., 24:1032–1039, 07 2005.
- [17] Eugene D’Eon and Geoffrey Irving. A quantized-diffusion model for rendering translucent materials. 30(4), 2011.
- [18] Ralf Habel, Per H. Christensen, and Wojciech Jarosz. Photon beam diffusion: A hybrid Monte Carlo method for subsurface scattering. Computer Graphics Forum (Proceedings of EGSR), 32(4), 2013.
- [19] Magnus Wrenninge, Ryusuke Villemin, and Christophe Hery. Path traced subsurface scattering using anisotropic phase functions and non-exponential free flights. Technical report, Tech. Rep. 17-07, Pixar. <https://graphics.pixar.com/library> . . . , 2017.
- [20] Craig Donner, Tim Weyrich, Eugene d’Eon, Ravi Ramamoorthi, and Szymon Rusinkiewicz. A layered, heterogeneous reflectance model for acquiring and rendering human skin. ACM Trans. Graph., 27:140, 12 2008.

- [21] N Tsumura, H Haneishi, and Y Miyake. Independent-component analysis of skin color image. J. Opt. Soc. Am. A Opt. Image Sci. Vis., 16(9):2169–2176, 1999.
- [22] Norimichi Tsumura, Nobutoshi Ojima, Kayoko Sato, Mitsuhiro Shiraishi, Hideto Shimizu, Hirohide Nabeshima, Syuuichi Akazaki, Kimihiko Hori, and Yoichi Miyake. Image-based skin color and texture analysis/synthesis by extracting hemoglobin and melanin information in the skin. 2003.
- [23] Zhao Liu and Josiane Zerubia. Skin image illumination modeling and chromophore identification for melanoma diagnosis. Phys. Med. Biol., 60(9):3415–3431, 2015.
- [24] Antonio Fuduli, Pierangelo Veltri, Eugenio Vocaturo, and Ester Zumpano. Melanoma detection using color and texture features in computer vision systems. Advances in Science, Technology and Engineering Systems Journal, 4, 2019.
- [25] Vincent J. Hearing and Stanley P. L. Leong. From Melanocytes to Melanoma. Humana Press, 2006.
- [26] Alvaro C Laga and George F Murphy. Cellular heterogeneity in vertical growth phase melanoma. Arch. Pathol. Lab. Med., 134(12):1750–1757, 2010.
- [27] M A J Chaplain, S R McDougall, and A R A Anderson. Mathematical modeling of tumor-induced angiogenesis. Annu. Rev. Biomed. Eng., 8(1):233–257, 2006.
- [28] M Welter and H Rieger. Physical determinants of vascular network remodeling during tumor growth. Eur. Phys. J. E Soft Matter, 33(2):149–163, 2010.
- [29] Nikolas K Haass and Meenhard Herlyn. Normal human melanocyte homeostasis as a paradigm for understanding melanoma. J. Investig. Dermatol. Symp. Proc., 10(2):153–163, 2005.
- [30] Michael Potente, Holger Gerhardt, and Peter Carmeliet. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. Cell, 146(6):873–887, 2011.
- [31] S R McDougall, A R A Anderson, M A J Chaplain, and J A Sherratt. Mathematical modelling of flow through vascular networks: implications for tumour-induced angiogenesis and chemotherapy strategies. Bull. Math. Biol., 64(4):673–702, 2002.
- [32] Alexander R A Anderson. A hybrid mathematical model of solid tumour invasion: the importance of cell adhesion. Math. Med. Biol., 22(2):163–186, 2005.

- [33] K M Yamada. Fibronectin peptides in cell migration and wound repair. J. Clin. Invest., 105(11):1507–1509, 2000.
- [34] Thrust. <https://thrust.github.io/>.
- [35] Jan Novák, Iliyan Georgiev, Johannes Hanika, Jaroslav Krivánek, and Wojciech Jarosz. Monte carlo methods for physically based volume rendering. In SIGGRAPH Courses, pages 14–1, 2018.
- [36] Linda Tognetti, Alessandra Cartocci, Elisa Cinotti, Elvira Moscarella, Francesca Farnetani, Cristina Carrera, Aimilios Lallas, Danica Todorovic, Caterina Longo, Susana Puig, Jean Luc Perrot, Giuseppe Argenziano, Giovanni Pellacani, Gennaro Cataldo, Alberto Balistreri, Gabriele Cevenini, and Pietro Rubegni. Dermoscopy of early melanomas: variation according to the anatomic site. Archives of Dermatological Research, 314(2):183–190, 2022.
- [37] Alessandro Taloni, Alexander A Alemi, Emilio Ciusani, James P Sethna, Stefano Zapperi, and Caterina A M La Porta. Mechanical properties of growing melanocytic nevi and the progression to melanoma. PLoS One, 9(4), 2014.
- [38] Carlos Esteban Alonso and Gabriel Esetan Salerni. Breve historia del melanoma.de hipócrates a handley. Colegio Ibero-Latino-Americano de Dermatología, 2016.
- [39] Adekanmi Adegun and Serestina Viriri. Deep learning techniques for skin lesion analysis and melanoma cancer detection: a survey of state-of-the-art. Artificial Intelligence Review, 54(2):811–841, 2021.
- [40] Sina Anvari, Shruti Nambiar, Jun Pang, and Nima Maftoon. Computational models and simulations of cancer metastasis. Archives of Computational Methods in Engineering, 28(7):4837–4859, 2021.
- [41] Adekanmi Adegun and Serestina Viriri. Deep learning techniques for skin lesion analysis and melanoma cancer detection: a survey of state-of-the-art. Artificial Intelligence Review, 54(2):811–841, 2021.
- [42] Antonio Fuduli, Pierangelo Veltri, Eugenio Vocaturo, and Ester Zumpano. Melanoma detection using color and texture features in computer vision systems. Advances in Science, Technology and Engineering Systems Journal, 4, 2019.
- [43] Mitsuba 2. <https://mitsuba2.readthedocs.io/en/latest/>.
- [44] Openvdb. <https://www.openvdb.org/>.

[45] Nanovdb. <https://developer.nvidia.com/nanovdb>.

Anexos

Anexo A

Vecindad a células endoteliales

A la hora de la implementación de esta variable surgieron varias dudas, como por ejemplo qué variable es necesario tener en cuenta para decidir si se es vecino de una célula endotelial o en qué consiste exactamente ser "vecino".

En el modelo que se utilizó como referencia [9] especifica que " $n_i = 0$ in the vicinity of the endothelial cells and 0 elsewhere", al llevarlo a la práctica a este modelo se decidió utilizar la variable n_d como referencia para comprobar la vecindad. Esto se debe a que la variable n como tal representa hacia que región del espacio deben seguir migrando los capilares, los cuales están representados mediante la variable n_d .

En cuanto a la "vecindad", existía una dicotomía entre lo citado anteriormente y la definición que dan en [27], donde " n_i is a Boolean value (1 or 0) that indicates the presence or absence of an endothelial cell **at a given position**". Nótese que en este caso define n_i como un lugar en el que existe una célula endotelial ($n_d = 1$ en este caso) y no un lugar vecino.

Finalmente se decidió optar por esta segunda definición por un aspecto técnico que se va a abordar a continuación.

En la figura A.1 se muestra el comportamiento siguiendo la primera definición de

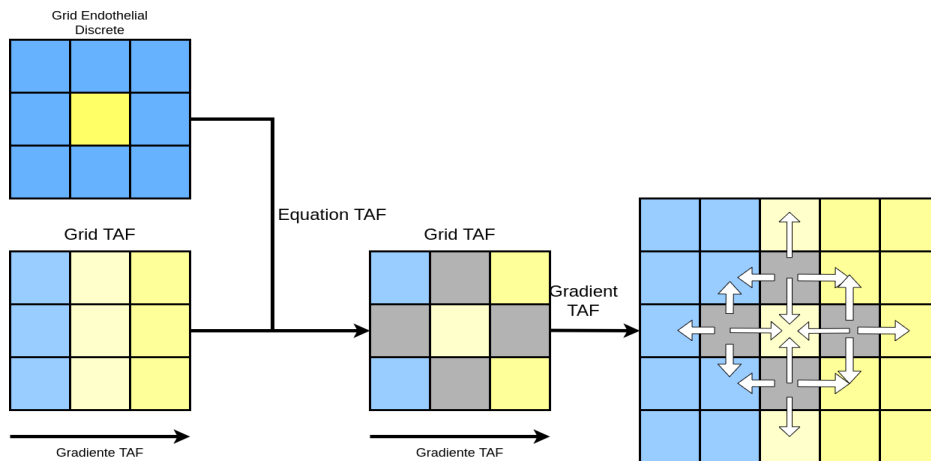


Figura A.1: Comportamiento $n_i = 1$ en vecinos

vecindad explicada. Siendo el grid endothelial discreto el correspondiente a la variable n_d y equation TAF la ecuación de evolución de los TAF. Los valores azules corresponden a valores bajos y los amarillos a altos.

Observando el campo vectorial generado por el gradiente y según la definición del operador de divergencia, el cual aparece explicado en la figura A.2, se comprueba que la divergencia tomará un valor negativo en el lugar donde $n_d = 1$, teniendo en cuenta el factor negativo de la ecuación 2.1 esto provocará que las células endoteliales tiendan a quedarse estáticas, en lugar de avanzar conforme al gradiente del TAF.

Por otro lado, si se toma como $n_i = 1$ aquellos lugares tales que $n_d = 1$ se observa el

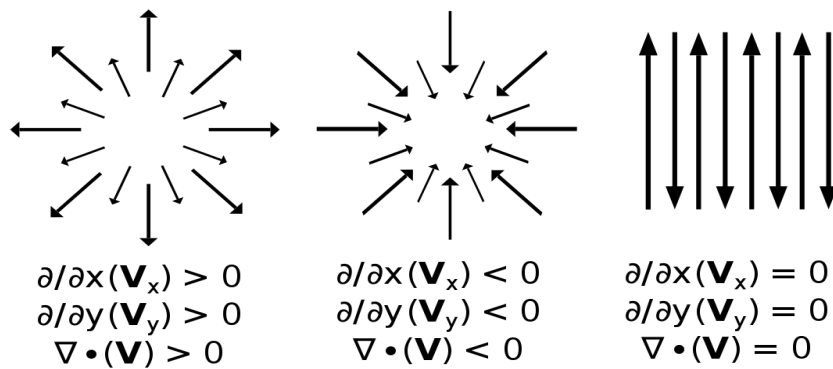


Figura A.2: Definición divergencia. fuente:Wikipedia

comportamiento descrito en la figura A.3, el cual favorece que las células endoteliales avancen a favor del gradiente del TAF, siendo este el comportamiento deseado.

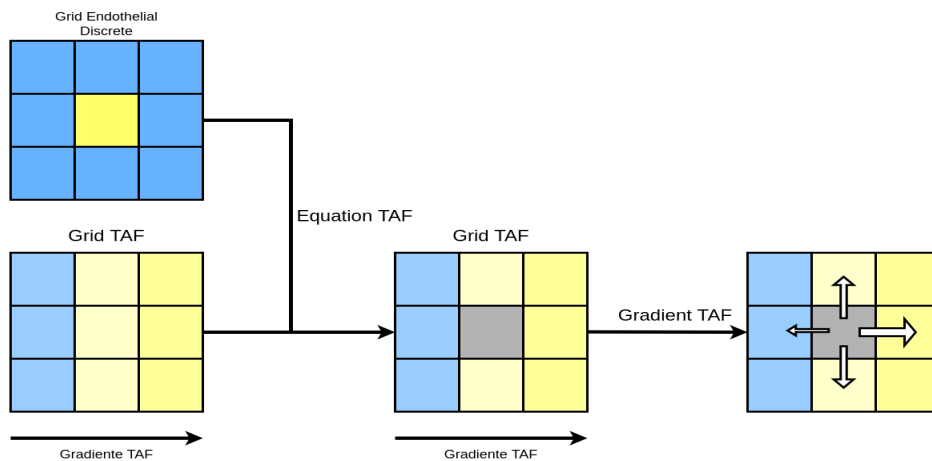


Figura A.3: Comportamiento $n_i = 1$ en el mismo lugar

Anexo B

Detalles de implementación angiogénesis

Inicialmente, el algoritmo que se decidió para la implementación de este comportamiento fue el siguiente: El algoritmo 2 esencialmente comprueba los

Algorithm 2 Primera versión angiogénesis

```
for voxel in grid do                                ▷ Iteramos sobre cada región del espacio
   $i, j, k \leftarrow \text{coords}(\text{voxel})$            ▷ Obtenemos las coordenadas del voxel en el grid 3D
  if  $\text{tip}(i, j, k) = 1$  then                         ▷ Migración únicamente desde extremo de capilar
    offsets  $\leftarrow \{-1, 1\}$ 
     $\text{MaxN} \leftarrow -\infty$ 
     $\text{MaxCoords} \leftarrow \{i, j, k\}$ 
    for offset in offsets do                          ▷ Comprobamos los alrededores
      for dimension in  $\{1, 2, 3\}$  do
         $\text{newCoord} \leftarrow i, j, k$ 
         $\text{newCoord}[\text{dimension}] \leftarrow \text{newCoord}[\text{dimension}] + \text{offset}$ 
        if  $n(\text{newCoord}) > \text{MaxN}$  then                ▷ Comprobamos el valor de la
variable de estado  $n$ 
           $\text{MaxN} = n(\text{newCoord})$ 
           $\text{MaxCoords} = \text{newCoord}$ 
        end if
      end for
    end for
     $n_i(\text{MaxCoords}) = 1$                                 ▷ Migramos el capilar
     $\text{tip}(\text{MaxCoords}) = 2$                                 ▷ Migramos el extremo del capilar
  end if
end for
```

alrededores de un lugar tal que $\text{tip} = 1$ y realiza los cambios pertinentes para la migración en aquel lugar adyacente que tenga el máximo valor de n .

El comportamiento de este algoritmo es correcto, no obstante debido a limitaciones técnicas de la implementación de la librería *NanoVDB* su funcionamiento no era el esperado.

El acceso a los voxels en NanoVDB está compartimentado, de forma que usando las herramientas de acceso que proporciona la librería se puede leer cualquier vóxel del grid pero únicamente se puede escribir en un subconjunto de estos, dicho subconjunto recibe el nombre de *leaf*.

Por este motivo el algoritmo 2 no se puede utilizar correctamente, ya que puede darse el caso en el que para un voxel con $tip = 1$ y coordenadas (i, j, k) no se pueda escribir en alguno de sus vóxeles adyacentes de forma correcta, tal y como se observa en la figura B.1. En dicha figura se muestra un ejemplo de mal comportamiento de la implementación del algoritmo 2 en NanoVDB. Se puede observar que según la disposición del vóxel con $tip = 1$, dentro de su propio *leaf* el acceso a los vóxeles adyacentes realizado por el algoritmo 2 no corresponde con el deseado para el buen funcionamiento del mismo. El algoritmo 1 básicamente consiste en comprobar si cada

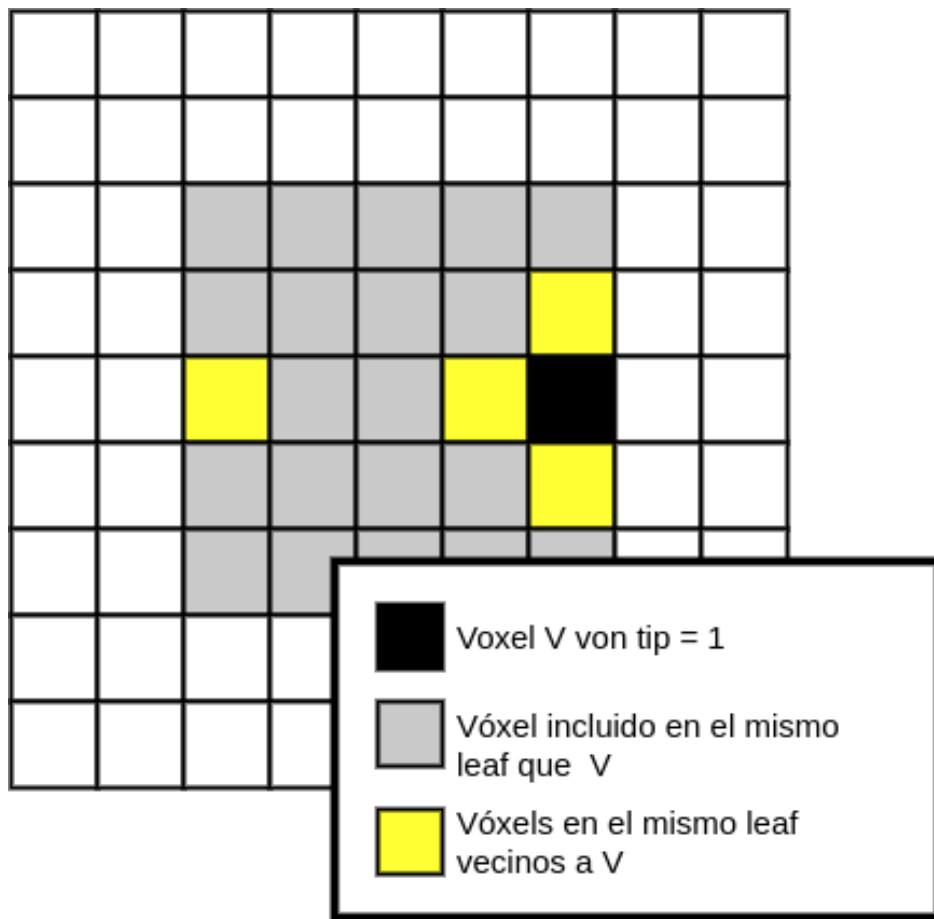


Figura B.1: Comportamiento de escritura de vóxeles en NanoVDB

vóxel adyacente a un vóxel V tal que $tip = 1$ tiene el mayor valor de la variable n . En primera instancia, se puede apreciar que el algoritmo 1 realiza trabajo inútil.^{en} comparación con el algoritmo 2, no obstante hay que tener en cuenta que al ejecutarse ambos algoritmos en GPU el bucle exterior sobre todos los vóxeles será paralelizado.

Esto provocará que cada vóxel sea procesado paralelamente por un hilo de la GPU. El algoritmo 1, a diferencia del algoritmo 2 permite que, tras obtener el *leaf* del vóxel con coordenadas (i, j, k) se escriba únicamente en ese mismo vóxel. Esto evita el comportamiento descrito en la figura 1.

Otra opción, para evitar realizar trabajo no necesario en la GPU podría ser transferir los datos a la CPU, ejecutar el algoritmo 2 y volver a realizar una copia a GPU, esto no obstante conllevaba un overhead muy superior debido al traspaso de memoria entre dispositivos, por lo que fue descartada.

Anexo C

Corrección del crecimiento del tumor

Debido a la implementación del gradiente en NanoVDB ocurría el problema descrito en la figura C.1 Una vez que se alcanza la suficiente presión P en una región del espacio, el flujo del tumor J toma valores vectoriales no nulos, no obstante, el cálculo del gradiente de dicho flujo y de su divergencia se comporta de la forma explicada en la figura C.1, llevando a que el tumor presente el crecimiento de la figura C.2.

Para evitar este problema se podría aumentar la resolución del grid utilizado para

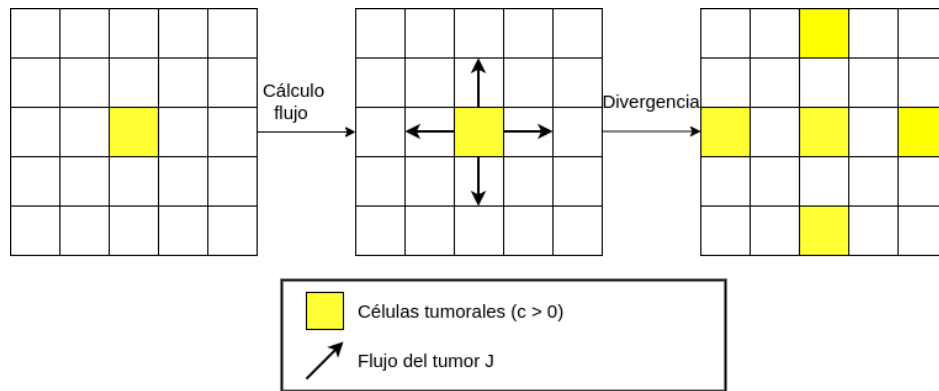


Figura C.1: Comportamiento del flujo tumoral J

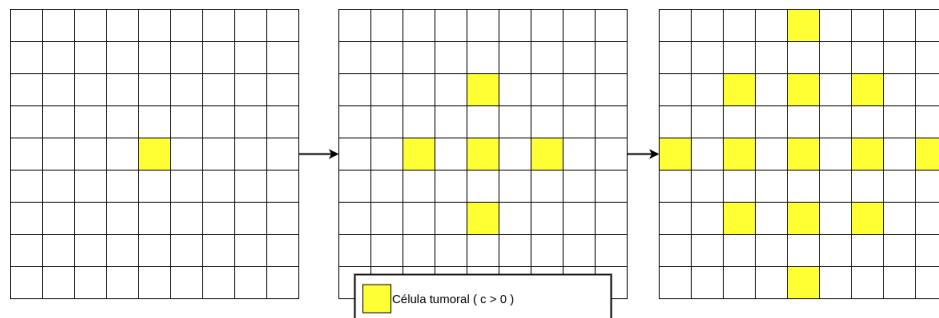


Figura C.2: Crecimiento tumoral

las variables vectoriales, duplicando su tamaño, de esta forma en el grid vectorial

existirían vóxeles intermedios entre sus homólogos del grid que representa la variable c . Esta implementación no obstante presentaba problemas técnicos de implementación, ya que hacía necesario una conversión entre las coordenadas de los grids vectoriales y los escalares. Además, debido a las características técnicas del equipo utilizado, no se contaba con la memoria suficiente en GPU para dicha implementación.

Por esta razón se decidió optar por corregir el comportamiento de la figura C.2 realizando un promediado posterior, consiguiendo de esta forma un crecimiento más correcto, como se observa en la figura C.3. Nótese que esta corrección provoca un

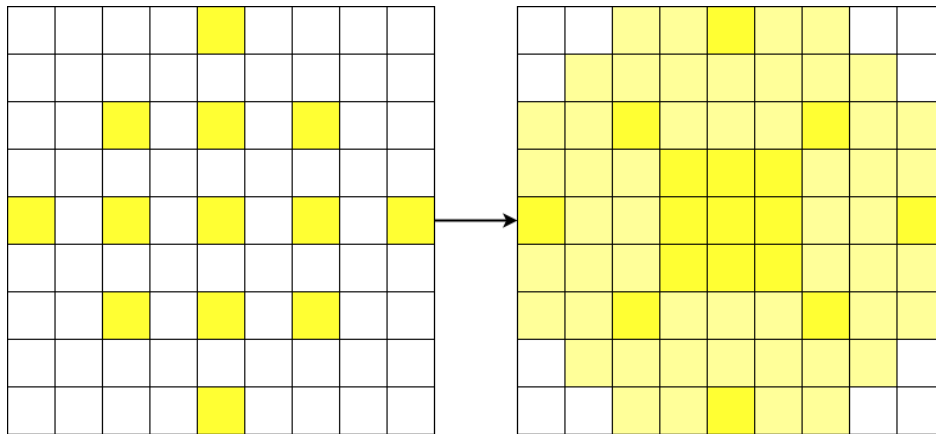


Figura C.3: Corrección del crecimiento mediante promediado

crecimiento más rápido del tumor, lo cuál ha llevado a la modificación de ciertos parámetros, explicados en las secciones posteriores.

Anexo D

Normalización de los resultados de la ecuación de Poisson

Algorithm 3 Algoritmo normalización ecuación Poisson

$prevMax \leftarrow getMax(grid)$ \triangleright Obtenemos el máximo antes de resolver la ecuación
 $grid \leftarrow solvePoisson(grid)$
 $maxValue \leftarrow getMax(grid)$ \triangleright Obtenemos el máximo valor del grid
 $minValue \leftarrow getMin(grid)$ \triangleright Obtenemos el mínimo valor del grid
 $addition \leftarrow maxValue - minValue$
 $newMax \leftarrow maxValue + addition$
 $grid \leftarrow grid + addition$ \triangleright Desplazamos para evitar valores no nulos
 $grid \leftarrow (1,0 - grid/newMax) * prevMax$
